

# Glomerulonefrite lúpica e ausência de anticorpos antinucleares. Relato de caso\*

## *Lupus nephritis and absence of antinuclear antibodies. Case report*

Saulo da Silva Diógenes<sup>1</sup>, Tatiane Bezerra Moura<sup>2</sup>, Max Victor Carioca Freitas<sup>3</sup>, Antônio Luiz Carneiro Jerônimo<sup>4</sup>

\*Recebido do Serviço de Clínica Médica do Hospital Geral Dr. César Cals de Oliveira (HGCCO), Fortaleza, CE.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença autoimune de etiologia desconhecida que se caracteriza por períodos de remissão e de atividade envolvendo múltiplos órgãos. O comprometimento renal associado ao LES ainda constitui um dos fatores de maior morbidade e mortalidade da doença. O Fator Antinuclear (FAN) geralmente é detectado em 95% dos pacientes com LES. Nos 5% restantes, apesar de FAN negativo, o anti-Ro (SS-A) habitualmente é positivo. Em estudos recentes, nos quais FAN é analisado por técnica de imunofluorescência indireta em células Hep-2, somente 0,14% dos casos apresentam esse marcador sorológico negativo. O objetivo deste estudo foi alertar os médicos quanto à possibilidade do diagnóstico de LES, mesmo na ausência dos critérios clínicos e laboratoriais suficientes, salientando a importância da biópsia e do histopatológico na confirmação da doença.

**RELATO DO CASO:** Paciente com 29 anos que evoluiu no final da gestação e puerpério com aumento da creatinina e proteinúria nefrótica (6,153/24h). Apesar da ausência de anticorpos antinucleares detectáveis por pesquisa de FAN em células HEp-2 e apenas dois critérios para LES (serosite e alterações renais), o diagnóstico de LES foi confirmado pelo estudo histopatológico do tecido renal.

**CONCLUSÃO:** No caso apresentado houve o diagnóstico

de LES pela histopatologia renal, apesar da insuficiência de critérios. Talvez os atuais critérios possam ser reavaliados e novos dados acrescentados.

**Descritores:** Anticorpos Antinucleares, Diagnóstico, Nefrite Lúpica.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is an autoimmune disease of unknown etiology that is characterized by periods of remission and activity involving multiple organs. The renal impairment associated with SLE is still one of the factors for increased morbidity and mortality of the disease. The antinuclear factor (ANF) is usually detected in 95% of SLE patients. In the remaining 5%, despite negative ANF, anti-Ro (SS-A) is usually positive. In recent studies, in which ANF is analyzed by indirect immunofluorescence technique on Hep-2 cells, only 0.14% of the cases there is negative serologic marker. This study aimed to warn physicians about the possibility of diagnosis of SLE, even in the absence of sufficient clinical and laboratory criteria, stressing the importance of biopsy and histopathologic confirmation of the disease.

**CASE REPORT:** Patient 29 years who evolved at the end of pregnancy and puerperium with increased creatinine and nephrotic proteinuria (6.153 g/24h). Despite the absence of detectable antinuclear antibodies in search of ANF in HEp-2 cells and only two criteria for SLE (serositis and renal changes), the diagnosis of SLE was confirmed by histological examination of renal tissue.

**CONCLUSION:** In the case presented there was the diagnosis of SLE by renal histopathology, despite the lack of criteria. Perhaps the current criteria can be reviewed and new data added.

**Keywords:** Antinuclear Antibodies, Diagnosis, Lupus Nephritis.

### INTRODUÇÃO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença autoimune de etiologia desconhecida, contra antígenos nucleares. Caracteriza-se por períodos de remissão e atividade

1. Graduando de Medicina da Universidade Estadual do Ceará.
2. Médica pela Universidade Estadual do Ceará.
3. Reumatologista do HGCCO. Professor Adjunto de Imunologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará.
4. Nefrologista do HGCCO.

Apresentado em 07 de maio de 2009

Aceito para publicação em 15 de julho de 2009

Endereço para correspondência:

Saulo da Silva Diógenes

Rua Professor Parente, 47 - Bairro Monte Castelo

60325-500 Fortaleza, CE.

E-mail: ssdiogenes@yahoo.com.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

envolvendo múltiplos órgãos. Sua prevalência varia de 40 casos por 100.000 pessoas entre os europeus do norte a mais de 200 por 100.000 pessoas entre negros<sup>1</sup>. A estimativa da incidência do LES na região tropical brasileira é de 8,7/100.000/ano, sendo que nas mulheres a incidência é de 14,1 e nos homens, 2,2/100.00/ano<sup>2</sup>. O comprometimento renal ocorre em até 60% dos pacientes e é determinante na morbimortalidade, além de marcador de prognóstico<sup>3</sup>. A interpretação dos achados da biópsia renal é dificultada pela variabilidade morfológica e a possível inconsistência de correlação com dados clínicos-laboratoriais<sup>4</sup>. O objetivo deste estudo foi alertar os médicos quanto à possibilidade do diagnóstico de LES, mesmo na ausência dos critérios clínicos e laboratoriais suficientes, salientando a importância da biópsia e do histopatológico na confirmação da doença.

## RELATO DO CASO

Paciente com 29 anos, gestante, moradora da área rural do Ceará, internada no serviço de Obstetria do Hospital Geral Dr. César Cals de Oliveira (HGCCO), com quadro clínico sugestivo de pré-eclâmpsia, tendo sido interrompida sua gestação com 38 semanas. O feto encontrava-se vivo e saudável. A paciente referia irmã com nefropatia crônica em programa de hemodiálise. Negava queixas cutâneas e articulares. Ao exame físico, apresentava frequência cardíaca: 120 bpm; frequência respiratória: 30 irpm; pressão arterial: 160 x 100 mmHg; ausculta cardíaca: ritmo regular em dois tempos com bulhas normofonéticas; ausculta pulmonar: murmúrio vesicular diminuído em bases, sem ruídos adventícios; refluxo hepato-jugular presente; edema nos membros inferiores (2+/4+). Os exames complementares, após a cesariana, mostraram aumento de creatinina (2,7 mg/dL) e de ureia (80 mg/dL); proteinúria de 24h de 2,71 g e ausência de consumo de fatores do complemento (C3 e C4). A ultrassonografia (US) abdominal mostrou hepatomegalia e sinais de nefropatia aguda. A paciente foi submetida à biópsia renal e a microscopia revelou glomerulonefrite proliferativa difusa, padrão endocapilar, com esclerose segmentar (4/12), sinéquias e crescentes fibrocelulares (2/12); atrofia tubular multifocal com fibrose intersticial moderada; aterosclerose hialina e hiperplasia fibrosa moderada da íntima arterial (Figuras 1 e 2). A imunofluorescência direta mostrou depósitos granulares de distribuição difusa em padrão subendotelial contendo depósito de IgA (+), IgG (++), IgM (+), C1q (+/+), C3d (+/+/+), cadeias leves kappa (+) e lambda (+/+), sugerindo doença mediada por imunocomplexos – classe IV da classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS). Iniciou-se pulsoterapia endovenosa com metilprednisolona (500 mg/dia) por três dias, como preconizado pela SBN<sup>5</sup>, seguida corticoterapia oral com prednisona (60 mg/dia). Os exames laboratoriais sequenciais evidenciaram FAN, anti-dsDNA, anti-Sm,

anti-Ro, anti-La, anticoagulante lúpico, anticardiolipina, VDRL, HIV, anti-HCV, HBsAg e Anti-HBs negativos; C3 de 88 mg/dL, C4 de 45,3 mg/dL e CH50 de 268 mg/dL; creatinina de 3,2 mg/dL; ureia de 110 mg/dL e proteinúria de 24h de 6,153 g. A US de tórax evidenciou pequeno derrame pleural à esquerda. O ecocardiograma mostrou derrame pericárdico moderado. Associada ao corticoide prescreveu-se pulsoterapia com ciclofosfamida (1 g/dia por 3 dias). Recebeu alta com melhora dos níveis de creatinina (2,1 mg/dL), sendo encaminhada para acompanhamento ambulatorial em uso de prednisona de 1 mg/kg/dia e das medicações anti-hipertensivas, nifedipina (60 mg/dia), pindolol (10 mg/dia), clonidina (0,3 mg/dia) e hidralazina

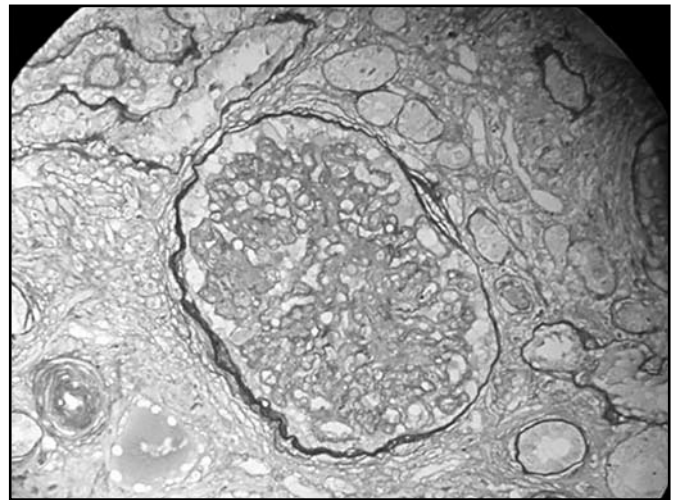


Figura 1 – Glomérulo Renal

Fotomicrografia do rim na coloração hematoxilina-eosina, mostrando glomérulo aumentado de volume, com hiper celularidade à custa de proliferação de células próprias, com oclusão dos lumens capilares e alças capilares periféricas com duplo contorno. Vasos arteriais com hiperplasia fibrosa.

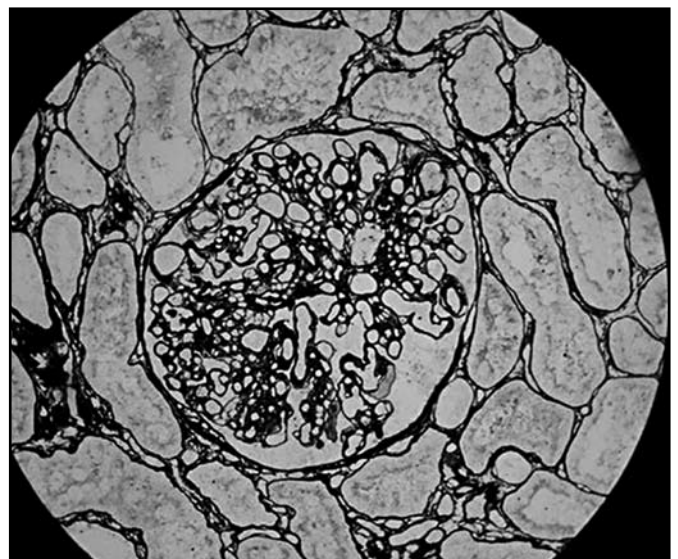


Figura 2 – Alças Capilares

Coloração pela prata metenamina, mostrando o aspecto de duplo contorno das alças capilares.

(150 mg/dia) e prednisona (60 mg/dia), além de orientação para manter pulsoterapia mensal com ciclofosfamida. Após quatro semanas, a paciente estava clinicamente bem, mas mantendo creatinina de 2,1 mg/dL e ainda hipertensa, necessitando de ajuste na medicação hipotensora.

## DISCUSSÃO

O comprometimento renal ocorre em até 60% dos pacientes com LES<sup>3</sup>, podendo ser a manifestação inicial em alguns casos. Os tipos histológicos mais frequentemente encontrados em estudos de biópsias são as formas proliferativa focal ou difusa<sup>3,4</sup>. É uma importante causa de morbimortalidade, sendo comum o aparecimento de hipertensão arterial, síndrome nefrótica e insuficiência renal<sup>4</sup>. O FAN geralmente é detectado em 95% dos pacientes com LES. Nos cinco por cento restantes, o FAN negativo se acompanha de anti-Ro SS-A positivo<sup>6</sup>. Os anticorpos anti-dsDNA têm especificidade de 97%, sendo importantes para o diagnóstico, bem como para a avaliação da atividade da doença, havendo associação entre os títulos de anti-dsDNA e a presença da nefrite lúpica<sup>7</sup>. Há relatos de LES com FAN negativo, entretanto, a maioria ocorreu antes de se fazer uso de substrato humano, células HEp-2, para o teste do FAN. Ademais, a maior parte desses, foi positiva para outros testes sorológicos, como anti-dsDNA, anti-Ro, anti-La, anti-Sm ou anti-RNP<sup>6</sup>, exceto para anticorpo antinuclear, que usualmente positiva apenas quando o FAN é positivo e não necessariamente com padrão homogêneo<sup>8</sup>. Uma metanálise recente sugere que, com o uso das células HEp-2, FAN negativo nos pacientes lúpicos é extremamente raro, havendo uma incidência de menos de 2%<sup>9</sup>. Outro autor afirma que o FAN, analisado por técnica de imunofluorescência indireta em células Hep-2, encontra-se negativo em somente 0,14%

dos casos<sup>10</sup>. O presente relato trata de paciente com diagnóstico de LES caracterizado pelo estudo histopatológico do tecido renal, apesar da ausência dos marcadores imunológicos. A biópsia renal, portanto, é necessária para estabelecer a classificação histológica com implicações prognósticas e terapêuticas; excluir outras manifestações da doença, como a microangiopatia trombótica; determinar os índices de atividade e cronicidade da lesão; e estabelecer a causa de insuficiência renal aguda coexistente<sup>3</sup>. A classificação da nefrite lúpica foi sugerida pela Sociedade Internacional de Nefrologia e pela Sociedade de Patologias Renais em 2003 (Tabela 1)<sup>4,5</sup>. O objetivo terapêutico, na nefrite lúpica, consiste em reduzir a proteinúria e preservar a função renal através da associação de corticoide e imunossuppressores, especialmente nas classes histológicas III e IV, com o menor efeito tóxico medicamentoso. A paciente teve o diagnóstico de LES através da biópsia renal, com apenas outro critério diagnóstico, a serosite. Não houve positividade do FAN, mas houve redução dos níveis de complemento C3 e C4, o que não havia nos exames da admissão. É possível que os parâmetros de normalidade do complemento na admissão tenham ocorrido devido ao fato de a gestação poder aumentar seus níveis séricos, tendo reduzido com o progredir da doença e o fim da gestação<sup>11</sup>. A biópsia revelou padrão característico de glomerulonefrite lúpica classe IV da OMS, sendo esta a forma mais grave. A apresentação deste caso mostra aspecto interessante para aprendizado: a relevância da biópsia renal para esclarecimento diagnóstico numa paciente com quadro de pré-eclâmpsia que, pelo aparecimento precoce da hipertensão, sugeria não se tratar de uma pré-eclâmpsia primária, mas sobreposta a uma doença de base. A história familiar de nefropatia fortalecia a hipótese de se tratar de uma doença de caráter hereditário, não confirmada posteriormente. A histologia e a imunofluores-

Tabela 1 – Classificação de glomerulonefrite em lúpus eritematoso sistêmico

I	GN mesangial mínima: aspecto normal à MO; depósitos mesangiais à IF
II	GN proliferativa mesangial: expansão de matriz ou celularidade mesangial de qualquer grau à MO; esparsos depósitos sub-epiteliais ou sub-endoteliais à IF/ME
III	A GN proliferativa focal com lesões ativas A/C GN proliferativa focal com lesões ativas e crônicas C GN proliferativa focal com lesões crônicas
IV	S-A GN proliferativa segmentar difusa, lesões ativas e necrotizantes G-A GN proliferativa global difusa, lesões ativas e necrotizantes S-A/C GN proliferativa segmentar difusa, lesões ativas e crônicas G-A/C GN proliferativa global difusa, lesões ativas e crônicas S-C GN proliferativa segmentar difusa, lesões crônicas com cicatrizes C-C GN proliferativa global difusa, lesões crônicas com cicatrizes
V	GN membranosa – depósitos sub-epiteliais globais, ou segmentares ou suas seqüelas à MO, IF ou ME, combinada ou não às classes III e IV.
VI	GN lúpica esclerosante avançada – mais de 90% de glomérulos escleróticos sem lesões ativas residuais

GN = glomerulonefrite; MO = microscopia óptica; IF = imunofluorescência; ME = microscopia eletrônica (*International Society of Nephrology Working Group on the Classification of Lupus Nephritis; Renal Pathology Society Working Group on the Classification of Lupus Nephritis in 2003*)

cência do tecido renal definiu o diagnóstico de LES, com envolvimento predominantemente renal, apesar da ausência de marcadores imunológicos.

## CONCLUSÃO

Apesar de ausência sorológica de autoanticorpos, a paciente teve diagnóstico de LES confirmado pelo estudo histopatológico do tecido renal. Dessa forma, há casos em que esse diagnóstico pode não ser evidenciado apenas pelos critérios diagnósticos atuais, mostrando a necessidade de reformulação. O diagnóstico precoce e a terapêutica eficaz podem reduzir o risco de um dano irreversível com evolução para insuficiência renal crônica. A avaliação individual do paciente é importante para a escolha terapêutica, uma vez que a doença apresenta características tão diversificadas.

## REFERÊNCIAS

1. Johnson AE, Gordon C, Palmer RG, et al. The prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in Birmingham, England. Relationship to ethnicity and country of birth. *Arthritis Rheum*, 1995;38:551-558.
2. Vilar M. J. P. & Sato E. I. Estimating the incidence of systemic lupus erythematosus in tropical region. *Lupus*, 2002;11:528-532.
3. Houssiau FA. Management of lupus nephritis: an update. *J Am Soc Nephrol*, 2004;15:2694-2704.
4. Soares MF, Telles JEQ, Moura LA. Classificações da nefrite lúpica: metanálise e proposta atual da Sociedade Internacional de Nefrologia e da Sociedade de Patologia Renal. *J Bras Nefrol*, 2005;27:157-162.
5. Sociedade Brasileira de Nefrologia. Glomerulopatias. *J Bras Nefrol*, 2005;27:(Supl.1):22-35
6. Kurien BT, Scofield RH. Autoantibody determination in the diagnosis of Systemic Lupus Erythematosus. *Scand J Immunol*, 2006;64:227-235.
7. Carreira A, Karina L, Botelho C, et al. Nefrite lúpica proliferativa com marcadores imunológicos negativos, um caso clínico. *Port J Nephrol Hypert*, 2008;22:65-131.
8. Tufik S, Amato FCM, Gabriel LAR, et al. Detecção de anticorpos antinucleossomos em soros com diferentes padrões de imunofluorescência em células HEp2. *Rev Soc Bras Clín Med*, 2006;4:1-5.
9. Cross LS, Aslam A, Misbah AS. Antinuclear antibody-negative lupus as a distinct diagnostic entity – does it no longer exist? *QJMed*, 2004;97(5):303-308.
10. Schur PH. Systemic Lupus Erythematosus. In: Goldman L, Ausiello D. *Cecil Textbook of Medicine*. Pennsylvania, 22<sup>nd</sup> Ed, Philadelphia, Elsevier, 2003;1516-1519.
11. Abramson SB, Buyon JP. Activation of the complement pathway: comparison of normal pregnancy, preeclampsia, and systemic lupus erythematosus during pregnancy. *Am J Reprod Immunol*, 1992;28:183-187.