

IgA Nephropathy in a Patient with No Previous History of Kidney Injury: Case Report¹

Nefropatia Por IgA Em Paciente Sem História Prévia De Injúria Renal: Relato De Caso

Alana de Moura Martins ^a, Amanda Faria de Araújo ^a & Luiza Proença Brati ^a

Resumo- Introdução: A Nefropatia por IgA, doença renal imunomediada indireta, é considerada a principaletiologia dasglomerulopatias e, também, éresponsável por grande parte de todos os casos de doença renal crônica em estágio terminal.

Objetivo: Relatar o caso de uma paciente internada em ambiente hospitalar com apresentação clínica de síndrome mista e presença de vasculite em membros inferiores, com hipótese diagnóstica de Nefropatia por IgA.

Metodologia: As informações foram obtidas através da revisão do prontuário, registro fotográfico dos métodos diagnósticos aos quais a paciente foi submetida e revisão da literatura.

Discussão: Estudos apontam o mecanismo patogênico a partir da deposição de imunocomplexos circulantes no glomérulo renal, levando à inflamação e à ativação do sistema imunológico. A apresentação clínica é variável, sendo a síndrome mista a mais frequente. O diagnóstico é realizado através da biópsia renal, sendo a histologia avaliada conforme a Classificação de Oxford da Nefropatia de IgA. Como tratamento orienta-se o controle dos fatores de risco, administração de anti-hipertensivos nefro-protetores, estatina e, em casos específicos,corticoterapia.

Conclusão: A conclusão diagnóstica é realizada somente através da biópsia renal, por meio da imunofluorescência; entretanto, a história e os achados clínicos costumam ser bastante sugestivos e suficientes para iniciar o tratamento empírico.

Palavras-Chave: glomerulonefrite por IgA. biópsia renal. diagnóstico. tratamento.

Abstract- Introduction: IgA nephropathy, an indirect immune-mediated kidney disease, is considered the main etiology of glomerulopathies and is also responsible for a large partofall cases of end-stage chronic kidney disease.

Objective: To report the case of a patient admitted to a hospital with clinical presentation of mixed syndrome and presence of vasculitis in the lowerlimbs, with a diagnostic hypothesis of IgA nephropathy.

Methodology: The information was obtained by reviewing the chart, photographing the diagnostic methods to which the patient was submitted and reviewing the literature.

Author a p: Acadêmica do 4º ano do Curso de Medicina da UNIPLAC.
e-mail: alanamm.10.am@gmail.com

Author a: Médica Nefrologista e Orientadora do Trabalho.

¹ Trabalho apresentado como requisito para aprovação da Unidade Educacional Eletivo do 4º ano

Discussion: Studies point to the pathogenic mechanism from the deposition of circulating immune complexes in the renal glomerulus, leading to inflammation and activation of the immune system. The clinical presentationis variable, with the mixed syndrome being the most frequent. The diagnosis is made through renal biopsy, and the histology is evaluated according to the Oxford Classification of IgA Nephropathy. The treatment is guided by the control of risk factors, administration of nephro protective antihypertensives, statinsand, in specific cases, corticosteroid therapy.

Conclusion: The diagnostic conclusion is made only through renal biopsy, through immunofluorescence; however, the history and clinical findings are usually quite suggestive and sufficient to initiate empirical treatment.

Keywords: glomerulonephritis, IgA. kidney biopsy. diagnosis. treatment.

I. INTRODUÇÃO

ANefropatia por IgA (NIgA), também designada como doença de Berger, foi descrita por Berger e Hinglais em 1968 e é conhecida como uma das principais causas de glomerulonefrite primária em todo o mundo, com uma incidência global de 2,5 por 100.000 habitantes; e, apesar de possuir uma lenta progressão clínica, é, também, a principal doença primária que leva à doença renal crônica, o que contribui excessivamente para a população de pacientes em diálise. Por outro lado, a NIgA também pode ser descrita como uma glomerulonefrite secundária, quando surge concomitantemente à outra doença, à exemplo das infecções respiratórias, gastrointestinais, vasculite sistêmica e cirrose. Em resumo, sabe-se que cerca de 50% dos casos de glomerulopatias e 40% de todos os pacientes com doença renal em estágio terminal são devidos à NIgA (NEVES et al., 2012; PATTRAPORNPIST et al., 2021).

Desse modo, por meio derelato de caso e revisão de literatura, o presente estudo tem como objetivo conhecer a fisiopatologia e a apresentação clínica da Nefropatia por IgA; e, assim, elucidar o método diagnóstico e o tratamento ideal, a fim de identificá-la com maior facilidade e, consequentemente, iniciar o tratamento de forma mais precoce; visando, dessa forma, reduzir a incidência de efeitos adversos



da patologia e obter melhores resultados durante e após o tratamento.

II. METODOLOGIA

As informações contidas neste trabalho foram obtidas por meio de revisão de prontuário, registro fotográfico dos métodos diagnósticos aos quais a paciente foi submetida e revisão de literatura acerca da Nefropatia por IgA. As buscas pelas referências bibliográficas foram realizadas utilizando os seguintes descritores: Glomerulonefrite por IgA. Biópsia Renal. Diagnóstico. Tratamento. O trabalho teve como fonte de pesquisa a seleção de artigos científicos nas plataformas LILACS, MEDLINE e SCIELO, nas línguas Espanhol, Inglês e Português. Priorizou-se a busca por materiais referentes aos últimos cinco anos, de 2017 à 2022, necessitando utilizar uma única referência do ano de 2012. Assim, totalizou-se 14 fontes. Dessas, 5 foram excluídas porque não contemplavam os objetivos do tema; resultando, então, em 9 fontes que se encaixaram nos critérios de inclusão.

III. RELATO DO CASO

a) Anamnese

Paciente feminina, 50 anos, tabagista, hipertensa, sem história pessoal pregressa de nefropatias, porém, com histórico familiar positivo para a mesma; foi encaminhada para internação hospitalar, através da Unidade de Pronto Atendimento (UPA), devido ao quadro de edema periorbital e em membros inferiores (MMII), hematúria, urina espumosa e lesões purpúricas ascendentes em MMII, o qual se manifestou três semanas após uma infecção de vias aéreas superiores, tratada ambulatorialmente com antibiótico.

Em resumo, na semana anterior a paciente já havia procurado a Unidade Básica de Saúde (UBS) de seu bairro com as queixas supracitadas e, na consulta ambulatorial, foi solicitado à mesma a realização do exame de Creatinina e Parcial de Urina (EQU); entretanto, devido à rápida piora do quadro da paciente, apenas após a admissão hospitalar obteve-se o resultado do exame externo, o qual acusou 3,6mg/dL de Creatinina e EQU com 3⁺ de hematúria.

b) Exame Físico

Ao exame, em ambiente hospitalar, a paciente se encontrava em bom estado geral, com pressão arterial de 160x90mmHg e apresentação clínica inicial de síndrome mista, ou seja, síndrome nefrótica associada à possível componente nefrótico; apresentando urina espumosa – sugestiva de proteinúria – edema periorbital e edema de 3⁺/4⁺ em membros inferiores bilateralmente, e hematúria macroscópica, sendo as panturrilhas livres e os pulsos periféricos presentes e simétricos.

Além disso, havia a presença de lesões purpúricas não palpáveis em MMII, concentradas

principalmente em tornozelos e ascendentes até região da coxa, apresentando diâmetro individual de cerca de 2cm, sendo essas não confluentes.

c) Hipótese Diagnóstica

Feita a hipótese diagnóstica inicial mais provável de Nefropatia por IgA com presença de vasculite cutânea como manifestação associada.

d) Conduta

Em ambiente hospitalar, a paciente foi tratada empiricamente para vasculite e para síndrome mista, enquanto aguardava os resultados dos exames complementares de investigação. Assim, foi iniciado o tratamento com Prednisona 1mg/kg/dia, Sinvastatina 40mg/dia, Enalapril 10mg de 12/12 horas e Furosemida EV 2amp de 12/12 horas, associados à restrição hídrica.

Com a administração de corticoterapia via oral a paciente apresentou melhora clínica progressiva das lesões cutâneas e do quadro nefrótico e, também, melhora laboratorial; desse modo, optou-se por realizar a manutenção do tratamento, sem necessidade de iniciar pulsoterapia.

e) Exames Complementares

Durante a investigação hospitalar, foram solicitados exames laboratoriais para acompanhamento da função renal e investigação de glomerulopatia; tendo como resultado Creatinina 3,09 mg/dL, Ureia 81,80 mg/dL, EQU com leucocitúria e hematúria, Proteína Urinária de 24 horas 913,00mg/24h, Relação Pr/Cr 1,26, Albumina 3,00 g/dL, PCR 200,33 mg/L, IgA 677,00 mg/dL, complemento C3 161,00 mg/dL e C4 31,00 mg/dL; e, também, ANCA, FAN, FR e anti-DNA não reagentes. Além disso, foi solicitado uma Tomografia de Tórax, com o objetivo de excluir vasculite pulmonar, à qual não apresentou sinais de lesão pulmonar.

Ainda, foi solicitada a realização da biópsia renal, com o objetivo de concretizar o diagnóstico e avaliar o grau de acometimento renal. Entretanto, devido à indisponibilidade de materiais necessários para a realização da imunofluorescência, no hospital local; a paciente recebeu alta hospitalar antes mesmo da realização do exame.

Dessa forma, conforme orientação, a paciente realizou a biópsia em um hospital de referência, na capital; porém, de forma tardia, sendo 02 meses após a alta hospitalar e, consequentemente, após o uso de corticosteroide nesse período, o que, possivelmente, ocasionou um resultado falso-negativo na imunofluorescência.

Material: Biópsia Renal

EXAME ANATOMOPATOLÓGICO**MACROSCOPIA**

Recebidos em fixador Bouin, quatro fragmentos filiformes de tecido medindo entre 0,4cm e 0,8cm de comprimento. (4TI)

MICROSCOPIA

Os cortes histológicos, corados em hematoxilina-eosina, tricromia de Masson, PAS e impregnação pela prata de Jones, revelam delgados fragmentos de parênquima renal parcialmente envoltos por material sanguinolento. Observam-se vinte e cinco glomérulos, cinco dos quais estão globalmente esclerosados. Parte dos demais apresenta tenue expansão mesangial, com algumas células epiteliais evidentes e leve espessamento da cápsula de Bowman. No compartimento tubular notam-se múltiplas áreas de atrofia acompanhadas por fibrose, edema e mononucleares intersticiais. Presença de material amorfo na luz de alguns túbulos. Os vasos apresentam moderado espessamento intimal.

CONCLUSÃO**RIM (biópsia por agulha)**

- AMOSTRA EXIBINDO ESCLEROSE GLOMERULAR GLOBAL E FOCAL (5/25) E LEVEEXPANSÃO MESANGIAL. *VIDE NOTA
- NEFRITE TÚBULO INTERSTICIAL CRÔNICA COM ATROFIA TUBULAR E FIBROSE INTERSTICIAL MODERADAS, NESTA AMOSTRA.
- MODERADO ESPESSAMENTO ARTERIAL FIBROINTIMAL.

Imunofluorescência Direta: Material submetido a cortes em criostato e incubado com anti-soros conjugados fluoresceinados anti-imunoglobulinas humanas A, G e M, frações C1q e C3c do complemento, fibrinogênio e cadeias leves Kappa e Lambda. Os cortes revelaram ausência de depósitos de imunoglobulinas, frações do complemento ou fibrinogênio.

Diagnóstico: RIM (BÍOPSIA):

AUSÊNCIA DE DEPÓSITOS DE IMUNOGLOBULINAS E COMPLEMENTO

Observação: os achados de imunofluorescência não permitiram caracterizar lesão mediada por imunocomplexos ou anticorpos antimembrana basal, em atividade.

NOTA: não há elementos histológicos nesta amostra, nem achados no estudo por imunofluorescência (HRim 4301500/ 222067), que permitam concluir por uma doença vascular e/ou glomerular específica. A interpretação destes achados precisa ser feita dentro do contexto clínico-laboratorial, lembrando-se que, em situação de proteinúria nefrótica, a possibilidade de podocitopatia não pode ser descartada.

f) Evolução

No momento da alta hospitalar, após a corticoterapiacom Prednisona 1mg/kg/dia e manejo para síndrome mista, a paciente apresentou melhora da função renal, com creatinina de 1,58mg/dL, desaparecimento completo das lesões purpúricas e redução do edema ao peso basal da paciente. Ademais, durante todo o período de internação não houve intercorrências.

g) Acompanhamento e Prognóstico

A paciente retornou em consulta ambulatorial após 3 meses, com resposta positiva ao tratamento empírico com corticosteroide, apresentando remissão dos sinais e sintomas de síndrome mista, resolução da

vasculite cutânea e melhora da função renal, representada pelos valores de Creatinina 1,05mg/dL, Ureia 44,0mg/dL e EQU com ausência de proteinúria, leucocitúria e hematúria.

Desse modo, acredita-se que a realização tardia da biópsia renal, após 60 dias de uso de corticosteroide, pode justificar a ausência de depósito glomerular, de complemento e de imunoglobulinas na imunofluorescência. Entretanto, pode ser levantada a hipótese de apresentação inicial de Nefropatia por IgA com GNRP, sendo a esclerose demonstrada na biópsia uma evolução de possíveis crescentes celulares no início da apresentação, levando em consideração a perda rápida de função renal que a paciente apresentou, a qual foi controlada com corticoterapia.



Assim, como a paciente apresentou boa resposta ao tratamento empírico para Nefropatia por IgA, ou seja, remissão dos sintomas e melhora dos exames laboratoriais; optou-se por manter o tratamento para essa determinada glomerulopatia, com redução gradual da Prednisona até a próxima consulta. Tendo o próximo retorno marcado em 30 dias para reavaliar a função renal e, se boa evolução, planejar a suspensão da terapia medicamentosa.

IV. DISCUSSÃO

1. Susceptibilidade Genética

Durante a última década, foram realizados estudos de associação genômica ampla (GWAS), com o objetivo de entender a base genética de diversas patologias, inclusive das principais glomerulopatias primárias. Dessa forma, a abordagem GWAS forneceu inúmeras informações à respeito da arquitetura genética da Nefropatia por IgA (NIgA). Em resumo, a NIgA possui uma arquitetura poligênica, com quase 20 lócus significativos em todo o genoma, sendo que o papel dos fatores herdados é baseado em inúmeros relatos de NIgA familiar (SANCHEZ-RODRIGUEZ *et al.*, 2020).

Assim, o mais recente e substancial GWAS envolveu o mapeamento de lócus genéticos para endofenótipos quantitativos relacionados à doença, à exemplo do Gd-IgA1 sérico, biomarcador associado com o desenvolvimento e a progressão da NIgA, estando presente em 40 à 80% dos estudos de base familiar (SANCHEZ-RODRIGUEZ *et al.*, 2020).

Dessa maneira, frente à grande prevalência de relatos familiares para NIgA, acredita-se que a paciente relatada possa apresentar um fator genético envolvido bastante significativo, apesar da mesma não saber expor exatamente quais nefropatias seus familiares de primeiro grau apresentaram.

2. Fisiopatologia

Os rins e o sistema imunológico estão profundamente interligados. Nesse contexto, os rins desempenham um papel na manutenção da homeostase imunológica através da expressão de hormônios e células imunes; e, além disso, também auxiliam na manutenção periférica da tolerância imunológica, por meio da depuração de citocinas inflamatórias e lipopolissacáideos bacterianos. Assim, na existência dessa interação, o sistema imunológico pode levar ao desenvolvimento de uma diversidade de patologias renais, sejam elas agudas ou crônicas, através de mecanismos diretos e/ou indiretos (KANT *et al.*, 2022).

No caso da doença renal imunomediada indireta, a lesão renal é consequência de distúrbios imunológicos, nos quais o dano glomerular pode ser explicado através de três principais mecanismos: 1) deposição de autoanticorpos sistêmicos 2) deposição

de imunocomplexos circulantes e 3) desregulação do caminho alternativo do complemento. Desse modo, esses processos, na maioria das vezes, ocorrem de forma isolada, porém, também pode haver uma combinação destes (KANT *et al.*, 2022).

Dessa forma, na Nefropatia por IgA (NIgA), uma doença renal imunomediada indireta, a patogênese tem como base a deposição de imunocomplexos circulantes, o quais têm propensão pela deposição nos glomérulos devido ao processo de filtração renal ser dependente do tamanho e da carga. Em resumo, a deposição de imunocomplexos leva à inflamação e ativação do sistema imunológico, tanto de seus mecanismos celular quanto humorais. No último citado, a inflamação é agravada pela ativação das vias do sistema complemento, a qual é a principal hipótese fisiopatológica da NIgA (KANT *et al.*, 2022).

Nesse contexto, uma “hipótese multi-hit” foi sugerida para explicar o sequencial mecanismo fisiopatológico da Nefropatia por IgA, sendo:

1. Inicialmente, pacientes suscetíveis, ou melhor, com condição hereditária favorável, apresentam elevados níveis séricos de IgA1 deficiente em galactose (Gd-IgA1), ou seja, IgA1 com O-glicanos deficientes em galactose na região de dobradiça.
2. As Gd-IgA1 expõem resíduos terminais de N-acetilgalactosamina (GalNAc), na região de dobradiça, o que atua como um neo-epítopo, favorecendo a formação de imunoglobulina antiglicana autoanticorpos G (IgG). Desse modo, os autoanticorpos antiglicanos circulantes passam à ter como alvo as Gd-IgA1.
3. Os autoanticorpos antiglicanos juntamente às Gd-IgA1 e ao componente C3 do complemento, formam complexos imunes circulantes.
4. Os imunocomplexos patogênicos formados se depositam nos glomérulos, mais especificamente no mesângio, e ativam processos inflamatórios e cascadas de sinalização proliferativa celular, o que contribui com a proliferação de células mesangiais, expansão da matriz extracelular e liberação de citocinas, como TLR-9. Em consequência, o TLR-9 ativado induz a superexpressão de molécula B-cellactivatingfactor (BAFF) em células dendríticas, a proliferação de linfócitos B, o aumento da síntese de IgA e a produção de moléculas, como o indutor de proliferação (APRIL), a interleucina 6 (IL-6) e o fator de crescimento transformador β (TGF- β), os quais estimulam a formação de complexos Gd-IgA1. Assim, o resultado da inflamação não controlada resulta em lesão renal, a qual pode evoluir para fibrose intersticial e glomerular (KANT *et al.*, 2022; PATTRAPORNPIST *et al.*, 2021; SANCHEZ-RODRIGUEZ *et al.*, 2020).

5. Apresentação Clínica

A apresentação clínica da NIgA é variável, podendo se comportar com características tanto de síndrome nefrítica quanto de síndrome nefrótica, sendo, na maioria das vezes, uma síndrome mista. Dessa forma, de acordo com as literaturas, a apresentação clínica mais comum de NIgA em adultos compreende a presença de hipertensão arterial sistêmica em até 25,2% dos casos, hematuria assintomática em até 87,5%; e, proteinúria, na maioria das vezes subnefrótica, podendo ser maciça em até 11,8%. Além disso, considera-se a presença de hipertensão e proteinúria maciça como fatores de mau prognóstico. (NEVES *et al.*, 2012; PATTRAPORNPIST *et al.*, 2021).

Quanto à hematuria macroscópica, em até 15% dos pacientes, pode-se desenvolver de forma concomitante à uma infecção do trato respiratório – hematuria sinfaríngea – ou menos comumente, do trato gastrointestinal. Ainda, na maioria dos casos, a melhora da função renal ocorre dentro de 1 à 2 semanas após o desaparecimento da mesma. Além disso, vale ressaltar que a hematuria na NIgA difere da observada na glomerulonefrite pós-infecciosa, visto que essa se apresenta apenas 2 à 3 semanas após o início da infecção, e não juntamente à essa (PATTRAPORNPIST *et al.*, 2021).

Ademais, ainda em casos de NIgA secundária, quando no contexto da vasculite sistêmica por IgA (Púrpura de Henoch-Schönlein), é comum a presença de manifestações extrarrenais como púrpura palpável, artralgia, artrite e vasculite gastrintestinal (PATTRAPORNPIST *et al.*, 2021).

Por fim, pacientes com NIgA podem vir à desenvolver insuficiência renal crônica progressiva ou insuficiência renal aguda (LRA). Na LRA, a lesão pode ser diferenciada em rapidamente progressiva (GNRP), presente em 42,5% dos pacientes, a qual é caracterizada por um declínio $\geq 50\%$ na taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) durante ≤ 3 meses; ou, em lesão tubular, devido à obstrução do por glóbulos vermelhos (NEVES *et al.*, 2012; PATTRAPORNPIST *et al.*, 2021).

Dessa forma, a paciente estudada se encaixou em um quadro típico de NIgA, compreendendo apresentação clínica de síndrome mista, manifestada por hipertensão arterial, proteinúria e hematuria, sendo essa possivelmente sinfaríngea, visto que apresentou um quadro prévio de infecção das vias aéreas superiores; e, ainda, evoluiu com vasculite em MMII, como manifestação extrarrenal. Ademais, a biópsia confirmou GNRP, uma das principais formas de lesão renal aguda relatada nas literaturas.

4. Diagnóstico

O diagnóstico definitivo de Nefropatia de IgA apenas pode ser estabelecido através da realização de biópsia renal, ou seja, não existem biomarcadores de

soro ou urina que apresentem diagnóstico validado para NIgA. Assim, é preciso caracterizar e descrever os achados anatomo-patológicos para alcançar a descrição correta dessa patologia (KDIGO, 2021).

Dessa forma, na microscopia ótica, as características da Nefropatia de IgA podem variar significativamente entre doentes e dentro de cada amostra. Porém, os achados mais comuns são um aumento da matriz e hipercelularidade mesangial, podendo estar presentes outras lesões como necrose focal, cicatrizes segmentares e, ainda, crescentes no espaço de Bowman. Com o intuito de padronizar a classificação da Nefropatia de IgA com base nos achados histológicos da microscopia ótica, foi desenvolvida em 2009 a Classificação de Oxford da Nefropatia de IgA, pelo Working Group of the International IgA Nephropathy Network e pela Renal Pathology Society. De acordo com esta classificação, elencaram-se 4 variáveis histológicas com elevado grau de reprodutibilidade entre análises que se correlacionam individualmente com o prognóstico renal, independentemente das manifestações clínicas: hipercelularidade mesangial (M), hipercelularidade endocapilar (E), glomeruloesclerose segmentar (S), atrofia tubular/fibrose intersticial (T) e crescentes (C), constituindo o Score MEST-C, o qual gera scores numéricos com base na presença ou não das 5 variáveis:

- Hipercelularidade mesangial (M) – define-se como a presença de mais de quatro células mesangiais em qualquer área do glomérulo, sendo atribuído um score de M0 se menos de 50% dos glomérulos apresentarem hipercelularidade mesangial e M1 para valores superiores ou iguais a 50%.
- Hipercelularidade endocapilar (E) – atribui-se um score de E1, se estiver presente hipercelularidade dentro do lúmen dos capilares glomerulares, condicionando estreitamento; ou, E0, se não houver hipercelularidade endoluminal.
- Glomeruloesclerose segmentar (S) – atribui-se S1, se qualquer parte do novo glomerular apresentar esclerose; ou, S0 se não houver esclerose.
- Atrofia Tubular/Fibrose Intersticial (T) – atribui-se um score de T0, T1 ou T2, consoante à percentagem de área cortical envolvida por atrofia tubular ou fibrose intersticial seja 50%, respectivamente.
- Crescentes (C) – atribui-se score C0, se não estiverem presentes crescentes celulares ou fibrocelulares; C1, se estiverem presentes em pelo menos um glomérulo; ou, C2, se estiverem presentes em, pelo menos, 25% dos glomérulos (MENINO, 2020).

Todavia, a característica histológica patognomônica e que define a NIgA é dada pelo achado de depósitos granulares mesangiais de IgA pela imunofluorescência. Pode estar isolada ou



associada com depósitos de IgG, IgM e C3. A IgA é sempre a imunoglobulina predominante, C1q e C4 raramente são encontrados (RIELLA, 2018).

Nesse contexto, a biópsia da paciente não foi classificada de acordo com o MEST-C devido à ausência de depósitos de complemento e imunoglobulinas em atividade na imunofluorescência. Contudo, como o quadro inicial dela conteve indícios de uma provável NIgA e houve demora para a realização da biópsia, há possibilidade de ter sido uma apresentação clínica de NIgA com GNRP, sendo a esclerose global e focal demonstrada no estudo anatomo-patológico, uma evolução de crescentes celulares desenvolvidos no início do caso analisado, além de o exame ter sido feito 60 dias após o início da corticoterapia, o que, também, pode ter contribuído para o desfecho da análise do material. Em síntese, caso fosse classificada a biópsia renal de acordo com o MEST-C, o resultado seria M0 E0 S1 T2 C0.

5. Tratamento

Segundo as orientações da KDIGO (2021), deve-se inicialmente implementar a terapia de suporte, que abrange o uso de Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (IECAs) ou de Bloqueadores de Receptores da Angiotensina II (BRAs), em dose máxima tolerada (alvo de proteinúria menor que 0,5g/dia), sem associá-las; além de manter o alvo de pressão arterial menor que 125x75mmHg para pacientes com proteinúria maior que 1g/dia e menor que 130x80 mmHg para aqueles com proteinúria menor que 1g/dia; uso de estatinas, controle de peso (IMC menor que 25kg/m²), cessação do tabagismo, restrição de sódio e dieta hipoproteica (0,8mg/kg/dia) (KDIGO 2021).

Ademais, em casos de manutenção de proteinúria acima de 1g com TFG > 50 mL/min/1,73m², considera-se o início da corticoterapia por 6 meses. Todavia, a decisão de iniciar imunossupressão deve ser orientada por dados baseados em evidências, mas as recomendações devem ser individualizadas de acordo com o risco de doença de cada paciente, progressão e suscetibilidade à toxicidade relacionada ao tratamento. As variáveis que devem ser consideradas para a recomendação de imunossupressor incluem: idosos, TFG < 50ml/min/1.73m², síndrome metabólica, obesidade grau 3 e/ou infecção latente (tuberculose/HIV) (LV et al., 2022; PATTRAPORNPIISUT et al., 2021).

Os esquemas de doses de corticoterapia mais recentes são:

- Metilprednisolona 0,6-0,8 mg/kg/dia (máximo de 48mg/dia) por dois meses; e, após, reduzir 8mg/mês até concluir 6-8 meses de tratamento no total.

- Prednisona 1mg/kg/dia (máximo de 75mg/dia) por dois meses; e, após, reduzir 0,2mg/kg/mês até concluir 6 meses de tratamento no total.
- Prednisona 0,8-1 mg/kg/dia por 8 semanas; e, após, reduzir 5-10 mg/dia à cada duas semanas até concluir 8 meses de tratamento no total (KDIGO, 2021; LV et al. 2022).

Além disso, a respeito de outros agentes imunossupressores como Ciclofosfamida, Azatioprina, MicofenolatoMofetil (MMF) e Ciclosporina, não há evidências suficientes que justifiquem a sua utilização, uma vez que não apresentam vantagem quando comparados com o uso isolado de corticosteroides. Em relação à combinação de corticosteróides com Ciclofosfamida, também é sugerido que não seja utilizada, exceto em doentes com Nefropatia de IgA com crescentes e com função renal em declínio rápido. Sobre o uso de óleo de peixe no tratamento da NIgA, a KDIGO sugere apenas quando há proteinúria persistentemente superior ou igual a 1g/dia, apesar de terapêutica otimizada com IECAs/BRAs e controle pressórico adequado (MENINO, 2021).

Por fim, outra medicação que também é utilizada em alguns casos e está sendo cada vez mais estudada, é o Rituximabe (RTX), o qual é uma opção para doenças glomerulares resistentes, sendo acrescentado na terapia com corticosteroides e outros imunossupressores. O RTX é uma imunoglobulina quimérica humana/murina glicada que possui afinidade específica para CD20, uma proteína transmembrana de linfócitos B expressada em linfócitos B normais (exceto por células-tronco, células pró-B e linfócitos B plasmáticos). A administração de Rituximabe provoca a lise de células CD20⁺ circulantes e residentes nos tecidos, mas não a destruição de células-tronco ou células plasmáticas. A depleção de células B da memória altera a resposta imune, com diminuição da produção de anticorpos e citocinas e alteração do processo de apresentação de抗ígenos. No geral, esse fármaco é bem tolerado e seus efeitos de depleção das células B podem durar até 12 meses. Todavia, são necessários mais estudos que avaliem e comprovem a real eficácia e segurança do uso de RTX em pacientes com NIgA, uma vez que além de não existirem muitas pesquisas sobre o seu uso nessa patologia, essa medicação tem um custo bastante elevado, sendo que uma dose de RTX de 500mg (frasco de 50mL) custa aproximadamente US\$ 1.200 (ALSAHOW et al., 2022).

Dessa forma, no caso da paciente, foi implementado inicialmente a terapia de suporte com Enalapril 10mg de 12/12 horas, Simvastatina 40mg/dia e Furosemida VE 2 ampolas de 12/12 horas para auxiliar na redução do edema e atingir o alvo pressórico adequado, associados à restrição hídrica e dieta hipoproteica e hipossódica. Ademais, também iniciou-se a corticoterapia com Prednisona 1mg/kg/dia por 6

meses, resultando em melhora significativa do quadro clínico e laboratorial da paciente.

V. CONCLUSÃO

Em resumo, acredita-se que a realização tardia da biópsia renal, após 60 dias de uso de corticosteroide, pode justificar a ausência de depósito glomerular, de complemento e de imunoglobulinas na imunofluorescência. Entretanto, pode ser levantada a hipótese de apresentação inicial de Nefropatia por IgA com GNRP, sendo o resultado de 25% deglomeruloesclerose demonstrado na biópsia, uma evolução de possíveis crescentes celulares no início da apresentação, levando em consideração a perda rápida de função renal que a paciente apresentou, a qual foi controlada com corticoterapia. Outra hipótese que poderia ser levantada para a glomeruloesclerose seria o diagnóstico prévio de hipertensão arterial da paciente; porém, seus valores pressóricos eram bem controlados.

Dessa forma, houve dificuldade para enquadrar o caso em um diagnóstico único e definitivo, tanto de síndrome nefrótica ou nefrítica, quanto de Glomerulonefrite por IgA ou Vasculite. Pressupõe-se que o diagnóstico possa ter sido prejudicado devido ao prolongado tempo para a realização da biópsia renal, visto que, no hospital local, não havia imunofluorescência, o que pode ter levado ao resultado negativo da mesma; e, ainda, devido ao fato de a biópsia cutânea das lesões purpúricas não ter sido realizada, uma vez que não há médico dermatologista no hospital.

Por fim, chegou-se à impressão final de Nefropatia por IgA, com possível GNRP e vasculite cutânea associada, tendo em vista que a paciente apresentou boa resposta ao tratamento empírico, ou seja, recuperação completa da função renal e dos níveis de proteinúria, desaparecimento das lesões purpúricas e redução do edema ao seu peso basal.

REFERENCES RÉFÉRENCES REFERENCIAS

1. ALSAHOW, Ali et al. Use of Rituximab as an Off-Label Medication in Glomerular Diseases: Clinical Perspective. *Medical Principles and Practice*. Kuwait, p. 133-141. jan. 2022.
2. KANT, Sam; KRONBICHLER, Andreas; SHARMA, Purva; GEETHA, Duvuru. Advances in Understanding of Pathogenesis and Treatment of Immune-Mediated Kidney Disease: a review. *American Journal of Kidney Diseases*, [S.L.], v. 79, n. 4, p. 582-600, abr. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.07.019>.
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. *KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the*

4. LV, Jicheng et al. "Effect of Oral Methylprednisolone on Decline in Kidney Function or Kidney Failure in Patients with IgA Nephropathy: The TESTING Randomized Clinical Trial." *JAMA* vol. 327, 19 (2022): 1888-1898. doi:10.1001/jama.2022.5368.
5. MENINO, João Paulo Botelho de Gusmão. *Nefropatia de IgA – caracterização histopatológica e evolução numa população pediátrica*. 2021. 37 f. TCC (Graduação) - Curso de Medicina, Universidade de Lisboa, Lisboa, 2021.
6. NEVES, Precil Diego Miranda de Menezes et al. Nefropatia por IgA: análise histológica e correlação clínico-morfológica em pacientes do estado de minas gerais. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, [S.L.], v. 34, n. 2, p. 101-108, jun. 2012. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0101-28002012000200001>.
7. PATTRAPORNPISTUT, Prapa; AVILA-CASADO, Carmen; REICH, Heather N.. IgA Nephropathy: core curriculum 2021. *American Journal of Kidney Diseases*, [S.L.], v. 78, n. 3, p. 429-441, set. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.01.024>.
8. Princípios de nefrologia e distúrbios hidreletrolíticos/Miguel Carlos Riella. – 6.ed. – Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018.
9. SANCHEZ-RODRIGUEZ, Elena; SOUTHARD, Christopher T.; KIRYLUK, Krzysztof. GWAS-Based Discoveries in IgA Nephropathy, Membranous Nephropathy, and Steroid-Sensitive Nephrotic Syndrome. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, [S.L.], v. 16, n. 3, p. 458-466, 17 jul. 2020. American Society of Nephrology (ASN). <http://dx.doi.org/10.2215/cjn.14031119>.