

Nefropatia por IgA crescêntica e associação com anticorpo anticitoplasma de neutrófilo: o que sabemos?

Crescent IgA Nephropathy and its association with anti-neutrophil cytoplasm antibody: what do we know?

Autores

Welder Zamoner¹ 

Pâmela Falbo dos Reis¹ 

Vanessa dos Santos Silva¹ 

¹Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu, Botucatu, SP, Brasil.

A Nefropatia por IgA (NIgA) é a principal causa de glomerulopatia primária no mundo, e sua forma de apresentação é muito variada, incluindo achado assintomático de hematúria e/ou proteinúria, hematúria macroscópica recorrente ou, mais raramente, síndrome nefrítica, nefrótica ou mesmo glomerulopatia rapidamente progressiva (GNRP)¹. A biópsia renal com o achado predominante de IgA na microscopia de imunofluorescência é fundamental para o seu diagnóstico.

Nos casos de apresentação como GNRP, pode-se ter a presença de crescentes, mas geralmente não acometem mais de 50% dos glomérulos e estão associadas com pior prognóstico se não tratadas. O achado de crescentes é mais frequente na Púrpura de Henoch-Schönlein. Cerca de 25% a 30% dos pacientes com NIgA evoluem progressivamente para doença renal crônica até seu curso final e necessidade de terapia renal substitutiva¹. O achado de proteinúria acima de 1,0g/24h, elevação da creatinina sérica, presença de hipertensão arterial, e o escore MEST-C são reconhecidos como fatores prognósticos na NIgA e foram organizados numa ferramenta internacionalmente reconhecida que pode auxiliar os médicos e pacientes a calcularem o prognóstico e a decidirem em relação a tratamento². Mas a presença de crescentes não foi incorporada a esta ferramenta, sendo ainda um fator que extrapola as manifestações mais habituais na NIgA.

O entendimento da patogenia da NIgA vem crescendo ao longo das últimas décadas, já sendo consenso se tratar de uma glomerulopatia por deposição de imunocomplexos, em que a IgA1 deficiente

em galactose forma complexos imunes com outras IgAs, IgGs, CD89 solúvel ou antígenos alimentares³. Esses complexos imunes se depositam preferencialmente no mesângio, após ligação com receptores com alta especificidade, ativando as células mesangiais e também o sistema complemento localmente, levando à proliferação mesangial. As crescentes são achados raros, e denotam agressão maior ao endotélio da alça capilar glomerular.

As vasculites pauci imunes de pequenos vasos, com anticorpo anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) positivo, geralmente apresentam o acometimento renal concomitante com lesões em vias aéreas superiores e/ou inferiores e mais raramente lesão neurológica e lesão de pele e olhos. Nesses casos, não há presença significativa de imunoglobulinas em glomérulo na microscopia de imunofluorescência e é comum o achado de necrose fibrinoide em alças capilares glomerulares, sendo o papel patogênico do ANCA já reconhecido. Acredita-se que haja uma predisposição genética ligada ao HLA classe II que, somado a fatores ambientais, como infecções por *S. aureus*, uso de drogas (propiltiouracil, hidralazina, cocaína) e exposição a sílica, pode desencadear a formação de anticorpos anticitoplasma de neutrófilos e iniciar o processo de agressão glomerular e sistêmica⁴.

A associação entre NIgA e vasculite ANCA relacionada ainda é incerta, com prevalência variando entre 1,2 a 5,8%^{5,6}, e pouco se compreende sobre a importância clínica e prognóstica dessa combinação. A presença do ANCA poderia amplificar

Data de submissão: 30/11/2021.

Data de aprovação: 02/12/2021.

Correspondência para:

Vanessa dos Santos Silva.
E-mail: vs.silva@unesp.br

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2022-E001>



a reação inflamatória⁵, sendo descrito um pior prognóstico dos pacientes que apresentam essa associação, se não tratados com imunossupressão^{6,7}.

O estudo de Dias et al.⁸, apresentou pela primeira vez uma série brasileira de pacientes com NIgA e presença de marcador ANCA positivo, despertando o interesse no entendimento dessa associação entre IgA e ANCA, desde características clínicas ou histológicas de apresentação, fisiopatologia e patogenia até o prognóstico renal, acompanhando a evolução desses pacientes ao longo do seguimento. A maior parte dos pacientes do estudo apresentaram um percentual de crescentes e alteração de função renal desde o diagnóstico, destacando a maior gravidade dos pacientes quando a NIgA está associada à presença do ANCA. Permanece incerto se a associação de nefropatia por IgA e positividade de ANCA seria uma coincidência ou se de fato seria uma nova entidade, e estudos como este de Dias et al. podem ajudar a esclarecer pontos ainda indefinidos.

Outro ponto de reflexão é o esquema de tratamento, e algumas perguntas ainda instigam os nefrologistas: Deve-se tratar os pacientes com qual esquema de imunossupressão? Quando estaria indicado? Estudos anteriores mostram melhor resposta ao tratamento quando há presença de crescentes na NIgA e ANCA comparada às nefropatias por IgA com crescentes ANCA negativas^{9,10}. Na maioria dos estudos, os pacientes tinham algum sinal sistêmico de vasculite, e cabe ressaltar que os pacientes do estudo de Dias et al.⁸ não apresentavam sinais de acometimento de vias aéreas superiores ou inferiores, neurológico ou de trato gastrintestinal.

Além das contribuições no melhor entendimento dessa associação entre NIgA e vasculite ANCA relacionada em nosso meio, o estudo nos desperta para a necessidade de pesquisar sistematicamente a presença de ANCA nos pacientes com NIgA⁹.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

WZ e VSS desenharam e escreveram o manuscrito; PFR, WZ e VSS revisaram o trabalho e aprovaram a versão a ser publicada.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram que não existe conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases. *Kidney Int.* 2021 Oct;100(4 Suppl 1):S1-S276. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.05.021>
2. Barbour SJ, Coppo R, Zhang H, Liu ZH, Suzuki Y, Matsuzaki K, et al. Evaluating a new international risk-prediction tool in IgA nephropathy. *JAMA Intern Med.* 2019 Jul;179(7):942-52. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.0600>
3. Nakazawa D, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A. Pathogenesis and therapeutic interventions for ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Rheumatol.* 2019 Dec;15(2):91-101. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41584-018-0145-y>
4. Monteiro RC. Recent advances in the physiopathology of IgA nephropathy. *Nephrol Ther.* 2018 Apr;14(Suppl 1):S1-S8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2018.02.004>
5. Yang Y, Shi S, Chen Y, Chen M, Yang Y, Xie X, et al. Clinical features of IgA nephropathy with serum ANCA positivity: a retrospective case - control study. *Clin Kidney J.* 2015 Oct;8(5):482-8.
6. Kim JY, Choi H, Kim MK, Lee SB, Park YB, Lee SW. Clinical significance of ANCA positivity in patients with IgA vasculitis: a retrospective monocentric study. *Rheumatol Int.* 2019 Nov;39(11):1927-36. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00296-019-04397-3>
7. Bantis C, Stangou M, Schlaugat C, Alexopoulos E, Pantzaki A, Memmos D, et al. Is presence of ANCA in crescentic IgA nephropathy a coincidence or novel clinical entity? A case series. *Am J Kidney Dis.* 2010 Feb;55(2):259-68.
8. Dias CB, Jorge LB, Woronik V, Cavalcante LB, Yu L. Nefropatia por IgA em pacientes com anticorpo anticitoplasma de neutrófilo positivo: série de casos. *Braz J Nephrol.* 2021 Jul 21; [Epub ahead of print]. DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2021-0018>
9. Chebotareva N, Kamyshova E, Bulanov N, Lysenko L, Miseev S. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody (ANCA) positive immunoglobulin A (IgA) nephropathy: case reports and review of literature. *Egypt Rheumatol.* 2020;42(3):251-4. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejr.2020.06.002>
10. Xie L, He J, Liu X, Tang S, Wang W, Li F, et al. Clinical value of systemic symptoms in IgA nephropathy with ANCA positivity. *Clin Rheumatol.* 2018 Dec;37(7):1953-61. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3931-z>