

Nefrite intersticial granulomatosa secundária a sarcoidose

Granulomatous interstitial nephritis secondary to sarcoidosis

Autores

Tamires Teixeira Piraciaba¹

Carlos Alberto Balda¹

Luiz Antônio Ribeiro de Moura¹

Carlos Alberto de Castro Pereira²

Gianna Mastroianni Kirsztajn¹

¹ Universidade Federal de São Paulo, Disciplina de Nefrologia, São Paulo - SP, Brasil.

² Universidade Federal de São Paulo, Disciplina de Pneumologia, São Paulo - SP, Brasil.

Data de submissão: 14/02/2017.

Data de aprovação: 09/03/2017.

Correspondência para:

Tamires Teixeira Piraciaba.
E-mail: tamires.nefro@gmail.com

DOI: 10.5935/0101-2800.20170084

RESUMO

Introdução: a nefrite intersticial granulomatosa é uma condição rara, na qual o envolvimento renal é incomum. Sua etiologia é variável e pode ter origem medicinal, infecciosa ou inflamatória. **Relato de caso:** trata-se de um paciente do sexo masculino, com 65 anos de idade, com lesões renais de etiologia desconhecida, associadas à hipercalemia. Durante a investigação, evidenciaram-se insuficiência cardíaca com disfunção diastólica e envolvimento pulmonar intersticial à tomografia torácica. A função renal (taxa de filtração glomerular) melhorou parcialmente com medidas clínicas. Foi realizada biópsia renal, que apresentou lesão intersticial moderada com granulomas tuberculoides sem necrose caseosa. **Conclusão:** o objetivo do artigo foi descrever um caso de GIN e alertar para a importância de sua investigação clínica. Neste caso, a biópsia renal, associada a manifestações clínicas sistêmicas, contribuiu para o diagnóstico de sarcoidose.

Palavras-chave: hipercalemia; nefrite intersticial; sarcoidose.

ABSTRACT

Introduction: Granulomatous interstitial nephritis is a rare condition, in which renal involvement is uncommon. Its etiology is variable, and may be medicinal, infectious or inflammatory origin. **Case report:** This is a 65-year-old male patient with renal lesions of unknown etiology, associated with hypercalcaemia. During the investigation, cardiac insufficiency with diastolic dysfunction and interstitial lung involvement on chest tomography were evidenced. Renal function (glomerular filtration rate) has partially improved with clinical measures. Renal biopsy was performed, which showed moderate interstitial lesion with tuberculoid granulomas without caseous necrosis. **Conclusion:** The objective of the article was to describe a case of NIG and to alert to the importance of its clinical investigation. In this case, renal biopsy, associated with systemic clinical manifestations, contributed to the diagnosis of sarcoidosis.

Keywords: hypercalcaemia; interstitial; nephritis; sarcoidosis.

INTRODUÇÃO

Nefrite intersticial granulomatosa (NIG) é uma condição rara e, dentre suas possíveis etiologias, estão medicamentos, agentes infecciosos, vasculites e sarcoidose.¹

A sarcoidose é uma doença de etiologia desconhecida, cuja característica é a formação de granulomas nos tecidos, principalmente no trato respiratório inferior. Lesão renal é incomum, sendo descrita em 0,7 a 4,3% dos casos. As principais formas de acometimento renal estão relacionadas à alteração no metabolismo do cálcio, manifestando-se como nefrocalcinose e nefrolitíase.¹

O objetivo desta descrição é relatar um caso de NIG em paciente com disfunção renal de causa desconhecida, cuja biópsia renal, associada com as manifestações clínicas sistêmicas, contribuiu para o diagnóstico de sarcoidose.

RELATO DO CASO

Trata-se de paciente do sexo masculino, com 65 anos e ascendência oriental, divorciado, metalúrgico, aposentado. Foi admitido no Pronto-Socorro, referindo náuseas e mal-estar há uma semana. Apresentava parotidite bilateral há 15 dias, e no início tomou nimesulida por

três dias, sem melhora. Negava febre, perda de peso e outras queixas. Como antecedentes patológicos, apresentava: hiperuricemia, gastrite e dislipidemia, em uso crônico de alopurinol, ranitidina e sinvastatina para tratamento de cada uma dessas condições, respectivamente. Ao exame físico, na admissão, persistia com aumento de parótidas bilateralmente, e essas eram indolores à palpação.

Foram solicitados os seguintes exames laboratoriais inicialmente: hemograma, que revelou anemia normocítica e normocrômica (Hb 9,8g/dl e Ht 28,7%), 8.140 leucócitos/mm³ com 7,6% de eosinófilos e plaquetas normais; creatinina sérica de 8,65 mg/dl e ureia de 118 mg/dl; os eletrólitos encontravam-se dentro dos limites da normalidade, exceto por cálcio total de 12,5 mg/dl. Na urinálise, foram observados 11.000 leucócitos/ml, 1.000 eritrócitos/ml e proteínas 0,5 g/l.

Diante do quadro de hipercalcemia e disfunção renal, foi prescrita hidratação venosa vigorosa, com boa resposta (Tabela 1), ou seja, houve diminuição progressiva de ureia e creatinina, além da normalização do cálcio, sem necessidade de outras medidas para hipercalcemia.

Outros exames complementares disponíveis neste momento mostraram fósforo 5,3 mg/dl, PTH 7,7 pg/ml, 25-OH-vitamina D 4 ng/ml, albumina sérica 3,9 g/dl.

Foi realizada ultrassonografia de rins e vias urinárias, que mostrou rim direito de 10,6 cm e rim esquerdo de 10,8 cm, com parênquima renal de espessura e ecogenicidade preservadas. Havia cálculo de 0,5 cm no grupamento calicinal inferior direito, sem sinais de dilatação do sistema pielocalicinal.

A ultrassonografia cervical mostrou parótidas de dimensões aumentadas, ecotextura heterogênea, à custa de múltiplas lesões císticas de permeio, associadas a alguns linfonodos intraparotídeos proeminentes. As glândulas submandibulares estavam com aspecto preservado e não havia linfonodomegalia.

Vale ressaltar que as parótidas retornaram ao tamanho habitual progressivamente ao longo da internação.

A radiografia de tórax evidenciou discreto infiltrado intersticial bilateral. Na sequência, a tomografia computadorizada de tórax mostrou aumento de linfonodos mediastinais, infiltrado em vidro fosco difuso, predominante em bases, e pequenos granulomas interciturais (Figura 1).

O ecocardiograma transtorácico revelou fração de ejeção de 47%, disfunção diastólica moderada de ventrículo esquerdo e PSAP de 38 mmHg, além de derrame pericárdico mínimo.

Ao longo da evolução, observou-se estabilização da função renal, com queda da creatinina sérica a níveis em torno de 3,5 mg/dl e, a fim de elucidar a etiologia da lesão renal, optou-se por realizar biópsia renal (Figuras 1 a 4).

No fragmento da biópsia destinado à microscopia ótica, foram identificados 22 glomérulos, três globalmente esclerosados, os demais com celularidade conservada e alças capilares periféricas de contornos regulares. Os túbulos apresentavam alterações epiteliais regenerativas, sinais de atrofia, circundados por interstício alargado por edema e infiltrado inflamatório de células linfóides. Havia agregados de histiócitos de permeio, com características epitelioides e células gigantes multinucleadas, além de fibrose moderada. O exame por imunofluorescência revelou ausência de depósitos de imunoglobulinas, frações do complemento e fibrinogênio. Pesquisa para BAAR e fungos no tecido renal resultou negativa.

Diante da constatação de lesão granulomatosa não caseosa em rim, alterações radiológicas bastante sugestivas e das manifestações clínicas sistêmicas, excluindo-se causas medicamentosas e infecciosas, firmou-se o diagnóstico de sarcoidose e foi iniciado o tratamento com prednisona, 40 mg/dia, por via oral.

Foi dosada a enzima conversora de angiotensina I sérica, que se mostrou elevada; o resultado foi 87,72 mmol/ml/min (valor de referência 25-30).

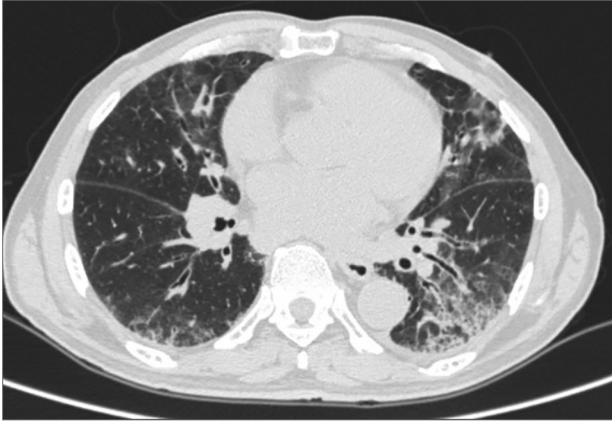
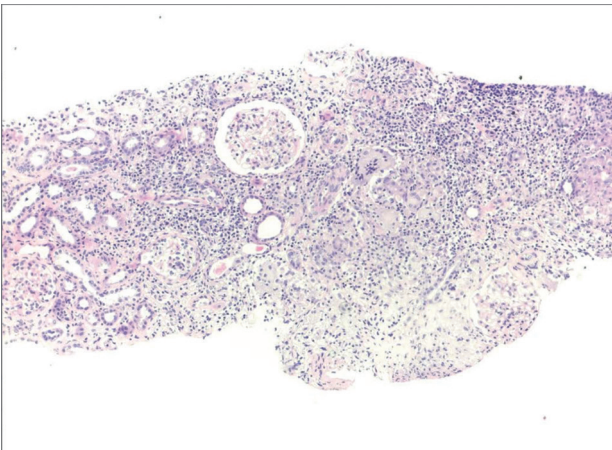
O paciente ficou em acompanhamento ambulatorial nos Serviços de Nefrologia e de Pneumologia (Doenças Intersticiais) da UNIFESP e, após oito semanas de tratamento, apresentava níveis séricos de creatinina de 2,5 mg/dl e Cai de 1,38 mg/dl.

DISCUSSÃO

NIG é uma causa rara de lesão renal aguda. É diagnosticada em 0,5 a 0,9% das biópsias de rim nativo e tem diversas possíveis causas, entre as quais se destacam as medicamentosas, infecciosas e autoimunes² (Tabela 2). Joss *et al.*² analisaram uma série de 18 casos ao longo de 15 anos e constataram que nove casos eram idiopáticos, cinco relacionados à sarcoidose e dois ao uso de medicação. Os pacientes tinham graus variados de insuficiência renal e proteinúria.

TABELA 1 EVOLUÇÃO LABORATORIAL DURANTE INTERNAÇÃO

	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9
Creatinina(mg/dl)	8,65	7,94	7,54	7,56	7,2	6,41	5,3	4,92	4,58
Ureia (mg/dl)	118	114	111	103	100	92	81	72	71
Cálcio total/iônico (mg/dl)	12,5	12			9,7/1,28	8,6	9,3	8,9	

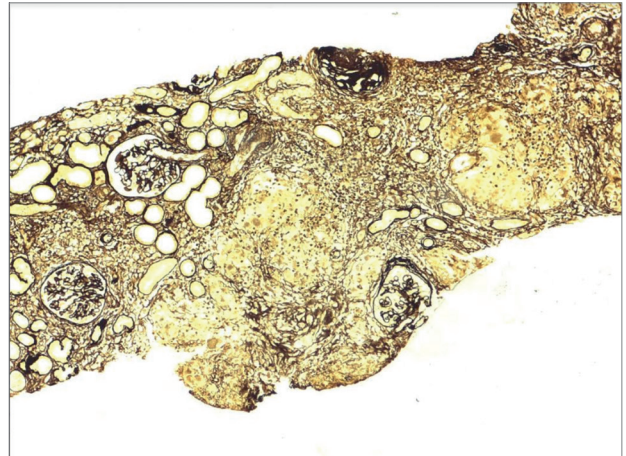
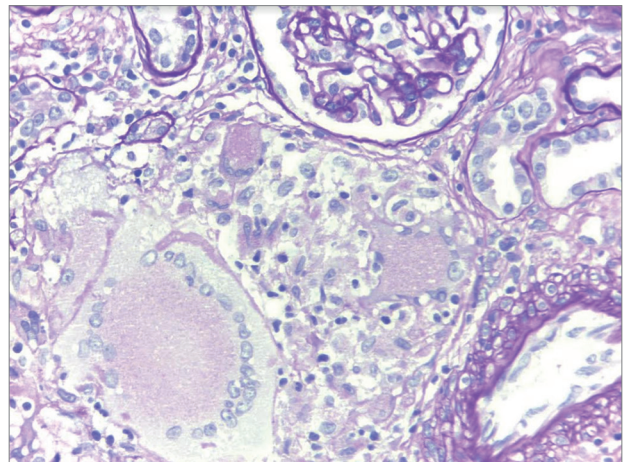
Figura 1. Tomografia do tórax: infiltrado difuso em padrão vidro fosco, principalmente nas bases pulmonares, e espessura septal aumentada.**Figura 2.** Fragmento de biópsia renal (coloração por HE), exibindo alargamento intersticial por infiltrado inflamatório (HE - 40x).

Dentre as causas medicamentosas, os antibióticos representam uma das principais classes que podem levar à NIG. Shah *et al.*³ relataram um caso de NIG relacionado à exposição à doxiciclina em um paciente de 69 anos de idade que, além de insuficiência renal, apresentava *rash* cutâneo e alteração mental.

Outras drogas relacionadas à NIG são analgésicos, diuréticos e alopurinol.³

A principal etiologia infecciosa é a tuberculose. O envolvimento renal é insidioso e muitas vezes é diagnosticado *post-mortem*.³ Outros agentes importantes são fungos e bactérias atípicas.³

Em pacientes pediátricos deve ser considerado o diagnóstico de artrite granulomatosa pediátrica

Figura 3. Biópsia renal (impregnação com prata) exibindo alargamento intersticial com áreas nodulares. Coloração negativa, correspondendo a granulomas (prata de Jones - 40x).**Figura 4.** Seção histológica renal com aglomerado intersticial de histiócitos epitelioides e célula gigante multinucleada (PAS - 100x).

(AGP), que pode ser uma condição familiar (síndrome de Blau), ou esporádica (sarcoidose de início precoce). Ao contrário da sarcoidose, AGP tem herança autossômica dominante e é causada por mutações no gene NOD2, também conhecido como CARD15, localizado no cromossomo 16.¹⁰ Nessa entidade há infiltração granulomatosa não caseosa nos tecidos afetados, *rash* cutâneo, artrite e uveíte.¹¹

O diagnóstico de NIG na sarcoidose é raro. A inflamação granulomatosa no parênquima é mais comumente encontrada em séries *post-mortem* em até 40% dos casos. Isso ocorre porque esse tipo de

TABELA 2 CAUSAS DE NEFRITE INTERSTICIAL GRANULOMATOSA

Medicamentosas	Alopurinol, omeprazol, furosemida, captopril, analgésicos (paracetamol, AINEs), antibióticos (penicilinas, quinolonas, aciclovir, vancomicina, rifampicina)
Infeciosas	Tuberculose, hanseníase, toxoplasmose, candidíase, criptococose
Inflamatórias	Granulomatose com poliangeíte, granulomatose eosinofílica com poliangeíte, sarcoidose
Miscelânea	Pigmento de ácido úrico, heroína, nefrite tubulointersticial com uveíte (TINU)

acometimento não costuma levar à disfunção renal. A maioria dos pacientes com esse tipo de lesão também apresenta manifestações extrarrenais (como ocular, pulmonar e cutânea), mas ela também pode ocorrer de forma isolada.²

O envolvimento renal na sarcoidose ocorre mais comumente devido às desordens no metabolismo do cálcio, conseqüente à produção desregulada de 1,25-dihidroxivitamina D3 pelos macrófagos ativado no granuloma. Hipercalcemia é detectada em 10% dos pacientes, enquanto hipercalcúria é mais comum, sendo vista em até 60%.¹

Na sarcoidose há produção de enzima conversora de angiotensina pelos granulomas e sua dosagem pode estar elevada em 60% dos casos.⁷ Seus níveis podem ainda ser influenciados por polimorfismos genéticos.⁷ No estudo de Mahévas *et al.*,⁸ 55% dos pacientes estudados apresentavam essa alteração.

A enzima encontrava-se aumentada no caso apresentado, porém, ressalta-se que sua dosagem não é específica, podendo ser encontrada em doenças como tuberculose, hanseníase, linfoma, diabetes, hipertireoidismo, entre outras.⁹ Seu acompanhamento ao longo da evolução da sarcoidose não tem papel bem estabelecido.⁴

Alterações glomerulares também podem ser encontradas, como a doença de lesões mínimas, a glomerulopatia membranosa e a glomeruloesclerose segmentar e focal.³ No presente caso, a avaliação histopatológica renal evidenciou glomérulos dentro da normalidade, com importante acometimento túbulo-intersticial.

Corticoterapia é o pilar do tratamento, sendo usados 20 a 40 mg de prednisona por 6 a 12 semanas, com posterior redução da dose.⁴ Em casos com comprometimento neurológico, renal, cardíaco ou oftalmológico, recomenda-se a administração de 1 mg/kg/dia de prednisona, por via oral. Em casos de falha de resposta à corticoterapia ou de existirem contraindicações, podem ser usados agentes imunossupressores

no tratamento dessa condição, como azatioprina e micofenolato mofetil.⁴ Nos últimos anos, tem sido utilizado o antagonista de TNF-alfa infliximab com boa resposta nos casos refratários.⁴

No presente caso, os dados clínicos, laboratoriais, radiológicos e patológicos em conjunto contribuíram para firmar o diagnóstico de sarcoidose, entidade passível de tratamento com resposta ao corticoide. O paciente recuperou parcialmente sua função renal e apresentou melhora clínica sistêmica.

REFERÊNCIAS

1. Sharmeen S, Kalkan E, Yi C, Smith SD. Granulomatous Interstitial Nephritis Presenting as Hypercalcemia and Nephrolithiasis. *Case Rep Nephrol* 2016;2016:4186086. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/4186086>
2. Joss N, Morris S, Young B, Geddes C. Granulomatous interstitial nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:222-30. DOI: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.01790506>
3. Shah S, Carter-Monroe N, Atta MG. Granulomatous interstitial nephritis. *Clin Kidney J* 2015;8:516-23. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ckj/sfv053>
4. Valeyre D, Prasse A, Nunes H, Uzunhan Y, Brillet PY, Müller-Quernheim J. Sarcoidosis. *Lancet* 2014;383:1155-67. PMID: 24090799 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60680-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60680-7)
5. Ikeda A, Nagai S, Kitaichi M, Hayashi M, Hamada K, Shigematsu M, et al. Sarcoidosis with granulomatous interstitial nephritis: report of three cases. *Intern Med* 2001;40:241-5.
6. Robson MG, Banerjee D, Hopster D, Cairns HS. Seven cases of granulomatous interstitial nephritis in the absence of extrarenal sarcoid. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:280-4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/18.2.280>
7. Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. *N Engl J Med* 2007;357:2153-65. PMID: 18032765 DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra071714>
8. Mahévas M, Lescure FX, Boffa JJ, Delastour V, Belenfant X, Chapelon C, et al. Renal sarcoidosis: clinical, laboratory, and histologic presentation and outcome in 47 patients. *Medicine (Baltimore)* 2009;88:98-106. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0b013e31819de50f>
9. Studdy PR, Bird R. Serum angiotensin converting enzyme in sarcoidosis-its value in present clinical practice. *Ann Clin Biochem* 1989;26:13-8. PMID: 2544134 DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/000456328902600102>
10. Jesus A, Oliveira JB, Hilário MOE, Terreri MTRA, Fujihira E, Watase M, et al. Síndromes autoinflamatórias hereditárias na faixa etária pediátrica. *J Pediatr* 2010;86:353-66
11. Wouters CH, Maes A, Foley KP, Bertin J, Rose CD. Blau syndrome, the prototypic auto-inflammatory granulomatous disease. *Pediatr Rheumatol Online J* 2014;12:33. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1546-0096-12-33>