


Nefropatia por IgA em pacientes com anticorpo anticitoplasma de neutrófilo positivo: série de casos

IgA nephropathy in patients with serum anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody (ANCA) positivity: case series


Autores

Cristiane Bitencourt Dias¹ 

Lectícia Barbosa Jorge²

Viktoria Woronik¹

Lívia Barreira Cavalcante³ 

Luis Yu² 

¹Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Hospital das Clínicas, Laboratório de Fisiologia Renal, São Paulo, SP, Brasil.

²Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Hospital das Clínicas, Serviço de Nefrologia, São Paulo, SP, Brasil.

³Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Hospital das Clínicas, Departamento de Patologia, São Paulo, SP, Brasil.

RESUMO

Alguns casos clínicos de biópsia renal diagnóstica de nefropatia por IgA em pacientes com títulos séricos positivos de anticorpo anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) vêm sendo publicados. Descreve-se uma série de casos de nefropatia por IgA com ANCA positivo de centro único da cidade de São Paulo, Brasil, no período de 1996 a 2016. No período estudado, houve 111 pacientes com biópsia renal com diagnóstico de nefropatia por IgA; destes, 5 tinham ANCA positivo ao diagnóstico com média de idade de $45 \pm 15,3$ anos, predominando o sexo feminino, com média de proteinúria de $2,2 \pm 0,9$ g/dia, hematuria presente em 100% dos casos e mediana de creatinina sérica de 2,5 (2,0 – 8,6) mg/dL. O cANCA foi o padrão mais encontrado, em 4 dos 5 casos (80%), com os níveis séricos das frações de complemento C3 e C4 normais em todos e FAN positivo em 80% dos casos. Houve associação com infecções em um caso, mas sem associação com medicações. À microscopia óptica, um dos pacientes tinha granuloma e outro, lesão colapsante. Em resumo, descreve-se cinco casos de pacientes com biópsia renal diagnóstica de nefropatia por IgA com ANCA sérico positivo predominando cANCA, destacando um paciente desse grupo com microscopia óptica com lesão colapsante que, apesar disso, teve boa evolução.

Descritores: Glomerulonefrite por IGA; Anticorpos Anticitoplasma de Neutrófilos; Biópsia.

ABSTRACT

Some cases of patients with IgA nephropathy diagnosed via kidney biopsy and antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) positivity have been reported. This article describes a case series comprising patients with IgA nephropathy and ANCA positivity seen at a medical center in the city of São Paulo, Brazil, from 1996 to 2016. A total of 111 patients underwent diagnostic kidney biopsies for IgA nephropathy. Five were ANCA-positive at the time of diagnosis; their mean age was 45 ± 15.3 years and they were predominantly females with a mean proteinuria of 2.2 ± 0.9 g/day and a median serum creatinine level of 2.5 (2.0 – 8.6) mg/dL; all had hematuria. Four of the five were cANCA-positive (80%); all had normal serum C3 and C4 levels; and 80% were positive for ANA. One case presented an association with infection, but no associations were found with medication. One patient had granuloma and another had a collapsing lesion. This article describes the cases of five ANCA-positive patients (with predominantly cANCA positivity) submitted to diagnostic kidney biopsies for IgA nephropathy; one patient had a collapsing lesion, but progressed well.

Keywords: Glomerulonephritis, IGA; Antibodies, Antineutrophil Cytoplasmic; Biopsy.

Data de submissão: 12/02/2021.

Data de aprovação: 06/06/2021.

Correspondência para:

Cristiane Bitencourt Dias.

E-mail: cristiane.bitencourt@hc.fm.usp.br.

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2021-0018>

INTRODUÇÃO

A nefropatia por IgA (NIgA) é a glomerulopatia mais frequente no mundo, cuja patogênese inicia-se pela formação de uma imunoglobulina A (IgA) anômala. A frequência de NIgA com anticorpo anticitoplasma de neutrófilo (ANCA)

positivo é de 1,2%, sem constatação de pior evolução com essa associação¹.

A fisiopatologia da NIgA em pacientes com títulos séricos positivos de ANCA não é clara. Existe a ideia de que a IgA encontrada em pacientes com ANCA positivo e biópsias com glomerulonefrite



crescêntica não seja patogênica, e a real doença é a vasculite pelo ANCA. Essa hipótese vem de estudos *post mortem* que encontram IgA depositada em rim de pessoas sem história de doença renal. Outra ideia da fisiopatologia seria de que o ANCA encontrado não é patogênico, visto que, em algumas biópsias renais, não há presença de crescentes, condição *sine qua non* da vasculite ANCA. Por fim, conjectura-se também a possibilidade de uma associação das duas doenças².

Em um estudo europeu, a prevalência de NIgA com ANCA positivo foi de 2%, chamando atenção que três pacientes tiveram acometimento pulmonar, o que não é esperado na NIgA e, portanto, nos remetendo a que o ANCA exerceu patogênese³. Haas et al. (2000)⁴, na introdução de seu artigo, relembram a existência de padrões atípicos de ANCA, principalmente de padrão pANCA, dirigidos contra elastase e lactoferrina, que são encontrados em 80% das retocolites ulcerativas, 70% das colangites esclerosantes, 40% das doenças de Crohn e em endocardites. Contudo, ao descrever seis casos de NIgA com ANCA positivo, quatro tiveram padrão cANCA (anti-proteinase 3), e dois deles apresentaram manifestação pulmonar, sugerindo uma real patogênese desse anticorpo⁴.

Pela relevância do tema e ausência de publicações em população da América do Sul, descreve-se uma série de casos de NIgA com ANCA positivo de centro único da cidade de São Paulo, Brasil.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo de biópsias renais diagnósticas de NIgA, com no mínimo 8 glomérulos por amostra, no período de 1996 a 2016, no serviço de Nefrologia do Hospital das Clínicas de São Paulo. Dos pacientes com NIgA e ANCA positivo, foram avaliados dados ao diagnóstico como idade, sexo, presença de sintomas sistêmicos, presença de hematuria definida como mais de 3 hemácias por campo, proteinúria em amostra de 24 horas ou relação proteína/creatinina urinária, hemoglobina, creatinina sérica, taxa de filtração glomerular (TFG) calculada pelo CKDEPI, fração C₃ e C₄ do complemento, padrão de ANCA pelo método de imunofluorescência indireta, anticorpo anti-fator nuclear (FAN), também por imunofluorescência indireta, e sorologias virais.

A microscopia óptica da biópsia renal foi avaliada quanto à presença de crescentes glomerulares, proliferação mesangial e endocapilar, graus de atrofia tubular e fibrose intersticial, além de acometimento

vascular presente ou ausente. A imunofluorescência foi avaliada quanto à intensidade e localização das imunoglobulinas e frações do complemento. A definição de NIgA foi dada pela presença de dominância ou codominância da imunoglobulina A depositada em mesângio renal à imunofluorescência. Os pacientes também foram classificados segundo Oxford (MESTC) em M0 ou M1, se houvesse a presença de hiper celularidade mesangial em menos/igual ou mais de 50% dos glomérulos, respectivamente; E0 ou E1, ausência ou presença de hiper celularidade endocapilar respectivamente; S0 ou S1, em ausência ou presença de esclerose segmentar glomerular respectivamente; T0, T1 ou T2, em presença de atrofia tubular ou fibrose intersticial em até 25%, de 26 a 50% e mais de 50% da área cortical respectivamente; e C0, C1 e C2, em ausência de crescentes, presença de uma crescente e em até 24% dos glomérulos e mais de 24% dos glomérulos com crescentes, respectivamente⁵.

Dados de evolução foram obtidos quanto ao tratamento realizado, além de exames após 6 meses do diagnóstico e no fim do acompanhamento definido como última consulta no serviço ou até a realização deste estudo. Os exames avaliados nesses dois momentos foram: presença de hematuria, proteinúria, creatinina sérica, ANCA e evolução ou não para terapia de substituição renal (TSR).

Os dados numéricos foram apresentados em média \pm desvio-padrão ou mediana (intervalo interquartil), quando apropriado, e os dados categóricos, em número absoluto ou porcentagem. O estudo foi aprovado pelo Serviço de Nefrologia da Instituição.

RESULTADOS

No período estudado, 111 pacientes tiveram biópsia renal com diagnóstico de NIgA, dos quais 5 tinham ANCA positivo ao diagnóstico (4,5%). As características clínicas e laboratoriais de cada paciente ao diagnóstico estão demonstradas na Tabela 1, destacando-se a média de idade de $45 \pm 15,3$ anos, havendo uma única paciente com mais de 60 anos, sexo predominando o feminino em 80%, média de proteinúria de $2,2 \pm 0,9$ g/dia, hematuria presente em 100% dos casos e mediana de creatinina sérica de 2,5 (2,0 – 8,6) mg/dL (TFG de 22(6-24) mL/min/1,73m²). O cANCA foi o padrão mais encontrado (80%), com os níveis séricos das frações de complemento C₃ e C₄ normais em todos e FAN positivo em 80% (Tabela 1).

TABELA 1 DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS AO DIAGNÓSTICO DOS PACIENTES COM NEFROPATIA DA IGA E ANCA POSITIVO

Paciente	Idade (anos)	Sexo (F/M)	TFG (mL/min/1,73m ²)	Hematúria (hemácias/campo)	Proteinúria (g/dia)	Albumina sérica (g/dL)	Hemoglobina (g/dL)	ANCA tipo	C ₃ (mg/dL)	C ₄ (mg/dL)	FAN	HIV	Vírus B	Vírus C	Manifestação sistêmica
1	44	F	22	13	2,8	3,2	11	cANCA	98	29,6	pos	neg	neg	neg	AR há 11 anos
2	70	F	24	64	1,2	4,3	10,8	pANCA	125	40,6	pos	neg	neg	pos	carga viral indetectável sem tratamento
3	41	M	5	86	1,3	2,9	6,2	cANCA	137	36	pos	neg	neg	neg	febre
4	42	F	79	100	2,76	3,5	13,9	cANCA	153	14,7	neg	neg	neg	neg	neg
5	28	F	6	100	3,2	3,6	9,6	cANCA	115	28	pos	neg	neg	neg	osteomielite
Total	45±15,3	80% F	22(6-24)	100% pos	2,2±0,9	3,5±0,5	10,3±2,7	cANCA 80%	125,6±21	39,7±9,8	80% Pos	100% Neg	100% Neg	20% Pos	

F: feminino; M: masculino; pos: positivo; neg: negativo; AR: artrite reumatoide. TFG: taxa de filtração glomerular medida pelo CKDEPI. Apresentação em média ± desvio-padrão ou mediana (intervalo interquartil)

Em relação às sorologias virais, todos apresentavam vírus da hepatite B e HIV negativos, porém uma paciente apresentava sorologia positiva para vírus da hepatite C, com carga viral negativa sem tratamento prévio. A única manifestação sistêmica ocorreu em um paciente (febre); em outro, o quadro foi precedido de uma osteomielite por *Staphylococcus sp.* em fêmur esquerdo e um tinha artrite reumatoide diagnosticada previamente (Tabela 1).

Quanto aos achados de biópsia renal, na Tabela 2 estão detalhados os pacientes destacando que três apresentavam crescentes glomerulares, porém apenas o paciente número 3 tinha à microscopia óptica sugestiva de vasculite relacionada ao ANCA, pois, além de um percentual maior de crescentes, também não tinha outras proliferações, como mesangial ou endocapilar, e apresentava necrose fibrinoide e granuloma. Nos demais, os componentes da classificação de Oxford eram: 60% de M0, 100% E0, 80% S1 e 80% T0. Em relação as crescentes, os pacientes 1 e 2 não apresentavam nenhuma crescente, os pacientes 3, 4 e 5 apresentavam 28,5, 10 e 20%, respectivamente. O paciente número 1 apresentava um glomérulo com lesão colapsante, que é caracterizada pela hiperplasia e hipertrofia dos podócitos e colapso de alça glomerular. Quanto à imunofluorescência, ocorreu o padrão clássico de NÍgA em todos os pacientes, com depósito dominante ou codominante de IgA em mesângio e depósito de C3 também em mesângio, exceto nos pacientes número 2 e 5, que apresentaram depósito exclusivo de IgA sem C3 (Tabela 2).

Em relação ao tratamento, todos os pacientes receberam inibidor do sistema renina-angiotensina-aldosterona e os pacientes 3 e 5 receberam imunossupressão: corticoide e ciclofosfamida para o paciente 3 e apenas corticoide para o 5. O paciente 3 já iniciou em TSR ao diagnóstico e assim permaneceu. Aos seis meses do diagnóstico, os pacientes 1, 2, 4 e 5 apresentavam média de creatinina sérica de 1,5 ± 0,8 mg/dL (TFG de 26 (21-70) mL/min/1,73m²), hemoglobina 11,9 ± 1,2 g/dL, proteinúria de 1,1 ± 0,8 g/dia, com ANCA permanecendo positivo somente no paciente 2 e hematúria ausente somente no paciente 1. O tempo de seguimento foi de 21 (12 - 60) meses, quando houve evolução para TSR somente no paciente 2. O paciente 1 manteve clearance de creatinina estável e o paciente 4 teve declínio da função renal sem necessidade de TSR, ambos com proteinúria

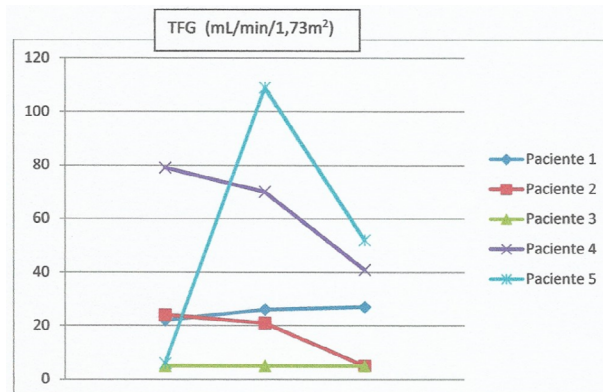
TABELA 2 CARACTERÍSTICAS DA HISTOLOGIA RENAL PELA CLASSIFICAÇÃO DE OXFORD E IMUNOFLORESCÊNCIA DE TODOS OS PACIENTES

Paciente	Proliferação mesangial (M)	Proliferação endocapilar (E)	Esclerose segmentar (S)	Atrofia tubular e fibrose (T)	Crescentes (C)	Acometimento de vasos	Outros achados	IgG	IgA	IgM	C3	C1q
1	0	0	1	1	0	sim	com lesão colapsante	neg	3+ em mesângio	1+ em mesângio	3+ em mesângio	neg
2	1	0	1	0	0	sim		neg	1+ em mesângio	neg	neg	neg
3	0	0	1	0	2	sim	necrose fibrinoide e granuloma	neg	3+ em mesângio	neg	1+ em mesângio	neg
4	1	0	1	0	1	sim		neg	2+ em mesângio	neg	1+ em mesângio	neg
5	0	0	0	0	1	sim		neg	1+ em mesângio	neg	neg	neg

neg: negativo

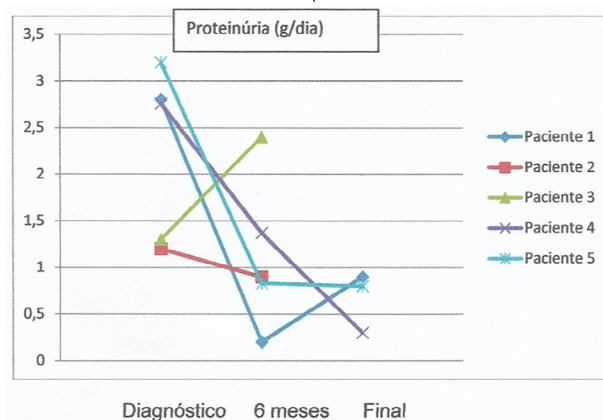
menor que 1g/dia, sem hematúria e ANCA negativo. O paciente 5 teve melhora da função renal em relação ao diagnóstico, com creatinina final de 1,3 mg/dL e proteinúria 0,8 g/dia. No Gráfico 1 está demonstrada a evolução do clearance de creatinina pelo CKDEPI de cada paciente e no Gráfico 2, a evolução da proteinúria.

Gráfico 1. Evolução do clearance de cada paciente do diagnóstico, aos seis meses e ao final do acompanhamento.



TFG - Taxa de infiltração glomerular pelo CKDEPI

Gráfico 2. Evolução da proteinúria de cada paciente do diagnóstico, aos seis meses e ao final do acompanhamento.



DISCUSSÃO

As infecções por *Staphylococcus sp.*, em especial as endocardites e osteomielites, que acometem diabéticos e pacientes mais velhos, são descritas como etiologias de glomerulonefrite com IgA dominante e ANCA sorológico positivo⁶. A presença de depósitos de IgA em biópsias renais de pacientes com infecção por *Staphylococcus* não tem uma patogênese definida, contudo o ANCA é relacionado à grande exposição de antígenos neutrofílicos provocados pela destruição maciça dos neutrófilos na infecção⁶. Os autores não costumam chamar essa doença, quando associada à infecção, de nefropatia da IgA, e sim uma apresentação de pós-infecciosa com predomínio de

IgA, cujo tratamento é o combate à infecção⁶. Dentre os nossos pacientes, apenas o paciente número 5 tinha infecção relacionada e teve evolução favorável, saindo de um clearance de creatinina de 6 mL/min/1,73m² para 52 mL/min/1,73m² ao final do seguimento, que neste paciente foi de 60 meses.

Em estudo avaliando pacientes com vasculite por IgA, a chamada Púrpura de Henoch Schonlein, o ANCA foi positivo em 5,8% dos casos, sendo exclusivamente de pANCA, com pacientes mais velhos e com maior acometimento pulmonar e neurológico⁷. Conjectura-se que o ANCA é o resultado de uma tempestade de citocinas que ocorreria em alguns pacientes, levando à liberação de “antígenos” que são reconhecidos pelo ANCA. Como o acometimento pulmonar e neurológico são incomuns na vasculite por IgA, os autores assumem um papel patogênico do ANCA nesses casos⁷. Nossos pacientes não tiveram critérios para vasculite por IgA.

Alguns estudos compararam séries de casos de NIgA com ANCA positivo com suas casuísticas de NIgA com ANCA negativo, cada um com algum tipo de randomização. Nenhum deles mostrou uma pior evolução de sobrevida renal associada à positividade do ANCA^{1,3,8}. Destacamos o estudo de Xie L et al. (2018)⁸, que comparou 35 casos de NIgA com ANCA positivo a 40 casos escolhidos aleatoriamente de NIgA com ANCA negativo, com achados de sobrevida renal não desfavorável ao grupo com ANCA positivo. Vale ressaltar que esse estudo ainda separou os pacientes com NIgA ANCA positivo com manifestações sistêmicas (n=14) e sem manifestações sistêmicas (n=21), também sem diferenças de desfecho renal⁸.

Nos estudos exclusivos de vasculite ANCA relacionada, existe a importância de classificar em vasculite anti-mieloperoxidase, a qual geralmente é pANCA, ou vasculite anti-proteinase 3, que é cANCA. O racional de confrontar os dados de imunofluorescência indireta, que darão o padrão citoplasmático ou perinuclear do ANCA, com o ELISA, que define qual antígeno, é justamente porque, em especial o pANCA, pode haver outros antígenos que não o anti-mieloperoxidase⁴.

Medicações são sempre avaliadas como causa de doenças autoimunes. A hidralazina, usada como hipotensor, tem sido descrita na patogênese de lúpus e vasculite ANCA relacionada, contudo não há associação com NIgA. A hidralazina seria capaz de agir como inibidor da metilação do DNA e com isso aumentar a expressão de antígenos neutrofílicos⁹.

Nossos pacientes não tiveram nenhuma exposição a medicamentos como hidralazina, alopurinol ou drogas ilícitas previamente ao diagnóstico.

Nos casos de nossa série, apenas o paciente número 3 parece ter um ANCA patogênico, pois à microscopia óptica, além das crescentes (proliferação epitelial), também se destaca a necrose fibrinoide, presença de granuloma e a ausência de qualquer outra proliferação, mesangial ou endocapilar, que seriam mais características da NIgA. Nos demais, a biopsia renal é típica de NIgA, pois há proliferação mesangial mesmo com M0 da classificação de Oxford⁵ e dois pacientes não apresentavam nenhum crescente.

O paciente número 1 tem NIgA com lesão colapsante e cANCA positivo, isso tem rara descrição na literatura, apenas casos com uso de anabolizantes com glomerulopatia colapsante com IgA dominante, porém sem ANCA associado¹⁰.

Existe ainda uma rara descrição de NIgA e ANCA associada em pacientes expostos a sílica¹¹, cuja patogênese ainda está em aberto. Nenhum dos nossos pacientes teve qualquer tipo de exposição previamente ao diagnóstico. Sobre a evolução renal desses pacientes, estudos que fazem a comparação da NIgA ANCA positivo com vasculite ANCA ou NIgA não mostram diferenças na sobrevida renal^{2,12}.

Em resumo, descrevemos cinco casos de pacientes com biopsia renal diagnóstica de NIgA pelo critério clássico de dominância ou codominância da imunoglobulina A depositada em mesângio, com ANCA sérico positivo predominando cANCA, destacando um paciente desse grupo com microscopia óptica com lesão colapsante que, apesar disso, teve uma boa evolução.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Dras Cristiane Bitencourt Dias, Lecticia Jorge e Livia C Barreira: levantamento dos casos, coleta de dados e escrita do estudo; professores Luis Yu e Viktoria Woronik: revisão do artigo.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Yang YZ, Shi SF, Chen YQ, Chen M, Yang YH, Xie XF, 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.
2. Nissaisorakarn P, D'Agati V, Anis K, Jim B. ANCA and IgA glomerulonephritis all in one: prognosis and complications. *BMJ Case Rep.* 2017 Oct;2021:bcr2017222080. DOI: <https://doi.org/10.1136/bcr-2017-222080>

3. 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.
4. Haas M, Jafri J, Bartosh SM, Karp SL, Adler SG, Meehan SM. ANCA-associated crescentic glomerulonephritis with mesangial IgA deposits. *Am J Kidney Dis.* 2000 Oct;36(4):709-18.
5. Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society; Cattran DC, Coppo R, Cook HT, Feehally J, Roberts IS, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. *Kidney Int.* 2009 Sep;76(5):534-45.
6. Satoskar AA, Suleiman S, Ayoub I, Hemminger J, Parikh S, Brodsky SV, et al. Staphylococcus infection-associated GN – spectrum of IgA staining and prevalence of ANCA in a single-center cohort. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017 Jan;12(1):39-49.
7. 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.
8. 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 Jul;37(7):1953-61.
9. Timlin H, Liebowitz JE, Jaggi K, Geetha D. Outcomes of hydralazine induced renal vasculitis. *Eur J Rheumatol.* 2018 Mar;5(1):5-8.
10. Matthai SM, Basu G, Varughese S, Pulimood AB, Veerasamy T, Korula A. Collapsing glomerulopathy following anabolic steroid use in a 16-year-old boy with IgA nephropathy. *Indian J Nephrol.* 2015 Mar/Apr;25(2):99-102.
11. Rao N, Bendall A, Lanteri M. ANCA vasculitis and IgA nephropathy linked to silica exposure. *Occup Med (Lond).* 2020 Sep;70(6):445-8.
12. Ma Y, Chen L, Xu Y, Han Q, Yu B, Zhao J, et al. The clinicopathologic characteristics and complement activation of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides with glomerular IgA deposition. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2020 Nov;28(10):e87-e93.