

## Lesão endotelial e ativação do complemento em pacientes com crise renal esclerodérmica

Endothelial lesion and complement activation in patients with Scleroderma Renal Crisis

### Autores

Ney Arencibia Pérez<sup>1</sup> 

María Luisa Agüera Morales<sup>1</sup>

Rafael Sánchez Sánchez<sup>2</sup>

Rosa María Ortega Salas<sup>2</sup>

Rafael Ángel Fernández de la Puebla<sup>3</sup>

Mario Espinosa Hernández<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Reina Sofia University Hospital, Nephrology, Av. Menendez Pidal, s/n Córdoba, Spain.

<sup>2</sup> Reina Sofia University Hospital, Pathological Anatomy, Cordoba, Spain.

<sup>3</sup> Reina Sofia University Hospital, Internal Medicine, Cordoba, Spain.

Data de submissão: 04/10/2018.

Data de aprovação: 13/11/2018.

### Correspondência para:

Ney Arencibia Pérez.

E-mail: ney.arencibia@tutanota.com

DOI: 10.1590/2175-8239-JBN-2018-0202

### RESUMO

Nas revisões de biópsias renais, a crise renal esclerodérmica (CRE) é caracterizada por lesões endoteliais vasculares, depósitos de C4d em vasos peritubulares e lesões agudas e crônicas que coexistem na mesma biópsia. Os sinais clínicos de microangiopatia trombótica (MAT) são descritos na esclerose sistêmica (ES); no entanto, não foram relacionados às lesões agudas descritas nas biópsias renais. Relatamos um caso de CRE em um paciente com síndrome de superposição de esclerodermia-dermatomiosite, que também apresentou dados clínicos e histopatológicos de MAT. No exame de fundo do olho, foi encontrada uma retinopatia hipertensiva aguda grave. A biópsia renal mostrou lesão endotelial grave com alargamento das células mucoides ao nível da íntima, proliferação concêntrica focal na maioria das pequenas arteríolas e depósitos de C3, C4d e IgM ao longo das paredes dos capilares. O estudo genético do complemento mostrou apenas a presença de haplótipos de risco da proteína cofator de membrana (PCM), sem outros distúrbios genéticos do complemento. Entendemos que em um paciente com MAT e ES, o dano renal seria fundamentalmente endotelial e do tipo agudo; além disso, observaríamos evidências claras de ativação do complemento. Uma vez que novos estudos correlacionam dados clínico-analíticos com estudos anatomopatológicos, é provável que sejamos forçados a redefinir o conceito de CRE, enfocando a relação entre dano endotelial agudo e ativação do complemento.

**Palavras-chave:** Esclerodermia Localizada; Microangiopatia trombótica; Esclerose Sistêmica; Retinopatia Hipertensiva; Endotélio; Ativação do Complemento.

### ABSTRACT

In kidney biopsies reviews, scleroderma renal crisis (SRC) is characterized by vascular endothelial injuries, C4d deposits on peritubular vessels, and acute and chronic injuries coexisting on the same biopsy. The clinical signs of thrombotic microangiopathy (TMA) are described in systemic sclerosis (SSc), nevertheless, it has not been related to acute injuries described on kidney biopsies. We report a case of SRC in a patient with scleroderma-dermatomyositis overlap syndrome, which also showed clinical and histopathological data of TMA. On fundus examination, a severe acute hypertensive retinopathy was found. The kidney biopsy showed severe endothelial damage with widening of mucoid cells at the level of the intima, focal concentric proliferation on most small arterioles, and C3, C4d, and IgM deposits along the capillary walls. The genetic study of complement only showed the presence of membrane cofactor protein (MCP) risk haplotypes, without other genetic complement disorders. We understand that in a patient with TMA and SSc, the kidney damage would be fundamentally endothelial and of an acute type; moreover, we would observe clear evidence of complement activation. Once further studies correlate clinical-analytical data with anatomopathological studies, it is likely that we will be forced to redefine the SRC concept, focusing on the relationship between acute endothelial damage and complement activation.

**Keywords:** Scleroderma, Localized; Thrombotic Microangiopathy; Systemic Sclerosis; Hypertensive Retinopathy; Endothelium; Complement Activation.

## INTRODUÇÃO

Classicamente, a crise renal esclerodérmica (CRE) é definida como a associação de lesão renal aguda, exame de urina normal ou proteinúria leve e hipertensão (geralmente hipertensão maligna), geralmente associada ao aumento da renina plasmática.<sup>1,2,3</sup>

A CRE é uma complicação incomum, mas entre 20 e 30% dos pacientes não recuperam a função renal.<sup>4,5,6</sup> Embora seja uma doença grave, até hoje existem poucas descrições histológicas de biópsias renais.

Nas revisões das biópsias renais, a CRE é caracterizada por lesões endoteliais vasculares, depósitos de C4d em vasos peritubulares e lesões agudas e crônicas coexistindo na mesma biópsia.<sup>6</sup> Os sinais clínicos de microangiopatia trombótica (MAT) são descritos na esclerose sistêmica (ES); no entanto, a MAT não tem sido associada a lesões agudas descritas em biópsias renais.

Apresentamos um caso clínico com CRE, incluindo as observações anatomopatológicas e os achados clínicos, e demonstramos o papel da ativação do complemento.

## RELATO DE CASO

Um homem de 50 anos foi transferido para a unidade de emergência de nosso hospital devido à perda progressiva de visão nos 5 dias anteriores. Ele tinha uma história de 2 anos de síndrome de Raynaud tratada com pentoxifilina 600 mg/24 h. Duas semanas antes da admissão, seu reumatologista suspeitava de dermatomiosite e síndrome de sobreposição de esclerodermia porque o paciente começou com disfagia e síndrome constitucional e, anteriormente, apresentava nódulos de Gottron.

Ao chegar na emergência, a pressão arterial estava em 220/120 mmHg. Estudos laboratoriais mostraram creatinina (Cr) de 1,7 mg/dL (dois meses antes, a Cr estava em 0,9 mg/dL) associada a lactato desidrogenase (LDH) de 1252 U/L, creatina fosfoquinase (CPK) de 3984 U/L, hemoglobina de 10,9 g/dL, contagem de plaquetas de 149.000/uL (dois meses antes estava em 326.000/uL), esquistócitos a 2,5% e diminuição dos níveis de haptoglobina (13 mg/dL). Urinálise mostrou relação proteína/Cr de 0,3 e hematúria microscópica com 13 glóbulos vermelhos/mL. A ultrassonografia renal e o estudo com Doppler foram normais.

Nós estávamos obtendo resultados dos exames de sangue durante sua hospitalização. O teste ANA

foi positivo (1/640), mas anti-dsDNA foi negativo, C3 e C4 estavam reduzidos (C3 estava em 65,6 mg/dL e C4 estava em 11,5 mg/dL), anticentrômero, ANCA-MPO, ANCA-PR3 e anti-GBM os anticorpos estavam negativos. A eletroforese de proteínas com imunofixação e quantificação das imunoglobulinas séricas (IgG, IgM e IgA) estava normal, assim como os níveis sanguíneos de vitamina B12 e ácido fólico. Testes para HIV, vírus da hepatite C e vírus da hepatite B estavam negativos.

Em relação à hipertensão grave, o exame de fundo de olho demonstrou uma retinopatia hipertensiva aguda grave, caracterizada por edema papilar com descolamentos de retina multifocal serosa no polo posterior de ambos os olhos (Figura 1). O nível de renina plasmática estava elevando, em 320,1 pg/mL (1,8-59,4). O cortisol plasmático, as catecolaminas fracionadas na urina de 24 horas e a aldosterona plasmática estavam normais.

Devido ao aumento da CPK, síndrome de Raynaud, fraqueza do músculo da escápula, positividade anti-Ro/SSA e anti-PM-scl-75/PM-scl-100, realizou-se estudo capilaroscópico periungueal e eletromiográfico.

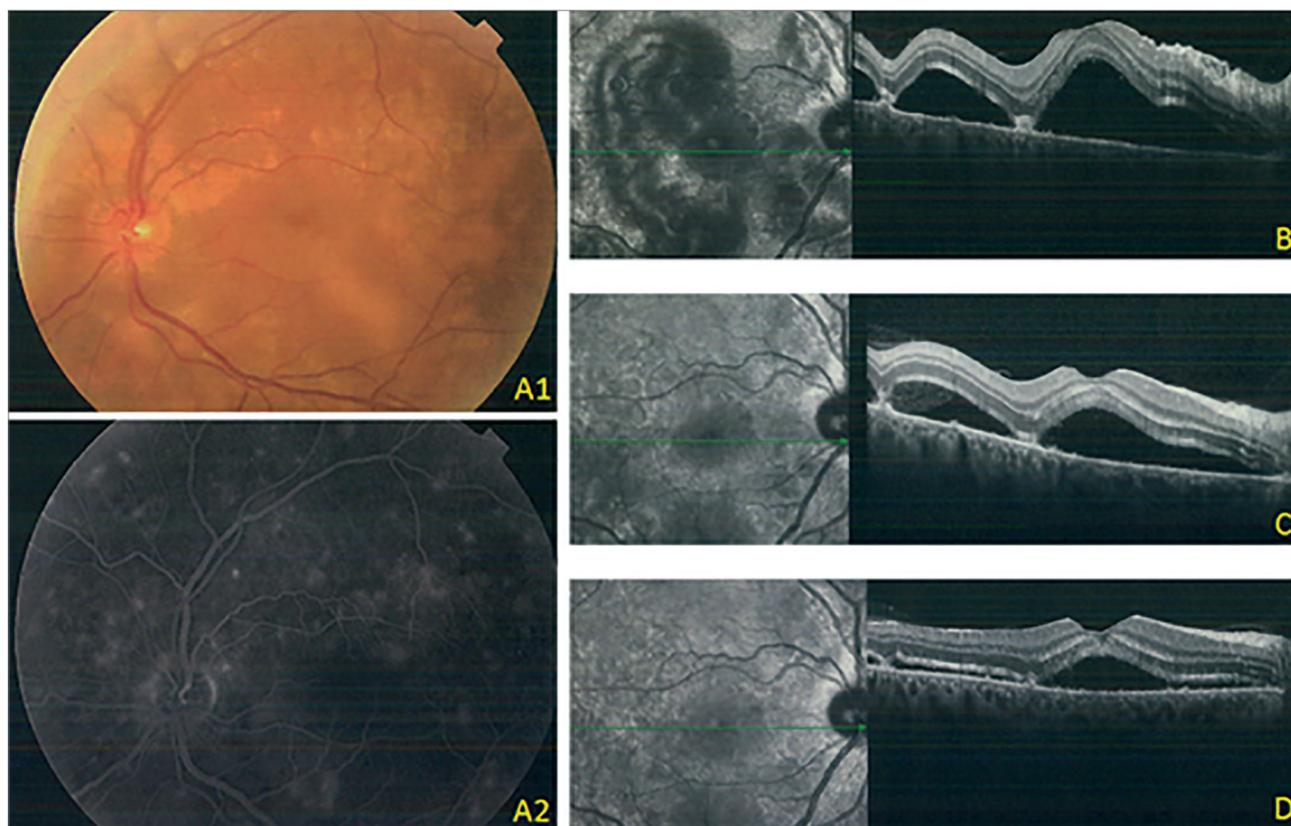
A capilaroscopia periungueal demonstrou perda significativa de alças capilares; menor densidade, dilatação e tortuosidade dos capilares, os quais estão relacionados à dermatomiosite. O eletromiograma mostrou um padrão de envolvimento miopático difuso de características inflamatórias. Com esses achados e os nódulos de Gottron, o diagnóstico de síndrome de sobreposição de esclerodermia-dermatomiosite foi confirmado.<sup>7,8,9</sup>

Dentro do contexto desta doença, associada à lesão renal aguda e anemia hemolítica microangiopática, foi realizada biópsia renal. O teste de coombs direto foi negativo e a atividade sanguínea da ADAMTS13 estava normal.

O laudo histopatológico confirmou um dano endotelial grave com alargamento das células mucoides ao nível da íntima, atrofia tubular leve e proliferação concêntrica focal na maioria das pequenas artérias e arteríolas. Na imunofluorescência direta (IF) houve depósitos de C3 e IgM ao longo das paredes dos capilares no mesângio e vasos pequenos. A imunohistoquímica foi positiva para C4d em artérias de pequeno calibre (Figura 2).

Em relação ao estudo do complemento genético-molecular, observamos baixos níveis séricos de C3 e C4, indicando ativação das vias clássica e alternativa

**Figura 1.** A1: Exame de fundo de olho dilatado mostrando descolamento multifocal da retina. A2: angiografia fluorescente mostrando múltiplos focos hipofluorescentes no polo posterior. B: Tomografia de coerência óptica macular no 1º dia de internação, C no 3º dia de internação e D no 10º dia de internação (observa-se melhora progressiva do descolamento da retina).



do complemento. Anticorpos para complementar o fator H estavam negativos, e o fator sérico H, proteína cofator de membrana (PCM) e níveis de IF estavam normais. O estudo genético mostrou apenas a presença de haplótipos de risco para PCM, sem outros distúrbios genéticos do complemento.

Três meses após a internação, após o controle da pressão arterial com inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), o paciente continuou com astenia, mas sem evidência de anemia hemolítica e insuficiência renal (Cr 0,8 mg/dL sem proteinúria e hematuria). Além disso, ele se recuperou da perda de visão e fraqueza muscular.<sup>10,11</sup>

## DISCUSSÃO

Nosso paciente teve insuficiência renal associada à MAT secundária devido à sobreposição de ES com uma dermatomiosite. Em geral, a terapia renal substitutiva (TRS) é necessária em aproximadamente 50% dos pacientes com MAT secundária e lesão renal aguda.<sup>12</sup> Nos casos de MAT secundária devido à ES, a TRS é necessária em 20 a 25% dos casos.<sup>4,5,6</sup> Neste paciente, o diagnóstico e tratamento precoces

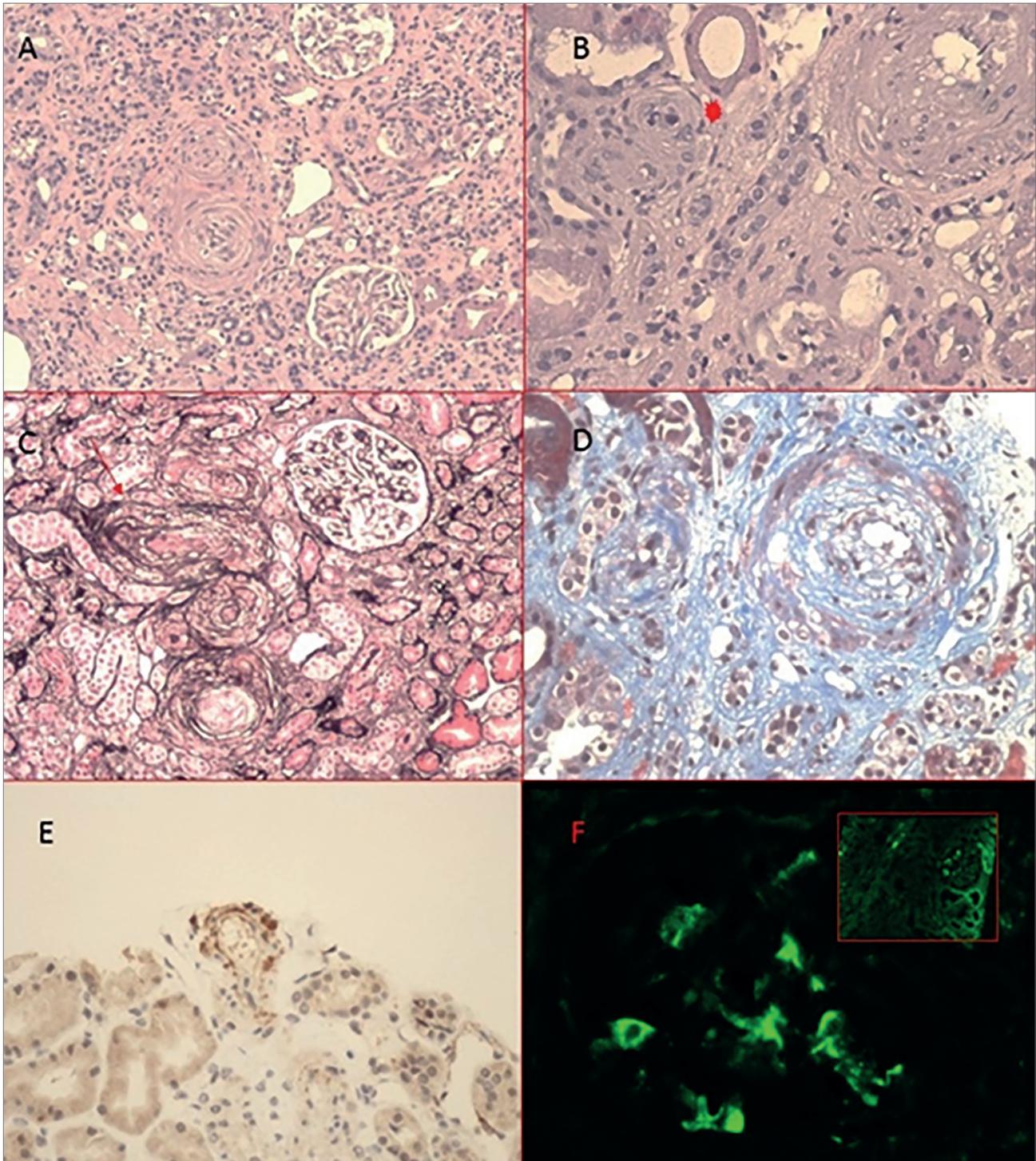
proporcionaram uma recuperação completa da função renal e de outras manifestações sistêmicas.

Até agora, as biópsias renais não são rotineiramente indicadas para todos os casos de CRE. No entanto, quando as CRE estão associadas a outras doenças sistêmicas, a biópsia renal é particularmente recomendada,<sup>3</sup> e assume uma importância ainda maior para avaliar os níveis de cronicidade e lesão endotelial, permitindo a estimativa do grau de reversibilidade. Em nosso paciente, a biópsia renal foi ainda mais relevante porque foi obtida nos estágios iniciais da doença, com apenas algumas lesões crônicas leves.

Embora várias revisões tenham relatado que o dano endotelial é o problema subjacente na MAT, no caso da ES, os mecanismos fisiopatogênicos que produzem dano endotelial não são claros. Nos estágios iniciais, uma CRE pode produzir um dano endotelial agudo e, com o tempo, originar depósitos de mucopolissacarídeos e proliferação miointimal ou necrose fibrinóide devido a um remodelamento vascular persistente, estabelecendo dano endotelial crônico. O resultado é uma retração e necrose dos glomérulos.<sup>3</sup>

Em nosso paciente, sustentamos que houve uma associação direta entre lesão endotelial e ativação do

**Figura 2.** A (100 ×) e B (200 ×): coloração de arteríolas por HE com proliferação da íntima e espessamento que leva à obliteração do lúmen vascular e degradação de glóbulos vermelhos (imagem B, estrela vermelha). C: Seta vermelha indicando arteríola com hipertrofia concêntrica em forma de "casca de cebola" (corante metenamina de prata, 100 ×). D: arteríolas com espessamento intimal mucoide (tricroômio de Masson, 200 ×). E: imunocoloração granular e focal da artéria de pequeno calibre (C4d, 200 ×). F: C3 e IgM (superior direito) imunodepósitos ao longo das paredes capilares e no mesângio.



complemento (vias clássica e alternativa do complemento). Observamos baixos níveis plasmáticos de C3 e C4 e depósitos de C3 e C4d à IFd e imunohistoquímica, respectivamente, sugerindo uma MAT sistêmica com ativação do complemento.<sup>13</sup>

No estudo genético do complemento, não identificamos nenhuma mutação nos genes reguladores, no entanto, o paciente apresentava haplótipos de risco na PCM, dos quais, até hoje, o papel patogênico é desconhecido.

O paciente foi tratado precocemente com inibidores da ECA, antes do estabelecimento de dano renal crônico.<sup>3,4,5,6</sup> A terapia inicial com eculizumab na CRE com MAT poderia ser uma alternativa, mas os dados disponíveis são baseados em pequenas séries de casos. Os resultados de um estudo espanhol mostraram que tratamentos curtos com eculizumab foram benéficos em pacientes com MAT secundária, mas dois casos com CRE não responderam ao tratamento.<sup>12</sup>

Em resumo, este é um caso claro de CRE com dados clínicos e histopatológicos de dano endotelial agudo e ativação do complemento. MAT em um paciente com ES levaria a danos nos rins de um tipo endotelial e agudo; além disso, observaríamos evidências claras de ativação do complemento (C4d positivo na parede vascular, C3 na IFd e baixos níveis plasmáticos de C3 e C4). No entanto, isso precisa ser corroborado por séries de casos e evidências experimentais e, uma vez que correlacionamos dados clínico-analíticos com estudos anatomopatológicos, é provável que sejamos forçados a redefinir o conceito de CRE, enfocando a relação entre dano endotelial agudo e ativação do complemento.

## REFERÊNCIAS

1. Shapiro AP, Medsger TA Jr. Renal involvement in systemic sclerosis. In: Schrier R, Gottschalk C, eds. *Diseases of Kidney*. 4th ed. Boston: Little, Brown; 1988.
2. Donohoe JF. Scleroderma and the kidney. *Kidney Int* 1992;41:462-77.
3. Chabtni L, Mounayar M, Azzi J, Bijol V, Bastacky S, Rennke HG, et al. Scleroderma Renal Crisis. In: Radstake T, ed. *Systemic Sclerosis - An Update on the Aberrant Immune System and Clinical Features*. London: Intech; 2012.
4. Guillemin L, Bérezné A, Seror R, Teixeira L, Pourrat J, Mahr A, et al. Scleroderma renal crisis: a retrospective multicentre study on 91 patients and 427 controls. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:460-7.
5. Steen VD, Medsger TA Jr. Long-term outcomes of scleroderma renal crisis. *Ann Intern Med* 2000;133:600-3.
6. Penn H, Howie AJ, Kingdon EJ, Bunn CC, Stratton RJ, Black CM, et al. Scleroderma renal crisis: patient characteristics and long-term outcomes. *QJM* 2007;100:485-94.
7. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med* 1975;292:344-7.
8. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med* 1975;292:403-7.
9. Bohan A, Peter JB, Bowman RL, Pearson CM. Computer-assisted analysis of 153 patients with polymyositis and dermatomyositis. *Medicine (Baltimore)* 1977;56:255-86.
10. Steen VD, Syzd A, Johnson JP, Greenberg A, Medsger TA Jr. Kidney disease other than renal crisis in patients with diffuse scleroderma. *J Rheumatol* 2005;32:649-55.
11. Denton CP, Lapadula G, Mouthon L, Müller-Ladner U. Renal complications and scleroderma renal crisis. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:iii32-5.
12. Cavero T, Rabasco C, López A, Román E, Ávila A, Sevillano Á, et al. Eculizumab in secondary atypical haemolyticuraemic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32:466-74.
13. Batal I, Domsic RT, Shafer A, Medsger TA Jr, Kiss LP, Randhawa P, et al. Renal biopsy findings predicting outcome in scleroderma renal crisis. *Hum Pathol* 2009;40:332-40.