





Nefropatia “full-house” não relacionada ao lúpus: uma série de casos

Non-lupus full-house nephropathy: a case series

Autores

Márcia de Oliveira Silva¹ 
 Patrick Vanttinny Vieira de Oliveira² 
 Pedro Henrique Cavalcante Vale² 
 Rinadja de Melo Cunha² 
 Joyce Santos Lages¹
 Dyego José de Araújo Brito¹
 Natalino Salgado Filho¹
 Felipe Leite Guedes²
 Gyl Eanes Barros Silva³
 Ricardo Ferreira Santos¹

¹ Universidade Federal do Maranhão, Hospital Universitário Presidente Dutra, São Luís, MA, Brasil.

² Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Hospital Universitário Onofre Lopes, Natal, RS, Brasil.

³ Universidade Federal do Maranhão, Hospital Universitário Presidente Dutra, Laboratório de Imunofluorescência e Microscopia Eletrônica, São Luís, MA, Brasil.

RESUMO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica autoimune multissistêmica. Alguns pacientes, contudo, podem exibir um padrão histológico de lesão renal, com características indistinguíveis da nefrite lúpica, porém sem apresentar quaisquer sintomas extrarrenais ou sorologias sugestivas de LES. Tal acometimento tem sido recentemente denominado nefropatia “full-house” não relacionada ao lúpus. O objetivo é relatar uma série de casos clínicos encaminhados ao Laboratório da Universidade Federal do Maranhão que receberam o diagnóstico de nefropatia “full-house” não relacionada ao lúpus à imunofluorescência e discutir sua evolução e desfechos. A nefropatia “full-house” não relacionada ao lúpus representa um desafio diagnóstico e terapêutico por ser uma entidade nova, que ainda necessita de maiores estudos e pode ser a manifestação inicial do LES, manifestação isolada do LES ou uma patologia nova não relacionada ao LES.

Palavras-chave: Lúpus Eritematoso Sistêmico; Nefrite Lúpica; Imunofluorescência.

ABSTRACT

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic multisystem autoimmune inflammatory disease. However, some patients may exhibit a histological pattern of kidney injury, with characteristics indistinguishable from lupus nephritis, but without presenting any extrarenal symptoms or serologies suggestive of SLE. Such involvement has recently been called non-lupus full-house nephropathy. The objective is to report a series of clinical cases referred to the Laboratory of the Federal University of Maranhão that received the diagnosis of "full-house" nephropathy unrelated to lupus, upon immunofluorescence and to discuss its evolution and outcomes. Non-lupus full-house nephropathy represents a diagnostic and therapeutic challenge, because it is a new entity, which still needs further studies and may be the initial manifestation of SLE, isolated manifestation of SLE or a new pathology unrelated to SLE.

Keywords: Lupus Erythematosus, Systemic; Lupus Nephritis; Fluorescent Antibody Technique.

INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica autoimune que envolve diferentes órgãos e sistemas e exibe um amplo espectro de manifestações clínicas. Sua incidência é maior em mulheres jovens e seu diagnóstico era baseado nos critérios do Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC), mas a positividade do fator

antinúcleo (FAN) passou a ser primordial para o diagnóstico do LES pelos novos critérios da European League Against Rheumatism (EULAR) e American College of Rheumatology (ACR).^{1, 2, 3, 4} A nefrite lúpica, definida por proteinúria maior ou igual a 500 mg/dia ou achados correspondentes em biópsia renal, condiz a uma de suas mais graves e frequentes complicações e pode estar presente em aproximadamente 60% dos casos.^{2, 3, 4, 5, 6}

Data de submissão: 11/03/2020.

Data de aprovação: 18/09/2020.

Correspondência para:

Patrick Vanttinny Vieira de Oliveira.
E-mail: pkvanttinny@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2019-0242>



Histologicamente, a nefrite lúpica é classificada pela International Society of Nephrology (ISN) em seis padrões, à microscopia óptica: I. mesangial mínima, II. proliferativa mesangial, III. proliferativa focal, IV. proliferativa difusa, V. membranosa e VI. esclerosante.⁷ Dentre os achados da imunofluorescência indireta (IFI) destacam-se: a positividade de depósitos glomerulares de IgG, IgA, IgM, C3 e C1q (padrão “full-house”), com predomínio de IgG sobre as outras imunoglobulinas, além da presença de depósitos imunes extraglomerulares nas membranas basais tubulares, interstício e vasos sanguíneos. Na microscopia eletrônica, são característicos os depósitos eletrodensos em região mesangial, subendotelial e subepitelial, associados à presença de inclusões endoteliais túbulo-reticulares.^{8,9}

Raros pacientes apresentam quadro renal como única manifestação da doença, com achados de biópsia renal (sobretudo da IFI) classicamente associados ao LES, porém sem apresentar outros critérios diagnósticos ou sorológicos. Essa condição tem sido denominada nefropatia “full-house” não relacionada ao lúpus.^{5,8,10,11}

O objetivo deste trabalho é relatar uma série de casos de nefropatia “full-house” não relacionada ao lúpus, uma entidade clínica ainda pouco descrita, especialmente em relação à sua evolução e aos desfechos.

APRESENTAÇÃO DOS CASOS CLÍNICOS

O trabalho foi elaborado tendo como base a análise de três casos clínicos encaminhados ao Laboratório de Patologia Renal do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão, referência nacional para hospitais federais da Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (Ebserh). Todos os pacientes apresentavam sorologias negativas para doenças infecciosas crônicas (HIV, sífilis, hepatite B e C) e no momento da biópsia renal não apresentavam critérios diagnósticos de LES (incluindo FAN negativo e complementos séricos normais). Nenhum dos pacientes relatava antecedentes pessoais ou familiares de doenças autoimunes ou doenças renais. Em todos os casos, a imunofluorescência revelou nefrite “full-house” (detalhamento dos padrões histológicos e da fluorescência disponíveis na Tabela 1).

CASO 1

Mulher, 44 anos, parda, com história de síndrome nefrótica há dez anos, abandonou tratamento na época.

Há seis meses, havia retornado o edema, mas normotensa e sem hematúria. A função renal era normal e apresentava proteinúria de 6350 mg/24h. A biópsia renal revelou glomerulonefrite membranosa secundária.

Foi inicialmente tratada com corticoterapia oral, porém não apresentou remissão da doença (proteinúria persistiu em 3538 mg/24h), sendo iniciada pulsoterapia mensal com ciclofosfamida por seis meses. Após o segundo ciclo de ciclofosfamida, apresentou remissão da doença, com proteinúria recente de 132 mg/24h.

CASO 2

Homem, 24 anos, branco, com história de edema em membros inferiores há dois meses, associada com hipertensão. Houve progressão para anasarca com um mês de evolução da doença. Na época, apresentava creatinina 3,8 mg/dL e proteinúria de 11600 mg/24h. A biópsia renal apresentou padrão de glomerulonefrite membranoproliferativa e indícios de cronicidade da doença renal.

Tratamento imunossupressor foi iniciado com prednisona 1,0 mg/kg empiricamente, porém sem melhora. Iniciou pulsoterapia de ciclofosfamida em ciclos mensais por seis meses. Entretanto, não houve resposta satisfatória, persistindo em síndrome nefrótica (proteinúria 17,7 gramas/24h) e disfunção renal (creatinina 7,8 mg/dL). Encaminhado para hemodiálise.

CASO 3

Mulher, 24 anos, negra, história de pré-eclâmpsia na primeira gestação, evoluiu no puerpério com episódios de edema. Após quatro anos, apresentou anasarca, associada à hipertensão e oligúria. Apresentou proteinúria (2345 mg/24h) e função renal normal. A biópsia revelou glomerulonefrite proliferativa difusa.

Iniciou tratamento com prednisona 1,0 mg/kg e depois associada a azatioprina, seguida por micofenolato sódico, porém sem resposta satisfatória. Diante da proteinúria nefrótica persistente, foi submetida ao esquema do National Institutes of Health (NIH trials) de ciclofosfamida 0,5 a 1 g/m² mensal por seis meses, alcançando remissão parcial. Em nova gestação após quatro anos, houve piora da proteinúria (8307 mg/24h), anasarca e disfunção renal, com interrupção da gestação na 28ª semana e necessidade de terapia dialítica. No puerpério, seguiu em acompanhamento ambulatorial e, após três anos, houve progressão da doença renal para cronicidade.

TABELA 1 RESUMO DOS CASOS

Caso	Sexo	Idade (anos)	Manifestações clínicas	Creatinina e proteinúria de admissão	Padrão glomerular na M.O.	IFI	Tratamento realizado	Evolução clínica
1	Fem	44	História de síndrome nefrótica há 10 anos. Recidiva do edema há 6 meses. Normotensa. Ausência de hematúria.	Cr: 0,6 mg/dL Proteinúria: 6350 mg/24h	10 glomérulos com espessamento global da MBG e hipertrofia podocitária. Glomerulonefrite membranosa	IgG, C3, C1q, cadeias leves: 3+; IgA: 2+; IgM: 1+	Apenas corticoterapia, inicialmente. Em seguida, associou-se ciclofosfamida intravenosa mensal, por 6 meses.	Resposta parcial à corticoterapia. 2º mês do uso de ciclofosfamida apresentou remissão clínica (proteinúria 123mg/24h). Seguimento há 12,5 anos.
2	Mas	24	Edema de membros inferiores há 2 meses, progredindo para anasarca. Hipertenso. Ausência de hematúria.	Cr: 3,8 mg/dL Proteinúria: 11600 mg/24h	4 glomérulos globalmente esclerosados e 7 com expansão mesangial e espessamento com duplicação de MBG à impregnação com prata.	IgG: 3+; IgM, C3, C1q, cadeias leves: 2+; IgA: 1+	Corticoide oral 1 mg/kg, inicialmente. Após 2 meses, associação com ciclofosfamida mensal, por 6 meses.	Ausência de resposta clínica à imunossupressão prescrita, evoluiu para TRS. Seguimento há 1 ano.
3	Fem	24	Puerpério com edema recorrente que evoluiu para anasarca e oligúria. História de pré-eclâmpsia. Hipertensa. Ausência de hematúria.	Cr: 0,4 mg/dL Proteinúria: 2345 mg/24h	Glomerulonefrite membranoproliferativa 10 glomérulos hipervolêmicos, hiper celulares com oclusão de lúmens capilares. 1 glomérulo com crescente.	IgG, C3, C1q, cadeias leves: 3+; IgM, IgA: 2+.	Iniciou corticoide oral 1 mg/kg. Foi associada azatioprina, seguida por micofenolato de sódio. A posteriori, feito ciclofosfamida mensal, por 6 meses.	Refratária à corticoterapia oral, azatioprina e micofenolato. Remissão parcial com ciclofosfamida. Apresentou novo flare com proteinúria nefrótica e evolução para DRCT em outra gestação, necessitando de TRS. Seguimento há 14 anos.

Fem: sexo feminino; Mas: sexo masculino; Cr: creatinina sérica; M.O.: microscopia óptica; IFI: imunofluorescência indireta; DRC: doença renal crônica; TRS: terapia renal substitutiva; MBG: membrana basal glomerular; DRCT: doença renal crônica em estágio terminal.

DISCUSSÃO

Nossa casuística apresenta três pacientes com resultado anatomo-patológico de biópsia renal compatível com padrão “full-house” na IFI. Os pacientes apresentavam idade média de 30,6 anos no início do acometimento renal. Em todos os casos, a apresentação clínica foi de uma síndrome edemigênica, dois apresentavam associação com hipertensão e, em um dos casos, as manifestações clínicas iniciaram durante a gestação. Dos três pacientes, dois apresentavam proteinúria nefrótica. A disfunção renal esteve presente em um dos casos no início da doença.

Em relação aos aspectos histológicos, houve predominância das formas proliferativas (presentes em dois dos casos apresentados) e um caso em que foi identificado um padrão de nefropatia membranosa. Nenhum dos casos apresentou hematuria no exame de urina regular.

Da mesma forma, não foi evidenciado nos pacientes descritos nenhum outro critério clínico para o LES, ao longo do seguimento de até dez anos, embora as biópsias tenham sido sugestivas de nefrite lúpica. De forma semelhante, há relatos de pacientes que apresentavam biópsias compatíveis com nefrite lúpica sem manifestações clínicas ou sorológicas, porém, após um período de tempo variável, desenvolveram-nas. Tal apresentação poderia anunciar o surgimento de lúpus ainda incipiente.⁸

Gianviti et al., em uma série de casos, apresentaram o relato de três crianças com glomerulonefrite sugestiva de LES, mas sem evidências clínicas ou sorológicas. Após um seguimento de até dez anos, todas positivaram o FAN, sendo que uma delas desenvolveu um quadro clínico típico da doença, após seis anos de seguimento.¹² Jones et al. apresentaram uma série de cinco adultos com padrão “full-house” em todos os casos. Apesar de um paciente apresentar artralguas generalizadas, nenhum paciente teve critérios para LES em qualquer ponto durante o seguimento médio de dois a três anos.¹³ Wen et al. reuniram 59 pacientes que apresentaram nefropatia “full-house” não relacionada ao lúpus em uma revisão de literatura, e apenas sete pacientes desenvolveram evidência clínica ou sorológica de LES durante o seguimento, que variou de três meses a dez anos.¹⁴

Dias et al. apresentaram 20 casos com nefropatia “full-house” não relacionada ao lúpus em um seguimento médio de 64 meses, e apenas 20% desenvolveram LES; 15%, esquistossomose; 5%, crioglobulinemia; 5%, HIV; e os demais 55% permaneceram como forma idiopática.

Em comparação com o grupo de nefrite lúpica durante o seguimento, o grupo de nefropatia “full-house” não relacionada ao lúpus teve maior proteinúria inicial (8,40 g/dia x 6,34 g/dia, $p = 0,04$) e final (2,42 g/dia x 0,80 g/dia, $p = 0,016$), além de maior creatinina sérica final (2,28 mg/dL x 1,10 mg/dL, $p = 0,012$).¹⁵

Outras patologias podem manifestar-se com imunofluorescência padrão “full-house” e devem fazer diagnóstico diferencial com LES: hepatopatias, diabetes *mellitus*, doenças glomerulares primárias, nefropatia do C1q, nefropatia de IgA, infecções (glomerulonefrite pós-estreptocócica, endocardite), além da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), hepatite B ou C, vírus BK e CMV.¹⁶ Nenhum dos pacientes por nós relatados tinha qualquer evidência dessas enfermidades.

Quanto ao tratamento, todos os três pacientes receberam a associação de corticoterapia com ciclofosfamida em pulsos mensais por seis meses, seguida de terapia de manutenção com imunossuppressores e corticoides em baixas doses. Os dois pacientes com formas proliferativas evoluíram para terapia renal substitutiva. A paciente com padrão histológico de nefropatia membranosa teve evolução favorável.

Nenhum dos pacientes do presente estudo preencheu critérios clínicos para LES ou apresentou positividade de autoanticorpos, durante o seguimento de 1-14 anos, o que pode ter sido breve para alguns dos casos. No entanto, não se pode descartar o envolvimento de autoanticorpos não rotineiramente pesquisados como causadores da lesão renal descrita.¹⁷ A nefropatia “full-house” não relacionada ao lúpus representa um desafio diagnóstico e terapêutico por ser uma entidade nova, que ainda necessita de maiores estudos e pode ser a manifestação inicial do LES, manifestação isolada do LES ou uma doença nova não relacionada ao LES.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não existir conflitos de interesse relacionados ao presente manuscrito.

REFERÊNCIAS

1. Borba EF, Latorre LC, Brenol JCT, Kayser C, Silva NA, Zimmermann AC, et al. Consenso de lúpus eritematoso sistêmico. *Rev Bras Reumatol.* 2008 Jul;48(4):196-207.
2. Petri M, Orbai AM, Alárcon GS, Gordon C, Meriil JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012 Aug;64(8):2677-86.

3. Klumb EM, Silva CAA, Lanna CCD, Sato EI, Borba EF, Brenol JCT, et al. Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia para diagnóstico, manejo e tratamento da nefrite lúpica. *Rev Bras Reumatol.* 2015;55(1):1-21.
4. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2019 Sep;71(9):1400-12.
5. Crema C, Skare TL. Glomerulonefrite lúpica em paciente com fator antinuclear (FAN) negativo. *Rev Med Res Curitiba.* 2013 Jul;15(3):207-10.
6. Diogênes SS, Moura TB, Freitas MVC, Jerônimo ALC. Glomerulonefrite lúpica e ausência de anticorpos antinucleares. Relato de Caso. *Rev Bras Clin Med.* 2009;7:272-5.
7. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol.* 2004 Feb;15(2):241-50.
8. Huerta A, Bombback AS, Liakopoulos V, Palanisamy A, Stokes MB, D'Agati VD, et al. Renal-limited 'lupus-like' nephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2012 Jun;27(6):2337-42.
9. Borchers AT, Leibushor N, Naguwa SM, Cheema GS, Shoenfeld Y, Gershwin ME. Lupus nephritis: a critical review. *Autoimmun Rev.* 2012 Dec;12(2):174-94.
10. Rijnink EC, Teng YK, Kraaiji T, Wolterbeek R, Brujin JA, Bajema IM. Idiopathic non-lupus full-house nephropathy is associated with poor renal outcome. *Nephrol Dial Transplant.* 2017 Apr;32(4):654-62.
11. Vargas-Arenas RE, Tápanes F, Daboin I, Pinto JA, Bianco NE, Zabaleta-Lanz M. Silent lúpica nephritis. *Inmunología.* 2004;23(3):278-83.
12. Gianviti A, Barsotti P, Barbera V, Faraggiana T, Rizzoni G. Delayed onset of systemic lupus erythematosus in patients with "full-house" nephropathy. *Pediatr Nephrol.* 1999;13:683-87.
13. Jones E, Magil A. Nonsystemic mesangiopathic glomerulonephritis with "full house" immunofluorescence. Pathological and clinical observation in five patients. *Am J Clin Pathol.* 1982 Jul;78(1):29-34.
14. Wen YK, Chen ML. Clinicopathological study of originally non-lupus "full-house" nephropathy. *Ren Fail.* 2010;32(9):1025-30.
15. Dias CB, Barbosa LJ, Testagrossa L, Malheiros DA, Woronik V. Clinicopathological study of non-lupus full-house nephropathy. *J Nephrol Ther.* 2018;8(2):306.
16. Marín MLM, Grajales CM, Garnica RE, Méndez MPV, Arias LF. Nefropatía "full house" no lúpica, aspectos clínicos e histológicos. Experiencia en dos centros hospitalarios de Medellín, Colombia. *Rev Colomb Reumatol.* 2012 Jul;19(3):124-30.
17. Kim HA, Chung JW, Park HJ, Joe DY, Yim HE, Park HS, et al. An antinuclear antibody-negative patient with lupus nephritis. *Korean J Intern Med.* 2009 Mar;24(1):76-9.