



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Neurologia

Nefropatia IgM: um caso clínico e revisão da literatura

Pedro Luís Martins de Almeida

Maio'2018



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária Nefrologia

Nefropatia IgM: um caso clínico e revisão da literatura

Pedro Luís Martins de Almeida

Orientado por:

Dr^a Sofia Conceição Alves Jorge Lopes

Maio'2018

Resumo

A deposição glomerular de IgM é um achado comum em biópsias renais em diversas patologias, porém o seu significado patológico e clínico é controverso. Desde 1978, alguns autores descrevem a presença difusa de IgM a nível mesangial como uma entidade distinta, com implicações a nível da apresentação clínica, da resposta à terapêutica e do prognóstico, denominada de nefropatia IgM (NIgM). Porém, outros caracterizam este padrão histológico como uma variante da doença de lesões mínimas ou como uma patologia entre a doença de lesões mínimas e a glomeruloesclerose focal e segmentar. Assim, a NIgM é entendida como uma patologia importante mas muitas vezes desvalorizada, sendo responsável por morbidade renal, quer em adultos, quer em crianças.

Neste trabalho final de mestrado, é exposto um caso clínico de um doente com diagnóstico conhecido de síndrome nefrótica idiopática por glomerulonefrite mesangioproliferativa (GnMP) com depósitos IgM, com apresentação em idade pediátrica, dependente de corticoterapia, durante um episódio de recidiva. É descrita toda a apresentação clínica e analítica do doente, a investigação decorrente e o processo terapêutico instituído. Neste caso particular destacam-se as complicações sistémicas manifestadas, nomeadamente a hipovolémia efectiva e o tromboembolismo pulmonar prévio, assim como a existência de eritrocitose, provavelmente, secundária.

Em seguimento, apresenta-se uma revisão da literatura especializada relativa a NIgM, de modo a assimilar a informação existente e esclarecer algumas controvérsias em torno deste padrão histológico.

Palavras-chave: síndrome nefrótica; nefropatia IgM; deposição glomerular de imunoglobulinas; microscopia óptica; microscopia de imunofluorescência

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.

Abstract

Glomerular deposition of IgM it's an usual finding at renal biopsies in numerous diseases but its pathological and clinical significance remains controversial. Since 1978 that some authors describe the diffuse presence of IgM by the mesangium as a distinct entity with implications in clinical presentation, therapeutic response and prognosis called IgM nephropathy. However others characterize this histological pattern as a variant of the minimal-change disease or as pathology between minimal-change disease and focal segmental glomerulosclerosis. Thus IgM nephropathy is deemed as an important but often devalued entity which is responsible for renal morbidity in adults and children.

In this thesis is presented a clinical case of a patient with known diagnosis of idiopathic nephrotic syndrome by mesangioproliferative glomerulonephritis with IgM deposits, cortico-dependent, during a relapse episode. It's described all the patients clinical and analytic presentation, the resulting investigation and the stablished therapeutic process. In this particular case it is highlighted the expressed systemic complications namely the effective hypovolemia and the previous pulmonar thromboembolism as the probably secondary existing erythrocytosis.

Following the clinical case it's lodged a review of the specialized literature relative to the NIgM in order to assimilate the existing information and clarify some of the controversies around this histologic pattern.

Key-words: nephrotic syndrome; IgM nephropathy; immunoglobulin glomerular deposition; light microscopy; immunofluorescence microscopy

This Final Work expresses the author's opinion, not FML's.

Índice

	Página
1- Introdução: Síndrome nefrótica	
1.1- Definição.....	7
1.2- Epidemiologia e Classificação.....	7
1.3- Patogênese.....	8
1.4- Complicações.....	8
1.5- Terapêutica.....	10
1.6- Prognóstico.....	11
2- Caso clínico.....	12
3- Nefropatia IgM: revisão da literatura	
3.1- Definição.....	17
3.2- História.....	17
3.3- Epidemiologia.....	17
3.4- Etiologia.....	17
3.5- Patogênese.....	17
3.6- Patologia/ Diagnóstico.....	18
3.7- Apresentação Clínica.....	19
3.8- Terapêutica.....	20
3.9- Prognóstico.....	20
3.10- Conclusão.....	21
4- Discussão.....	22
5- Agradecimentos.....	23
6- Bibliografia.....	24

Introdução: Síndrome Nefrótica

Definição

A síndrome nefrótica (SN) é uma importante forma de apresentação de doença renal glomerular, quer em crianças, quer em adultos. É definida por proteinúria marcada (em adultos: $\geq 3-3,5$ g em amostra de 24 horas; em crianças: ≥ 40 mg/m²/hora, ou relação proteína/creatinina urinária (uRPC) ≥ 2000 mg/g (≥ 300 mg/dL), ou proteinúria 3+ em tiras reagentes urinárias), associada a hipoalbuminémia (≤ 25 g/L), e, consequentemente, edema periférico.¹

Epidemiologia e Classificação

Apresenta uma incidência anual global de 4,7 casos por 100 000 crianças, e 3 casos por 100 000 adultos.^{1,2}

Classicamente, a SN é classificada como primária (ou idiopática), ou secundária, quando advém de determinada patologia sistémica (por exemplo, diabetes *mellitus* tipo II e lúpus eritematoso sistémico), hematológica, infecções ou fármacos. A grande maioria dos quadros são idiopáticos (>90%), sendo que estes se distinguem pelas características histológicas presentes em biópsia renal. O diagnóstico histológico é mandatório em doentes adultos e auxilia na adequação da terapêutica. Os padrões mais prevalentes em adultos são a glomerulosclerose focal e segmentar (GEFS) (35%) e a glomerulonefrite membranosa (GnM) (33%). Em idade pediátrica, o achado microscópico mais prevalente, presente na grande maioria dos casos (85%) é a doença de lesões mínimas (DLM), sendo que a abordagem inicial consiste em corticoterapia, na expectativa de avaliar a resposta e orientar a subsequente investigação (ver tabela 1). Assim, na maioria das crianças, não é necessário a realização de biópsia renal. A seguir à DLM, a GEFS é o segundo padrão histológico mais observado em crianças (10%). Numa análise do estudo americano NEPTUNE, um ensaio prospectivo e longitudinal iniciado em 2010, relativamente a crianças e adultos com síndrome nefrótica, constataram-se as seguintes prevalências: GEFS em 32%; DLM em 27%; GnM em 15%; e outras glomerulonefrites em 27%. No entanto, a prevalência dos vários subtipos histológicos de síndrome nefrótica idiopática continua a não ser uniforme, principalmente devido a uma grande diversidade de critérios para a realização de biópsia renal e devido à variação geográfica etiológica.^{2,3,4,5}

Patogênese

A fisiopatologia da SN não está totalmente compreendida, porém é consensual que ocorre perante anomalias glomerulares, nomeadamente a nível dos podócitos, que determinam um aumento da permeabilidade de filtração glomerular à albumina e outras proteínas séricas, com conseqüente diminuição da pressão oncótica intravascular. Recentemente, um número crescente de casos, principalmente SN resistentes à corticoterapia e/ou de carácter familiar, têm sido associados a mutações genéticas específicas que se pensa contribuir para essas alterações estruturais e/ou funcionais subjacentes. A maioria dessas mutações apresenta hereditariedade autossômica recessiva. Por outro lado, segundo alguns autores, a SN pode também ser resultante de uma disfunção imunológica a nível dos linfócitos T.^{2,3,4}

Complicações

A SN apresenta diversas complicações sistêmicas. O *edema periférico* característico desta síndrome é resultante de um processo complexo não totalmente compreendido, existindo duas hipóteses actualmente aceites. Por um lado, a perda proteica urinária leva à diminuição da pressão oncótica, o que determina o movimento de volume do compartimento intravascular para o interstício (*underfill hypothesis*). Por outro lado, a maioria dos doentes com SN apresentam um volume intravascular normal, ou até aumentado, e retenção de sódio, o que levou a uma hipótese alternativa de que existe um defeito intrínseco nos túbulos renais que determina que haja uma excreção de sódio diminuída (*overflow hypothesis*). Tal teoria pode explicar a existência de hipertensão em alguns casos de SN. Nenhuma das teorias explica isoladamente e por completo o edema na SN, podendo ocorrer sobreposição destes mecanismos. O edema surge, caracteristicamente, a nível peri-orbitário e/ou dos membros inferiores. Quando tal alteração toma proporções maiores pode surgir anasarca, desenvolvendo-se ascite, derrame pleural/pericárdico, ou má absorção. Tardamente, pode ainda ocorrer *hipovolémia efectiva*, com vômitos, diarreia, dor abdominal e íleus. As estratégias terapêuticas recomendadas são a restrição de água e sódio, e diuréticos de ansa. A administração de albumina endovenosa pode ser considerada nas seguintes circunstâncias: aquando depleção grave de volume, edema severo, instabilidade hemodinâmica ou compromisso respiratório. Outras complicações manifestam-se devido a uma sobreprodução hepática compensatória perante o excesso de perda de proteínas. A *hiperlipidémia*, mais concretamente a

elevação da concentração das lipoproteínas e dos triglicéridos, é uma complicação comum. Nenhum estudo prospectivo demonstrou que uma terapêutica dirigida aumente a taxa de sobrevivência, apesar de uma meta-análise ter revelado que o uso de inibidores da enzima HMG-CoA redutase (estatinas) tem um pequeno efeito protector a nível da progressão da lesão renal. Tal complicação contribui para o facto dos doentes com SN apresentarem maior prevalência de doença aterosclerótica, mesmo sob terapêutica. A *hipercoagulabilidade*, associada a um risco elevado de fenómenos trombóticos, especialmente a nível venoso, é uma das principais complicações da SN. Um estudo retrospectivo revelou um risco absoluto de tromboembolismo venoso 8 vezes maior em doentes com SN, sendo o risco máximo detectado nos primeiros 6 meses após diagnóstico. A fisiopatologia subjacente é multifactorial, incluindo aumento dos factores de coagulação, nomeadamente o factor V, VIII e I (fibrinogénio); disfunção da agregação plaquetar; perda urinária de factores anticoagulantes (factor C e S, e antitrombina III); e a própria depleção de volume intravascular. A manifestação mais comum é a trombose venosa profunda a nível dos membros inferiores, mas pode ocorrer ainda trombose das veias renais ou tromboembolismo pulmonar. Trombose arterial é uma complicação rara. A administração profilática de anticoagulação é controversa, quer em termos dos doentes com SN que beneficiariam de tal terapêutica, nomeadamente, em termos da gravidade da hipoalbuminémia, quer em termos da duração. Porém, vários casos clínicos demonstraram que a GnM está especialmente associada a trombose venosa e que o risco é maior aquando valores de albumina sérica <20-25 g/L. Em geral, os doentes com SN também apresentam um risco significativamente maior de *infecções*, particularmente de origem bacteriana, como celulite, peritonite, sépsis e pneumonia. Até 20% dos adultos com SN padecem de infecções, e esta é a principal causa de morbilidade e, historicamente, de mortalidade em crianças com esta patologia. Esta complicação ocorre devido a perdas urinárias de imunoglobulinas, a uma redução da actividade do sistema de complemento, e a uma depressão da função das células T. A nível de recomendações profiláticas, é aconselhado aos doentes com SN a administração da vacina antipneumocócica e antigripal. Se infecções de repetição, dosear os níveis séricos das imunoglobulinas e protelar administrações periódicas. Raramente ocorre *lesão renal aguda*, porém pode surgir perante diurese excessiva, nefrite intersticial causada por diuréticos ou anti-inflamatórios não esteróides, sépsis ou trombose da veia renal. Vários casos clínicos indicam que os idosos, as crianças e

os doentes com proteinúria maciça, têm maior risco. Poderá ser necessária diálise durante várias semanas até à resolução completa desta complicação. A progressão para *doença renal crónica* pode reflectir dano renal relacionado com o factor etiológico determinante. *Distúrbios do cálcio*, nomeadamente a hipocalcémia, são achados comuns na SN, sendo resultantes, geralmente, da diminuição da albuminémia. Porém, baixa densidade óssea e histologia óssea anormal, nomeadamente osteomalácia, são associadas a esta síndrome. Tais alterações podem ser explicadas pela perda urinária de proteínas ligantes da vitamina D, o que leva a uma redução da absorção intestinal de cálcio; ou pelo efeito cumulativo da utilização de corticoterapia a longo prazo.^{2,4,6,7}

Terapêutica

De um modo geral, todos os doentes com SN são medicados com um inibidor da enzima de conversão da angiotensina (IECA) e/ou um antagonista do receptor da angiotensina II (ARA), de modo a diminuir a pressão intraglomerular, e consequentemente, a proteinúria. Na literatura, a proteinúria é indicada como um dos mais importantes factores de prognóstico na doença renal crónica, sendo a sua redução um dos principais objectivos da terapêutica na SN. Geralmente, acompanha-se de uma melhoria da hipoalbuminémia, assim como do edema.

A terapêutica de manutenção da SN depende da etiologia, nomeadamente do padrão histológico, e de factores clínicos, sendo que varia entre crianças e adultos. No entanto nas SN idiopáticas, de um modo geral, como primeira linha de terapêutica imunossupressora utiliza-se a corticoterapia oral, nomeadamente a prednisolona ou prednisona. A maioria dos doentes apresenta-se sensível a esta imunossupressão e entra em remissão, sendo o prognóstico mais favorável nesses casos. A utilização de corticoterapia, cujo mecanismo de acção não está completamente compreendido, provou reduzir de forma muito significativa a mortalidade pediátrica e induzir remissão em aproximadamente 80% das crianças com esta patologia. Porém, cerca de 80-90% dessas crianças sofrem recaídas, e aproximadamente metade dessas apresentam recaídas frequentes. A outra metade torna-se dependente de corticóides. Por outro lado, 7,4-19,6% das crianças apresentam resistência a este tipo de imunossupressão. A probabilidade de resistência inicial à corticoterapia aumenta com a idade de apresentação da patologia; em crianças de origem africana; e em casos de SN associados a outra patologia além da DLM. Como segunda linha de imunossupressão

Nefropatia IgM: um caso clínico e revisão da literatura

colocam-se, os inibidores da calcineurina (ciclosporina e tacrolimus), a ciclofosfamida o micofenolato de mofetil, o levomisole e o rituximab. Geralmente, são administrados àqueles que se apresentam intolerantes ou resistentes à corticoterapia. Estes fármacos têm uma taxa de resposta entre 20 a 50%.^{2,5,8,9}

Prognóstico

O prognóstico da síndrome nefrótica depende da sua etiologia e das características histológicas, mas também da clínica apresentada pelo doente. Porém, globalmente, na SN idiopática o prognóstico é excelente.^{1,2}

Remissão completa - uRPC <200mg/g ou <1+ em tira reagente, em três amostras urinárias em manhãs consecutivas
Remissão parcial - proteinúria <50% do valor inicial e uPCR entre 200 e 2000mg/g
Recaída - uRPC ≥2000mg/g, ou >3+ em tira reagente, em três amostras urinárias em manhãs consecutivas, tendo já ocorrido remissão prévia
Recaída infrequente - uma recaída num período de 6 meses após resposta inicial; ou 1 a 3 recaídas num período de 12 meses
Recaída frequente - duas ou mais recaídas num período de 6 meses após resposta inicial; ou 4 ou mais recaídas num período de 12 meses
Dependência de corticoterapia - duas recaídas consecutivas sob corticoterapia; ou dentro de 14 dias após a sua descontinuação
Resistência à corticoterapia - ausência de remissão completa após 8 semanas de corticoterapia

Tabela 1 – Definições de síndrome nefrótica em idade pediátrica

Caso Clínico

J.P.P.C, sexo masculino, 24 anos, leucodérmico, natural e residente em Odemira, com os pais, independente nas actividades da vida diária, estudante de Agronomia. Antecedentes pessoais de síndrome nefrótica, diagnosticada aos três anos, corticodependente, com diagnóstico histológico de glomerulonefrite mensagioproliferativa com depósitos de IgM, padrão confirmado por duas biópsias renais (3/6/1997 e 27/7/2003, realizadas aos 5 anos e 12 anos, respectivamente), e sob seguimento em Consulta de Nefrologia do Hospital de Santa Maria. Como imunossupressão alternativa foi medicado com ciclosporina e micofenolato de mofetil, que suspendeu por auto-iniciativa em 2012 devido a intolerância gastrointestinal ao último, não cumprindo qualquer terapêutica imunossupressora de manutenção a partir desse ano. Desde o diagnóstico, apresentou múltiplas recidivas de síndrome nefrótica, tendo sido a última em 2014, com remissão sob corticoterapia de posologia não especificada. Como complicação de uma dessas recidivas, em 2006, episódio de tromboembolismo pulmonar (TEP), com exclusão funcional do pulmão direito, mantendo seguimento em Consulta de Pneumologia, tendo realizado anticoagulação terapêutica até 2014. Como outros antecedentes pessoais, apresenta ainda: eritrocitose, com concentração de hemoglobina (Hb) basal entre 15-17 g/dl, que se encontra em estudo, mas relatada como, possivelmente, secundária à patologia pulmonar já descrita; e rinite alérgica. Como terapêutica habitual prévia ao internamento: ácido acetilsalicílico e bilastina, em posologia não especificada. Relativamente a antecedentes familiares relevantes, é de referir o diagnóstico histológico de glomerulonefrite mensagioproliferativa por parte de uma prima direita da mãe, actualmente sem seguimento nefrológico por aparente remissão; e a existência de episódios recorrentes de dor abdominal de etiologia não esclarecida em diversos familiares.

Dia 26/09/2016, recorre ao Serviço de Urgência (SU) do Hospital de Santiago do Cacém por quadro de edema periorbitário de predomínio matinal e urina espumosa, com três dias de evolução, associado desde essa madrugada a dor abdominal difusa, intensa e constante. No SU referiu ainda redução da diurese, que não sabe quantificar. Negava outra sintomatologia acompanhante, nomeadamente febre, tosse, odinofagia, dispneia, alterações do trânsito intestinal, disúria, polaquiúria, alterações da cor da urina, ou alterações da pele. Negava alterações da terapêutica habitual, vacinação recente, viagens ou picadas de insectos.

Analicamente, constatou-se eritrocitose (Hemoglobina 26 g/dL); aumento da creatinina (Creatinina 1,0 mg/dL), em relação a valores de dia 21/09/2016 (Creatinina 0,59 mg/dL); diminuição da concentração da albumina sérica (Albumina sérica 0,7 g/dL); proteinúria +++ em tiras de teste urinárias; sem outros valores em destaque. Realizou ainda radiografia abdominal simples, cujo resultado não é conhecido.

Neste contexto clínico, é transportado pela mãe para o Hospital de Santa Maria para observação pelo Serviço de Nefrologia. À admissão no SU, encontrava-se vígil e orientado; hipotenso (TA 101/50 mmHg); taquicárdico (FC 115 bpm) e apirético; à auscultação cardíaca, sons cardíacos rítmicos, sem sopros ou extrassons; à auscultação pulmonar, murmúrio vesicular mantido e simétrico, sem ruídos adventícios ou evidência de estase; abdómen doloroso à palpação superficial e profunda mas sem defesa ou reacção peritoneal; membros inferiores sem edema ou sinais de trombose venosa profunda; edema periorbitário bilateral e simétrico.

Na reavaliação laboratorial mantinha eritrocitose (Hemoglobina 23,0 g/dl); apresentava leucocitose (Leucócitos 40 190 u/L) com neutrofilia (Neutrófilos 85%); plaquetas em valores normais (Plaquetas 409 µ/L); elevação dos parâmetros de retenção azotada (Ureia 57 mg/dl e Creatinina 1,4 mg/dl); aumento do fibrinogénio (Fibrinogénio 657 mg/dl); ligeiro aumento da PCR (PCR 0,53 mg/dL); sem elevação da procalcitonina (Procalcitonina 0,12 µg/dl); sem aumento da amilase total (Amilase 11 U/L); sem alteração dos parâmetros de função hepática (ALT 17 U/L e Bilirrubina total <0,15 mg/dL); glicémia normal em situação de não-jejum (Glicose 172 mg/dl); melhoria da diminuição da concentração da albumina sérica (1,2 mg/dL); cálcio corrigido de 10,8 mg/dL. Adicionalmente, na gasimetria arterial apresentava hiperlactacidémia (Lactatos 42 mg/dL) e hipercaliémia (K⁺ 5,2 mmol/L). Realizou exame sumário da urina (Urina II), cujo resultado não é conhecido. Procedeu-se a ecografia abdominal e renal, que documentou: “Fígado sem alterações

Hemoglobina	23,0 g/dL ↑
Leucócitos	40 190 u/L ↑
Neutrófilos	85% ↑
Plaquetas	409 µ/L
Creatinina	1,4 mg/dL ↑
Ureia	57 mg/dL ↑
Fibrinogénio	657 mg/dL ↑
PCR	0,53 mg/dL ↑
Procalcitonina	0,12 µg/dL
Amilase total	11 U/L
ALT	17 U/L
Bilirrubina total	<0,15 mg/dL
Glicose	172 mg/dL
Albumina	1,2 g/dL ↓
Lactatos	42 mg/dL ↑
Ca ^{2+c}	10,8 mg/dL
K ⁺	5,2 mmol/L ↑

Tabela 2 – Resultados dos exames complementares em SU do HSM

ecográficas relevantes no contexto. Vias biliares não dilatadas. Vesícula biliar não distendida e sem litíase, mas com parede difusamente espessada e laminada. Presença de líquido peripancreático. Admite-se globosidade da cauda do pâncreas. Baço normodimensionado. Rins com eixos bipolares de cerca de 13-13,5 cm, e hiperecogenicidade do parênquima, sem dilatação pielocalicial. Bexiga em deficiente repleção, com ecos dispersos no conteúdo. Ligeira quantidade de líquido intraperitoneal.”. No SU, admitiu-se como hipótese diagnóstica mais provável: recidiva de síndrome nefrótica, complicada com hipovolémia efectiva, e consequentemente, hipoperfusão abdominal. Associada a possível hiperviscosidade determinada pela eritrocitose, admitiu-se ser esta a etiologia do quadro de dor abdominal.

Em internamento no SO, realizou reposição volémica vigorosa (4000cc de NaCl 0,9%); reposição de albumina; flebotomias (400cc); pulso de metilprednisolona IV 500mg; anticoagulação com enoxaparina subcutânea em dose terapêutica; e analgesia com tramadol IV. Iniciou-se ainda carbonato de cálcio, paricalcitol e colecalciferol *per os*. Após terapêutica inicial em SO verificou-se melhoria das queixas algicas, do padrão tensional, normalização da frequência cardíaca, e débito urinário mantido. Na avaliação laboratorial subsequente verificou-se redução da eritrocitose (Hemoglobina 17,5 mg/dL), da leucocitose (Leucócitos 32 460 u/L), da hiperlactacidémia (Lactatos 39 mg/dL), e da creatinémia (Creatinina 1,1 mg/dL). Verificou-se ainda hipercolesterolémia (265 mg/dL).

Foi admitido no Serviço de Nefrologia no dia seguinte (27/09/2016), assumindo-se os seguintes diagnósticos:

- Recidiva de Síndrome Nefrótica, com hipovolémia efectiva;
- Pancreatite aguda/ edema pancreático;

Ao longo do internamento não foi identificado qualquer factor precipitante da recidiva da síndrome nefrótica. Foi inicialmente medicado com deflazacort 90 mg/dia em associação com micofenolato de sódio 720 mg 2xdia, tendo este último sido suspenso a 10/10/16 (15º dia de internamento) por intolerância GI, substituindo-se por ciclosporina a 4mg/kg/dia (100 mg 12/12 horas). Foi medicado ainda com enalapril, estatina, paricalcitol, cálcio e colecalciferol. Manteve albumina IV durante 4 dias com

resolução da hipoalbuminémia e melhoria gradual do edema periorbitário. Permaneceu sob anticoagulação com enoxaparina subcutânea em dose terapêutica.

Relativamente ao quadro álgico abdominal, apresentou resolução completa com hidratação e jejum. Como intercorrência, teve episódios de epigastralgia, por vezes acompanhados de náuseas, que se admitiu constituírem iatrogenia da terapêutica imunossupressora com micofenolato de sódio, pelo que se suspendeu este fármaco com resolução das queixas. Após discussão do caso com o Serviço de Gastroenterologia realizou-se ecografia com estudo Doppler do território abdomino-esplancnico, identificando-se permeabilidade completa daquele território vascular, admitindo-se isquémia transitória. Porém, dado a história familiar de dor abdominal recorrente, requisitou-se o estudo genético da febre mediterrânica familiar (gene MEFV), assim como o doseamento urinário de porfirinas, tendo alta com requisição para colher urina aquando dor abdominal aguda.

Para esclarecimento da eritrocitose, procedeu-se a electroforese da hemoglobina, teste de falciformação, estudo da beta-talassémia e doseamento de C1q, sendo que em todas estas investigações não se registaram alterações significativas. Após discussão com o Serviço de Hematologia, e face à idade do doente, considerou-se haver indicação para investigação de policitémia *vera*, pelo que foi realizado mielograma, que não revelou qualquer alteração relevante, e solicitado estudo do gene JAK2. O antecedente de TEP, com exclusão funcional do pulmão direito, manteve-se como principal contributor para a eritrocitose,

Após resolução clínica e imagiológica do quadro abdominal, o doente teve alta dia 17/10/16, ao 22º dia de internamento, medicado e com indicação para reavaliação em Consulta de Nefrologia. Diagnósticos de saída:

- Recidiva de Síndrome Nefrótica por glomerulonefrite mensagioproliferativa com depósitos de IgM;
- Isquémia abdominal transitória, por hipovolémia efectiva + hiperviscosidade;
- Eritrocitose, em estudo.

Terapêutica de Ambulatório:

- Deflazacort - 75 mg manhã
- Ciclosporina 100 mg -12/12 horas
- Nistatina 1 medida - 1x dia

Nefropatia IgM: um caso clínico e revisão da literatura

- Carbonato de cálcio 500 mg -2x almoço e jantar
- Colecalciferol 5 gotas oral – 1x dia
- Paricalcitol 1mcg oral - 2x semana (2ª e 6ª feira)
- Pantoprazol 40 mg - 12/12 horas
- Enoxaparina 60 mg sc - 12/12 horas
- Sinvastatina 20 mg – 1x dia
- Paracetamol 1g SOS - máximo 3cp/dia
- Sucralfato 1 saqueta SOS
- Dieta com restrição lipídica e de sal

Nefropatia IgM

Definição

A nefropatia IgM (NIgM) é uma entidade patológica e clínica distinta caracterizada pela deposição difusa e dominante de IgM na região mesangial dos glomérulos. No entanto, não existe consenso relativamente ao mínimo de positividade para IgM em microscopia de imunofluorescência (MIF) requerido para diagnóstico, o que tem resultado em grande imprecisão na definição desta patologia a nível da literatura especializada.^{10,11}

História

Em 1974, Putte *et al* já teriam feito descrições desta patologia, porém, as primeiras evidências formais de NIgM são atribuídas a dois grupos de investigação independentes, liderados por Cohen e Bhasin. Tais autores, em 1978, relataram 12 e 11 doentes, respectivamente, com deposição glomerular difusa de IgM e proliferação mesangial em microscopia óptica, associada a proteinúria grave e baixa responsividade a corticóides.^{10,12,13}

Epidemiologia

A epidemiologia desta patologia é confusa, principalmente devido a grande variabilidade nas indicações para biópsia renal. Na literatura especializada a prevalência de NIgM em biópsias de rins nativos varia entre 2-18,5%. Foram relatados poucos casos de NIgM em biópsias de rins transplantados.^{10,14}

Etiologia

Actualmente, a etiologia da NIgM é ainda desconhecida. No entanto, a deposição glomerular de IgM é descrita em biópsias renais de várias patologias glomerulares: na GEFS; na DLM, na GnMP; na nefrosclerose hipertensiva; na nefropatia diabética; na LES; na paraproteinémia; na artrite reumatóide; e na doença de Alport.¹⁰

Patogênese

Existem poucos estudos elucidativos relativamente à deposição desta imunoglobulina. Alguns autores observaram que a co-deposição mesangial de IgM e de componentes do sistema de complemento, predominantemente C3, é comum em

vários casos, tendo sido sugerido que ocorrerá uma activação por imunocomplexos da via clássica do sistema de complemento. Strassheim *et al*, em 2013, hipotetizaram que a IgM se liga a neoepítopes glomerulares endógenos específicos, de natureza ainda não esclarecida, activando o sistema de complemento, e constituindo assim um processo patogénico. Panzer *et al*, em 2015, reforçaram esta teoria, descrevendo que a deposição glomerular de IgM, devido a essa activação secundária do sistema de complemento, gera inflamação local e resulta em lesão tecidual subsequente, levando a uma progressão da patogenia. Uma outra hipótese comumente aceite é que a presença glomerular de IgM represente um aprisionamento passivo das cadeias pesadas em zonas de esclerose (*trapping*), o que explicaria o facto desta deposição ocorrer perante inúmeras patologias. Contudo, não justifica a existência de deposição difusa em zonas mesangiais não esclerosadas e o facto de se observar co-deposição de proteínas do sistema de complemento, e simultaneamente a ausência de outras proteínas de peso molecular semelhante, como a IgG. Alguns autores observaram elevadas concentrações séricas de IgM/ complexo imune IgM, porém nenhuma alteração estrutural ou bioquímica foi relatada, como descrito na nefropatia IgA. Outros referem anomalias ao nível dos linfócitos T, nomeadamente no que toca ao seu papel regulador.^{10,11,12,13}

Patologia/ Diagnóstico

A NIgM é diagnosticada e avaliada, assim como distinguida entre outras glomerulonefrites, através das alterações morfológicas relatadas em microscopia óptica, microscopia electrónica e, especialmente, microscopia de imunofluorescência. Na microscopia óptica os achados são bastante heterogéneos, porém a alteração morfológica mais prevalente é a proliferação mesangial, geralmente leve a moderada. O padrão de lesões mínimas encontra-se, aproximadamente, num terço das amostras, sendo difícil a distinção com a própria DLM. Normalmente, são necessárias técnicas de imunofluorescência e microscopia electrónica para essa diferenciação. A presença de padrão de GEFS varia entre 9-65,2%. Estes achados tornam controverso na literatura especializada se a NIgM é uma entidade clínica e patológica distinta, sendo que alguns autores defendem ser um estado de transição entre DLM e GEFS. Relativamente ao compartimento tubulo-intersticial, a atrofia tubular e fibrose intersticial são comumente observados, sendo geralmente ligeiros. Numa minoria de casos foi registado um espessamento ligeiro da camada íntima das artérias.^{10,11,18,19}

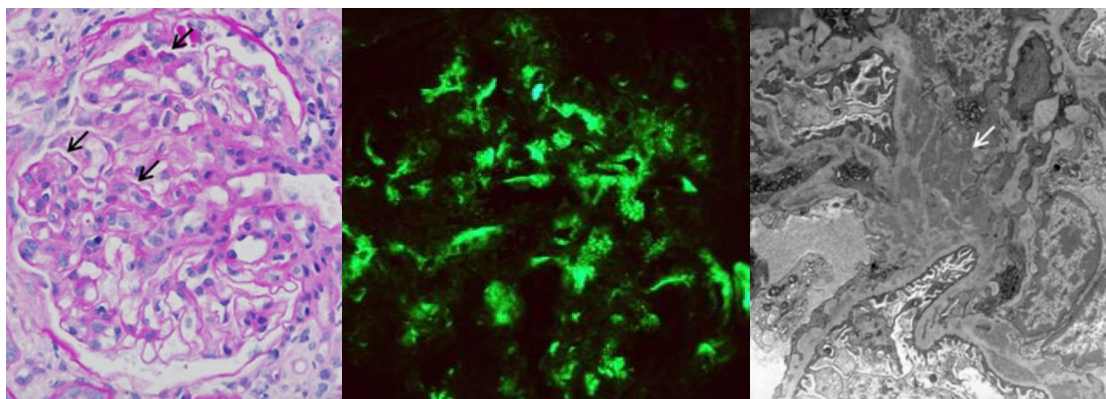


Fig 1 – imagem de microscopia óptica, com coloração por eosina e hematoxilina, demonstrando hiper celularidade mesangial e expansão da matrix mesangial (setas); **Fig 2** – imagem de microscopia por imunofluorescência com marcação para IgM, mostrando marcação difusa (3+), granular e de predomínio no mesângio; **Fig 3** – imagem de microscopia electrónica mostrando presença de depósitos mesangiais densos (seta)

Por outro lado, a microscopia de imunofluorescência é essencial para a detecção glomerular difusa e dominante de imunoglobulina M. Pode existir concomitantemente mas de forma não dominante deposição IgA e/ou IgG. Proteínas do sistema de complemento são encontradas na maioria dos casos, principalmente C3, presente em 15-20%. Em termos da microscopia electrónica, existem poucos estudos mas a maioria denotou pequena deposição *electrodensos* no mesângio e no paramesângio, assim como graus diversos de proliferação mesangial e expansão da matriz mesangial.^{10,11}

Apresentação Clínica

Clinicamente, a NIgM é altamente variável. Surge predominantemente em crianças e jovens adultos mas pode surgir em qualquer idade. Nas crianças, a idade média de apresentação são os 6 anos, enquanto que nos adultos, geralmente, surge entre a quarta e sexta décadas de vida. Globalmente, tem sido apontada uma discreta tendência no sexo masculino, mas alguns estudos encontraram preponderância feminina, especialmente em doentes com hematúria. Um estudo indiano concluiu que os doentes de sexo masculino tendem a manifestar a doença mais cedo. Em geral, a forma de apresentação mais comum é a síndrome nefrótica idiopática. Frequentemente, também se manifesta por hematúria, e numa minoria de doentes é encontrada hipertensão secundária, sendo que a prevalência deste achado aumenta com o tempo de doença, aproximando-se dos 50% em doentes com 15 anos de *follow up*, existindo autores que demonstraram uma prevalência de até 30%.^{10,11,21,22}

Terapêutica

A deposição glomerular IgM tem implicações a nível terapêutico, uma vez que a corticoterapia permanece a primeira estratégia de manutenção e a maioria dos estudos associam esta patologia a uma menor responsividade, e assim a um pior prognóstico. Porém, as taxas de não responsividade relatadas na literatura variam entre 0-66%. Border *et al*, perante uma avaliação sumária de nove estudos, apresentaram uma taxa média de resistência à corticoterapia de 28%, e revelaram uma distribuição, aproximadamente, igualitária (1:1:1) para aqueles respondedores, dependentes e resistentes à corticoterapia. Assim, regista-se uma maior não responsividade em comparação com a DLM típica, favorecendo a teoria de que a presença glomerular de IgM é uma patologia distinta. No que diz respeito a outras terapêuticas imunossupressoras, existem poucos dados em relação ao uso e resposta por partes destes doentes, mas a ciclofosfamida oral foi usada em alguns estudos com casos resistentes ou dependentes de corticoterapia, tendo revelado uma responsividade de até 50%, mas com recaída e resistência tardia comum. Escassos trabalhos utilizaram a ciclosporina mas estes apresentaram bons resultados em doentes dependentes de corticoterapia. Outros ensaios bastante limitados, também com ciclosporina e outros inibidores da calcineurina, assim como com anticorpo anti-CD20 (rituximab), mostraram respostas favoráveis a curto prazo. Actualmente, não existem esquemas terapêuticos específicos para a NIgM, sendo que não existe também nenhum ensaio farmacológico aleatorizado.^{10,11,18,19,20}

Prognóstico

A deposição de IgM em contexto de síndrome nefrótica encontra-se associada ao desenvolvimento de insuficiência renal. O maior (110 doentes, crianças e adultos) e mais longo (15 anos) estudo de *follow up* (Myllymaki *et al*), revelou uma taxa de 23% de aparecimento de insuficiência renal. O único factor clínico preditivo para esta complicação foi a hipertensão. Em termos prognósticos, estudos observacionais demonstraram que a deposição glomerular de IgM que se apresente com hematúria, especialmente em indivíduos do sexo feminino, têm um melhor desfecho comparativamente com aqueles que se apresentam com proteinúria ou síndrome nefrótica. Em termos de critérios histológicos, a fibrose intersticial é o mais importante marcador de mau prognóstico. Uma complicação importante a nível prognóstico, é a transição morfológica de proliferação mesangial para padrão de

GEFS, apresentam alta probabilidade de insuficiência renal dentro de 5 anos comparativamente a doentes com GEFS sem deposição IgM. Esta modificação apenas pode ser relatada aquando a realização de biópsias seriadas.^{10,21,23}

Conclusão

As características patológicas e clínicas da NIgM abrangem traços da DLM à GEFS, sendo que a relação entre estes três padrões histológicos continua controversa. Assim, alguns defendem que esta doença será um estado transicional entre a DLM e a GEFS, e outros que a presença de IgM tem um papel imunopatológico determinante e que a distinção de NIgM é inevitável.

Posteriormente, serão necessários estudos prospectivos maiores, assim como consensos gerais no que toca à classificação patológica desta glomerulonefrite idiopática, para se entender por completo a etiologia e a patogênese da NIgM e desenvolver-se terapêutica dirigidas aos linfócitos B e ao sistema de complemento.^{1,22}

Discussão

O caso clínico apresentado refere-se a uma síndrome nefrótica idiopática de apresentação inaugural em idade pediátrica, sendo o mais provável tratar-se de uma DLM. Porém, a evolução clínica do doente, nomeadamente as várias recidivas relatadas e a dependência de corticoterapia terão motivado a realização e repetição de biópsia renal. Nestas, foi identificado o mesmo padrão histológico de GnMP com depósitos IgM, o que faz com que se associe a evolução complicada e esta entidade clínica distinta que é a NIgM. A aparente inexistência de fibrose intersticial nem atrofia tubular em nenhuma das biópsias é um aspecto que confere bom prognóstico.

No que toca à função renal, a sua evolução tem sido relativamente benigna, atendendo a que se trata de uma evolução de 20 anos. No entanto, relativamente a outras complicações, o episódio de TEP com exclusão funcional do pulmão direito, e consequentemente, eritrocitose secundária, é um sinal de mau controlo da doença.

Uma particularidade deste caso é a existência de uma familiar próxima com diagnóstico histológico igual, o que poderá fazer suspeitar de uma susceptibilidade genética ou imunológica não esclarecida. O facto dessa familiar se encontrar em remissão por um longo período, pode representar um provável factor de bom prognóstico, eventualmente correspondendo este caso a um dos quadros mais aproximados da DLM, ou que ainda não progrediu para GEFS.

Ainda que agora mantenha um perfil de remissão sob terapêutica imunossupressora, é um doente cujo prognóstico inspira preocupação, quer pelo risco de progressão para DRC associado à NIgM, quer pelas próprias complicações do SN. Este doente deve manter vigilância regular de seguimento em consulta de Nefrologia.

Agradecimentos

Quero agradecer à minha mãe e ao meu pai. Por tudo. À minha irmã, por ser um exemplo em muita coisa. E às minhas avós.

Ao Henrique, por estar sempre lá.

A todos aqueles que me rodearam durante o meu percurso académico, especialmente à Joana Martins e à Francisca Silva.

Ao meu grupo de sempre.

E um agradecimento especial à Dr^a Sofia Jorge pelo acompanhamento e preocupação.

Bibliografia

- 1 - Kidney International Supplements (2012)
- 2 - HULL, R.P.; GOLDSMITH, D.J.A. (2008). Nephrotic syndrome in adults. *British Medical Journal*, 336(7654), 1185–1189
- 3 - BIERZYNSKA, A.; SALEEM, M. (2017) Recent advances in understanding and treating nephrotic syndrome. *F1000Research*, 6: 121
- 4 - DOWNIE, M.L.; GALLIBOIS, C.; et al (2017) Nephrotic syndrome in infants and children: pathophysiology and management. *Paediatrics and International Child Health*, 37(4): 248-258
- 5 - GIPSON, D.S.; et al (2016) Complete Remission in the Nephrotic Syndrome Study Network. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 11(1): 81-89
- 6 - KODNER, C. (2016) Diagnosis and management of nephrotic syndrome in adults. *American Family Physician*, 93(6): 479-85
- 7- HAMM, L.L.; BATUMAN, V. (2003) Edema in the nephrotic syndrome: a new aspect of an old enigma. *Journal of the American Society of Nephrology*, 14: 3288–3289
- 8- SINHA, A.; et al (2012) Nephrotic Syndrome. *Indian Journal of Pediatrics*, 79(8): 1045-1050
- 9- WANG, C.; et al (2017) Childhood Nephrotic Syndrome Management and Outcome: A Single Center Retrospective Analysis. *International Journal of Nephrology*
- 10 - MUBARAK, M; et al (2012) IgM Nephropathy Revisited. *Nephro-Urology Monthly*, 4(4): 603-8
- 11 - BRUGNANO, R; et al (2016) IgM nephropathy: is it closer to minimal change disease or to focal segmental glomerulosclerosis? *Journal of Nephrology*, 29(4): 479-486
- 12 - COHEN, A.H.; et al (1978) Nephrotic syndrome with glomerular mesangial IgM deposits. *Laboratory Investigation*, 38: 610–619
- 13 - STRASSHEIM, D; et al (2013) IgM contributes to glomerular injury in FSGS. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 24(3): 393-406
- 14 - PANZER, S.E.; et al (2015) IgM exacerbates glomerular disease progression in complement-induced glomerulopathy. *Kidney International*, 88: 528-537
- 15 - BHASIN H.K.; et al (1978) Mesangial proliferative glomerulonephritis. *Laboratory Investigation*, 39: 21–29
- 16 - VAN DE PUTTE, L.B.; et al (1974) Recurrent or persistent hematuria. Sign of mesangialimmune-complex deposition. *New England Journal of Medicine*, 290(21): 1165-70
- 17 - KANEMOTO, K.; et al (2013) Clinical significance of IgM and C1q deposition in the mesangium in pediatric idiopathic nephrotic syndrome. *Journal of Nephrology*, 26(2): 306–314
- 18 - MOKHTAR, G.A. (2011) IgM nephropathy: clinical picture and pathological findings in 36 patients. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation.*, 22(5): 969-975
- 19 - BORDER, W.; et al (1988) Distinguishing minimal-change disease from mesangial disorders. *Kidney International*. 34(3): 419-434
- 20 - BETJES, M. G.; et al (2009) Resolution of IgM nephropathy after rituximab treatment. *American Journal of Kidney Diseases*, 53(6): 1059–1062

Nefropatia IgM: um caso clínico e revisão da literatura

21 - MYLLYMAKI, J. et al (2003) IgM nephropathy: clinical picture and long-term prognosis. *American Journal of Kidney Diseases*, 41(2): 343–350

22- SINGHAI, A.M.; et al (2011) Immunoglobulin M nephropathy in adults and adolescents in India: a single-center study of natural history. *Indian Journal of Pathology and Microbiology*, 54(1): 3-6

23 - ZEIS, P.M.; et al (2001) Glomerulopathy with mesangial IgM deposits: long-term follow up of 64 children. *Pediatrics International*, 43(3): 287-92

Tabela 1 - Kidney International Supplements (2012)

Imagem 1 e Imagem 3 - ARIAS, L. F.; et al (2013) IgM nephropathy in children: clinicopathologic analysis. *Revista Nefrología*, 33(4):532-8

Imagem 2 - MOKHTAR, G. A. (2011) IgM nephropathy: clinical picture and pathological findings in 36 patients. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*, 22(5): 969-975