

Glomerulopatia esquistossomótica com depósitos mesangiais de IgA: relato de caso

Schistosoma mansoni associated glomerulopathy with IgA mesangial deposits: case report

Autores

Fabiana Oliveira
Gonçalves^{1,2}

Tânia Maria de Souza
Fontes^{2,3,4}

Ana Paula Pereira Santana
Lemes Canuto^{1,2,4,5,6}

¹ Escola Superior de
Ciências da Saúde.

² Secretaria e Estado de
Saúde do Distrito Federal

³ Sociedade Brasileira de
Nefrologia.

⁴ Hospital de Base do
Distrito Federal.

⁵ Universidade Federal de
São Paulo.

⁶ Hospital Universitário de
Brasília.

Data de submissão: 17/2/2016.

Data de aprovação: 20/6/2016.

Correspondência para:

Ana Paula Pereira Santana
Lemes Canuto.
Setor de Nefrologia do
Hospital de Base do Distrito
Federal - Hospital de Ensino.
SMHS - Área Especial - Q. 101,
9º andar, Brasília, DF, Brasil.
CEP: 70335-900
E-mail: drenfermeirafog@
gmail.com

DOI: 10.5935/0101-2800.20170015

RESUMO

Introdução: O acometimento renal é uma forma grave da esquistossomose e ocorre em 10% a 15% dos pacientes com a forma hepatoesplênica da doença. A síndrome nefrótica é a apresentação clínica mais comum. Trata-se de uma complicação causada por imunocomplexos (IC), sendo rara no contexto brasileiro apresentar-se com depósitos de imunoglobulina A (IgA). Quando instalada a lesão renal pelo *Schistosoma mansoni*, apresenta-se classicamente como glomerulonefrite membranoproliferativa (mesangiocapilar), com acentuação lobular. **Objetivo:** Relatar caso de glomerulopatia esquistossomótica que se apresentou 7 anos após tratamento de esquistossomose hepatoesplênica com padrão histológico de glomerulonefrite proliferativa mesangial com depósitos de IgA em mesângio. Clinicamente, evoluiu com diminuição progressiva de proteinúria com bloqueador do receptor de angiotensina (BRA). **Método:** Foi relatado caso de paciente com 36 anos, parda, com quadro clássico de síndrome nefrótica (proteinúria > 3,5 g/24h, hipoalbuminemia e hipercolesterolemia), no entanto, com histórico de esquistossomose hepatoesplênica há 7 anos e com hipertensão portal. Paciente foi submetida à biópsia renal, que apresentou depósitos de IgA em mesângio, sendo mais intensos que imunoglobulina G (IgG), acompanhados de C1q e C3, com 4/13 glomerúlos esclerosados, padrão de lesão renal de glomerulopatia mesangial leve com depósitos de IgA. Paciente iniciou uso de BRA, com melhora progressiva da proteinúria. **Conclusão:** Pacientes com glomerulopatia por schistosoma não apresentam melhora da progressão da doença com tratamento antiparasitário. Entretanto, o tratamento antiproteínúrico pode retardar a progressão da doença renal crônica terminal.

Palavras-chave: antagonistas de receptores de angiotensina; glomerulonefrite por IGA; *Schistosoma mansoni*.

ABSTRACT

Introduction: Renal involvement is a severe form of schistosomiasis and occurs in 10% to 15% of patients with the hepatoesplenic form of the disease. Nephrotic syndrome is the most common clinical presentation. It is a complication caused by immune complexes (IC), it is rare to appear in the Brazilian context with an immunoglobulin A (IgA) deposits. When installed the renal injury by *Schistosoma mansoni*, classically presents as membranoproliferative glomerulonephritis (mesangiocapillary) with lobular accentuation. **Objective:** To report a case of schistosomiasis nephropathy that appeared 7 years after treatment of hepatoesplenic schistosomiasis with histologic pattern of mesangial proliferative glomerulonephritis with IgA deposits in mesangium. Clinically developed with progressive decrease of proteinuria with angiotensin receptor blocker (ARB). **Method:** It was reported a case of a 36 years old patient, brown, with classical symptoms of nephrotic syndrome (proteinuria > 3.5 g/24h, hypoalbuminemia and hypercholesterolemia), however with hepatoesplenic schistosomiasis history 7 years ago and portal hypertension. Patient underwent renal biopsy which showed IgA deposits in mesangial, being more intense than immunoglobulin G (IgG), accompanied by C1q and C3, with 4/13 glomeruli sclerotic, standard light mesangial glomerulonephritis renal injury with IgA deposits. Patient began taking ARB with progressive improvement in proteinuria. **Conclusion:** Patients with glomerulonephritis by schistosoma don't show improvement of disease progression with antiparasitic treatment. However the anti-proteinuric treatment can slow the progression of end stage kidney disease.

Keywords: angiotensin receptor antagonists; glomerulonephritis, IGA; *Schistosoma mansoni*.

INTRODUÇÃO

A esquistossomose é uma das parasitoses infectocontagiosas que mais afetam o homem.^{1,2} Causada por vermes do gênero *Schistosoma*, tendo como hospedeiros intermediários caramujos de água doce do gênero *Biomphalaria* - que pode evoluir desde formas clínicas assintomáticas até extremamente graves.^{1,3} Estima-se que 3,5% da população mundial (cerca de 200 milhões de pessoas) é infectada por três principais espécies de *Schistosoma* (*mansoni*, *haematobium* e *japonicum*).²

O acometimento renal é uma forma grave da esquistossomose e ocorre em 10% a 15% dos pacientes com a forma hepatoesplênica, sendo a síndrome nefrótica (SN) a apresentação clínica mais comum. Trata-se de uma complicação causada por deposição de imunocomplexos (IC),⁴⁻⁶ sendo raro no contexto brasileiro apresentar-se com depósitos mesangiais de imunoglobulina A (IgA).³

Quando instalada a lesão renal, o quadro histológico predominante é a glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP) (mesangiocapilar), com acentuação lobular. O segundo tipo histológico mais encontrado é a glomerulosclerose segmentar e focal (GESF).^{1,4,5,7}

O prognóstico da lesão renal causada pela esquistossomose não se modifica com os esquemas terapêuticos propostos (esquistossomicidas isoladamente ou associados a imunossupressores). O dano renal mostra-se progressivo e a doença evolui para a doença renal crônica terminal (DRCT).^{1,4,6}

APRESENTAÇÃO DO CASO

Paciente de 36 anos acompanhada pela gastroenterologia devido à esquistossomose hepatoesplênica, tendo sido submetida à esplenectomia em 2007. Há cerca de 6 meses, vinha apresentando proteinúria em exame de rotina. No início do ano de 2015 apresentou quadro clássico de SN (proteinúria > 3,5 g/24h, hipoalbuminemia, dislipidemia e edema) associada à hipertensão arterial sistêmica (HAS), sem hematúria, sem alteração da função renal (Quadro 1).

Paciente apresenta exame físico normal, sem comorbidades e sem antecedentes familiares de DRCT.

Exames complementares mostram elevação de aminotransferases, normocomplementemia, fator antinúcleo não reagente, sorologias virais negativas (hepatite B, hepatite C e HIV), hipertensão portal, estato-hepatite não alcoólica (EHNA) com fibrose

avançada e confirmação por Fibroscan, úlcera duodenal, varizes de esôfago.

Instituída a terapia com losartana e atenolol, paciente evoluiu com redução importante de proteinúria para níveis subnefróticos (indicada biópsia renal), resultado mostrado nas Figuras 1 a 3.

Concluiu-se que a presença de depósitos de IgA, sendo mais intensos que imunoglobulina G (IgG), acompanhados de C1q e C3, poderia corresponder à nefropatia por IgA secundária, com 4/13 glomérulos esclerosados, arteriolesclerose hialina discreta e espessamento fibroelástico intimal moderado em artéria interlobular. Outra possibilidade, como há depósitos de C1q, seria lúpus eritematoso sistêmico (LES), o que foi descartado, pois a paciente não preenchia outros critérios clínicos e/ou sorológicos. Há também a descrição de atrofia tubular focal discreta associada à fibrose intersticial leve e presença também de fibrose subintimal leve em artéria de pequeno calibre.

Com esse padrão de lesão apresentado nas biópsias (ML, IF e ME), pode-se inferir que o caso trata-se de uma glomerulopatia esquistossomótica com depósitos mesangiais de IgA.

DISCUSSÃO

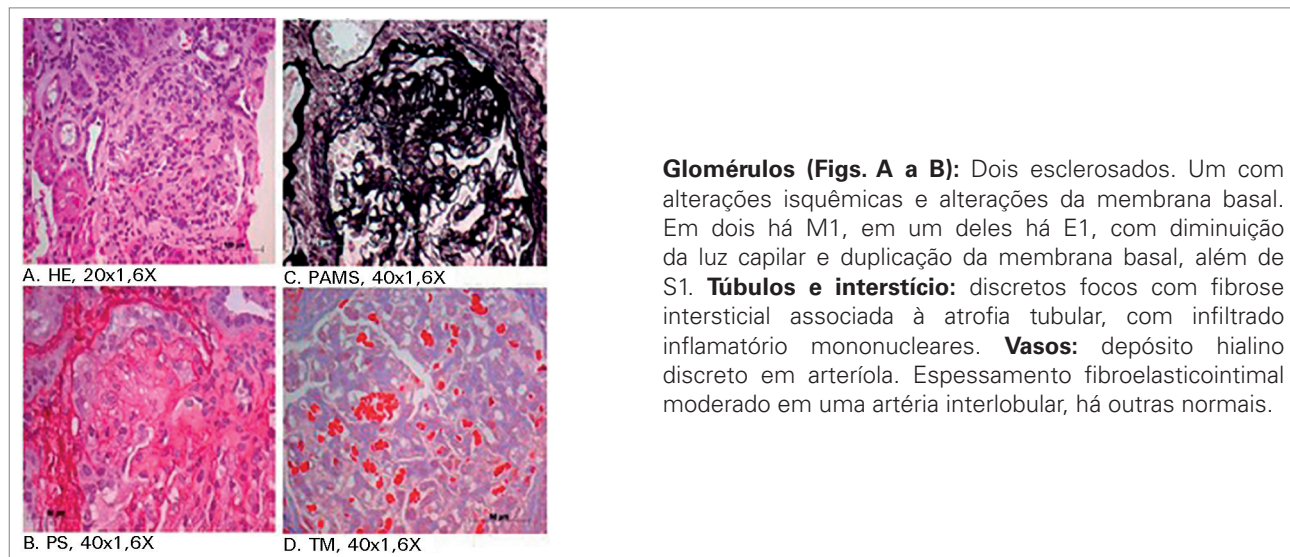
A glomerulopatia por *schistosoma* tem seis classes, segundo Barsoum⁸ e Johnson:⁹ Classe I - glomerulonefrite proliferativa mesangial, microhematúria e proteinúria subnefrótica; Classe II - glomerulonefrite exsudativa difusa, SN aguda e toxemia; Classe III - glomerulonefrite membranoproliferativa, hepatoesplenomegalia, SN, HAS e falha renal; Classe IV - Glomerulosclerose segmentar e focal, hepatoesplenomegalia, SN, HAS, falha renal; Classe V - amiloidose, hepatoesplenomegalia, SN, HAS, falha renal; Classe VI - glomerulonefrite crioglobulinêmica (associada ao vírus da hepatite C), hepatoesplenomegalia, SN, púrpura, vasculite, artrite, HAS, falha renal. Conforme a biópsia da cliente, ela apresenta histologia de classe I e sintomatologia de classe III.

Em estudo brasileiro realizado por Rodrigues *et al.*,² em pacientes com *S. mansoni*, observou-se que 12,7% de 63 pacientes apresentavam acometimento glomerular, com presença de lesão mesangial em todas as amostras (depósitos eletrodensos em mesângio). Na avaliação da imunofluorescência, houve 85% com depósitos de imunoglobulinas, IgG em 50%, imunoglobulina M (IgM) em 63% e IgA em 38%. A fração de Complemento 3 (C3) foi identificada em 75% e C1q em duas amostras.

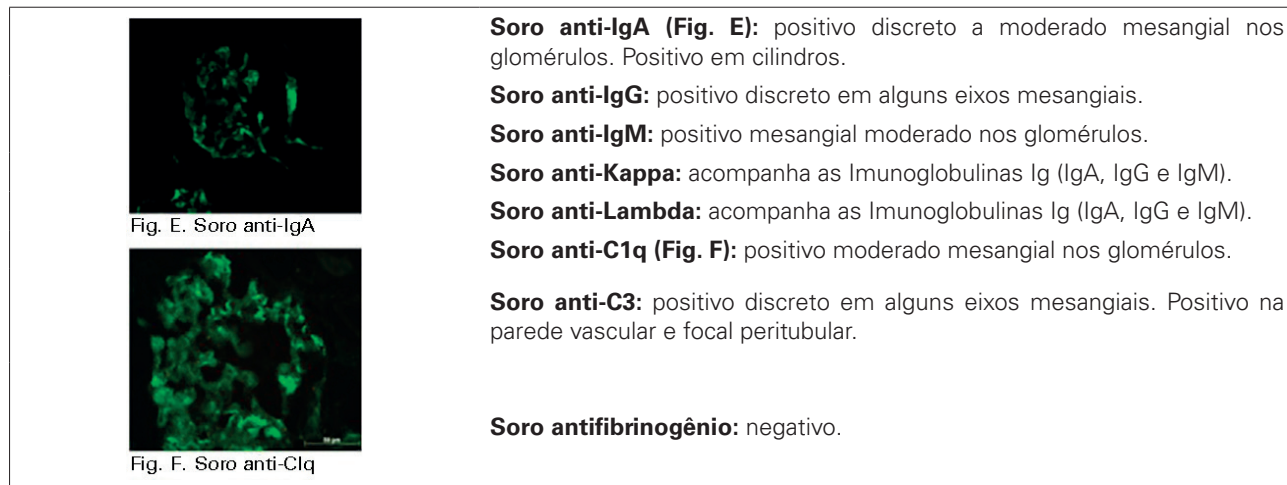
QUADRO 1 EVOLUÇÃO DOS EXAMES NO PERÍODO DE AGOSTO DE 2013 A NOVEMBRO DE 2015

Exames/Datas	Valores de referência	16.08.13	20.03.14	27.03.15	24.08.15	28.09.15	14.10.15	23.11.15
Ureia (mg/dl)	10,0 - 50,0	24,0	22,0	16,0	18,0	22,0	29,0	15,0
Creatinina (mg/dl)	0,70 - 1,20	0,58	0,54	0,64	0,68	0,65	0,78	0,74
Transaminase Glutâmico Pirúvica (TGP) (U/L)	0 - 31	100	75	57	84	129		74
Transaminase Glutâmico Oxalacética (TGO)(U/L)	0 - 32	68	56	49	111	141		106
Triglicerídeos (mg/dl)	65 - 150	105	150	157	120	117		
Colesterol total (mg/dl)	< 200	308	472	535	302	254		319
Albumina	3,5 - 5,0 g/dL			2,9	2,4			
Pesquisa de elementos anormais/sedimento na urina								
Proteínas	Negativo			Positivo(++++)	Positivo(+++)	Positivo(+++)	Positivo(+++)	Positivo(++)
Hemoglobina	Ausente			Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Hemácias	/campo			0	0	0	3	Raras
Leucócitos	/campo			2	8	4	10	3
Proteinúria e microalbuminúria								
Volume urinário/24h	mL			2000	2000	1960		1900
Microalbuminúria (mg/24h)	0,0 - 30,0				3620,8	3048,2		2039,5
Proteinúria de 24h (mg/24h)	30 - 140			4372	2888	2760		1766

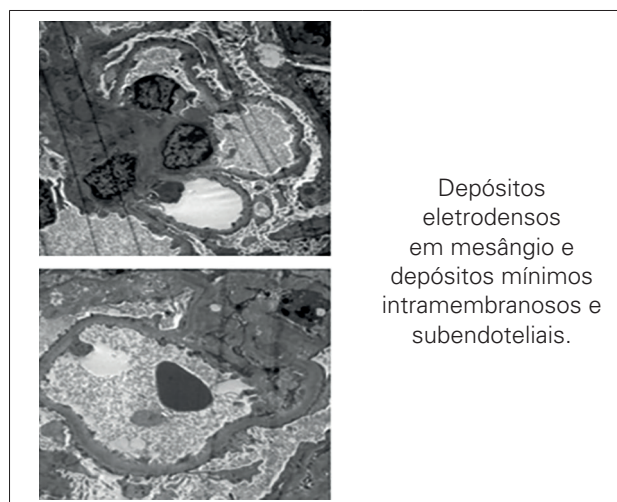
Fonte: Resultados laboratoriais do Hospital de Base do Distrito Federal.

Figura 1. Microscopia de luz (ML).

Fonte: MEC Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM) - Serviço de Nefropatologia - Disciplina de Patologia Geral - Uberaba, MG.

Figura 2. Imunofluorescência (IF).

Fonte: MEC Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM) - Serviço de Nefropatologia - Disciplina de Patologia Geral - Uberaba, MG.

Figura 3. Microscopia eletrônica.

Fonte: MEC Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM) - Serviço de Nefropatologia - Disciplina de Patologia Geral - Uberaba, MG. Disciplina de Patologia Geral. <http://www.uftm.edu.br/patge/> Universidade Federal do Triângulo Mineiro.

Em todos os casos foram observados depósitos de IgA nos túbulos renais, ao redor dos cilindros, e *Kappa* e *Lambda* em 75%. Depósitos eletrodensos foram encontrados nas estruturas glomerulares de três pacientes, todos com GNMP tipo 1. Em síntese, a amostra demonstrou: quatro pacientes com GNMP tipo 1; um paciente com esclerose segmentar com mesangioproliferativa e depósitos de C3; um paciente com depósitos mesangiais de IgA, C1q e C3 e um paciente com esclerose segmentar e mesangial com depósitos de IgM, C3 e C1q.²

A glomerulopatia esquistossomótica ocorre em decorrência de infecção crônica por *Schistosoma mansoni*.^{1,6} Segundo é explanado pelo Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis do Ministério da Saúde,¹ Dos-Santos *et al.*¹⁰ e Nussenzeig *et al.*,³ quando a lesão renal está instalada, o quadro histológico geralmente é a glomerulonefrite mesangiocapilar.

O segundo tipo de glomerulopatia mais encontrado nesses casos é a GESF, entretanto ainda não é bem elucidado a relação entre GESF e glomerulopatia por *Schistosoma*,^{3,8} e está mais relacionada a a negros.

Paciente apresentou C1q positivo, que segundo Gusmão *et al.*,¹¹ tem sido fortemente associado ao envolvimento renal por LES, entretanto cliente não fechou critérios de LES conforme Sociedade Brasileira de Reumatologia.¹²

O diagnóstico histológico de nefropatia por IgA (NIgA) é direto, e é definido pela presença de depósitos imunes de IgA-dominante ou codominante dentro do glomérulo como mostrado pela imunohistoquímica e imunofluorescência.^{13,14} O produto da ativação da via clássica do complemento C1q não é tipicamente encontrado na NIgA.

Segundo a classificação de Oxford,¹³ a intensidade da imunopositividade por IgA deve ser mais do que traços e sua distribuição é caracteristicamente mesangial, com ou sem depósitos em alças capilares. IgG e IgM podem ser positivos, porém não em maior intensidade que IgA.

Segundo Barsoum *et al.*,¹⁵ aventa-se que IgA pode ser um mediador tardio da lesão glomerular nesses casos. A dominância de depósitos de IgA mesangial no contexto egípcio é comum, sugerindo a significativa patogenicidade glomerular por IgA que requer um fator de comorbidade com uma exposição concomitante aos antígenos *schistosomais*.

Nos estudos de Brito *et al.*,⁷ somente um de seus casos, com GN membranosa, apresentou IgA (+), IgG (++) e C3 no glomérulo, o que, conforme Nussenzeig *et al.*,³ sugere que os depósitos de IgA em glomerulopatia esquistossomótica sejam raros no Brasil, por fatores geográficos, quando comparados aos achados de Barsoum *et al.*¹⁵

Pode-se considerar como fator de progressão da doença renal os depósitos glomerulares de IgA que têm sido observados em pacientes com hipertensão portal na forma hepatoesplênica da esquistossomose, sendo explicados pela disfunção na depuração das imunoglobulinas pelas células de Kupffer.¹⁴

A importância da IgA na patogênese desta nefropatia é desconhecida e são necessários estudos para redefinir a estrutura molecular dos depósitos glomerulares de IgA.¹⁴

Pacientes com o diagnóstico de NIGa são tratados com inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA) e/ou BRA, podendo haver associações, tornando-os mais efetivos, quando apresentam proteinúria ≥ 1 g/dia, sendo hipertensos ou não, com função renal normal e lesões histológicas leves.^{16,17} Como se apresentou o caso em questão, mostrando melhora progressiva da proteinúria.

CONCLUSÃO

Embora os parâmetros mundiais e nacionais apresentem a GNMP como sendo a principal lesão histológica na infecção por *Schistosoma mansoni* com comprometimento renal,^{3,8,18} o caso em questão apresenta histologia de uma GN esquistossomótica com depósitos mesangiais de IgA.

A importância da IgA na patogênese desta nefropatia ainda é desconhecida. O tratamento com BRA resultou em melhora da proteinúria, contribuindo para retardar a progressão para DRCT.

A GN proliferativa mesangial é a forma mais precoce e mais frequente, seguida pela GNMP, favorecendo a hipótese do mesângio como alvo inicial. A apresentação clínica é variável, sendo a glomerulopatia assintomática em até 35% dos pacientes. Entretanto, como o diagnóstico é realizado tardiamente, SN, HAS, e hipocomplementemia são achados comuns.^{7,19}

Conhecer as diversas apresentações histológicas da glomerulopatia esquistossomótica é necessária diante do parâmetro de frequência nacional.^{3,18}

Pacientes com glomerulopatia esquistossomótica não apresentam melhora da progressão da doença com tratamento antiparasitário,^{8,10,20} entretanto, o tratamento com antiproteinúrico pode retardar a progressão da DRCT.^{8,21}

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Vigilância da Esquistossomose Mansonii: diretrizes técnicas. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. 4ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
2. Rodrigues VL, Otoni A, Voietta I, Antunes CM, Lambertucci JR. Glomerulonephritis in schistosomiasis mansoni: a time to reappraise. Rev Soc Bras Med Trop 2010;43:638-42 DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86822010000600007>
3. Nussenzeig I, De Brito T, Carneiro CR, Silva AM. Human Schistosomomansoni-associated glomerulopathy in Brazil. Nephrol Dial Transplant 2002;17:4-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/17.1.4>
4. Nascimento GL. Formas graves da esquistossomose mansoni: carga epidemiológica e custos no Brasil em 2010. [Dissertação de mestrado]. Brasília: Universidade de Brasília, Faculdade de Medicina; 2013.
5. Abensur H, Nussenzeig I, Saldanha LB, Pestalozzi MS, Barros MT, Marcondes M, et al. Nephrotic syndrome associated with hepatointestinal schistosomiasis. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 1992;34:273-6. PMID: 1342083 DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0036-46651992000400002>
6. Barros RT, Alves MAVFR, Dantas M, Kirsztajn GM, Sens YAS. Glomerulopatias: patogenia, clínica e tratamento. 3a ed. São Paulo: Sarvier; 2012.
7. Brito TD, Nussenzeig I, Carneiro CR, Silva AM. Schistosoma mansoni associated glomerulopathy. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 1999;41:269-72. PMID: 10602539 DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0036-46651999000500001>
8. Barsoum R. The changing face of schistosomal glomerulopathy. Kidney Int 2004;66:2472-84. PMID: 15569345 DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.66042.x>
9. Johnson RJ, Feehally J, Floege J. Comprehensive clinical nephrology. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015. p. 657-64.
10. dos-Santos WL, Sweet GM, Bahiense-Oliveira M, Rocha PN. Schistosomal glomerulopathy and changes in the distribution of histological patterns of glomerular diseases in Bahia, Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz 2011;106:901-4. PMID: 22124564 DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0074-02762011000700017>
11. Gusmão I, Moura CGG, Manguiera CLP, Rocha MS, Cruz CMS. Anticorpos anti-C1q e sua correlação com atividade do lúpus eritematoso sistêmico. Rev Soc Bras Clin Med 2014;12:149-53.
12. Jesus AA, Campos LMA, Liphau BL, Carneiro-Sampaio M, Manguiera CLP, Rosseto EA, et al. Anticorpos anti-C1q, anticromatina/nucleossomo e anti-dsDNA em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil. Rev Bras Reumatol 2012;52:976-81. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0482-50042012000600015>
13. Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society, Roberts IS, Cook HT, Troyanov S, Alpers CE, Amore A, Barratt J, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: pathology definitions, correlations, and reproducibility. Kidney Int 2009;76:546-56. PMID: 19571790
14. Alamartine E, Sauron C, Laurent B, Sury A, Seffert A, Mariat C. The use of the Oxford classification of IgA nephropathy to predict renal survival. Clin J Am Soc Nephrol 2011;6:2384-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.01170211>
15. Barsoum R, Nabil M, Saady G, Genin C, Saleh E, Francis M, et al. Immunoglobulin-A and the pathogenesis of schistosomal glomerulopathy. Kidney Int 1996;50:920-8. PMID: 8872967 DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.1996.392>
16. Sociedade Brasileira de Nefrologia. Tratamento da Nefropatia por IgA. J Bras Nefrol 2005;27:18-21.
17. Ramos EA, Andrade ZA. Chronic glomerulonephritis associated with hepatosplenic Schistosomiasis mansoni. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 1987;29:162-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0036-46651987000300008>
18. Barsoum RS. Schistosomal glomerulopathies. Kidney Int 1993;44:1-12. PMID: 8355449 DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.1993.205>
19. Sociedade Brasileira de Nefrologia. Glomerulopatias associadas a doenças parasitárias. J Bras Nefrol 2005;27:30-1.
20. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. Kidney Int Suppl 2012;2:139-74.
21. Gonzaga CC, Passarelli Jr. O, Amodeo C. Interações medicamentosa: inibidores da enzima conversora da angiotensina, bloqueadores dos receptores da angiotensina II, inibidores diretos da renina. Rev Bras Hipertens 2009;16:221-5.