

Nefropatia de IgA: Um diagnóstico por vezes difícil – Um caso de hipertensão secundária

IgA Nephropathy: A conundrum – A case of secondary hypertension

A. Correia*, M. Barbosa*, A. Chipepo**, A. Jerónimo**, A. Lima**, G. A. Mendes**, L. Menezes Falcão***, L. Ravara§

Resumo

A nefropatia de IgA ou doença de Berger é a causa mais frequente de glomerulonefrite primária no mundo, embora de etiologia ainda obscura e alvo de activa investigação. A sua forma de apresentação é muito variável e facilmente passível de ser confundida com outras doenças, o que se verificou no caso clínico a que nos reportamos.

Tipicamente existe hematuria macroscópica recorrente na sequência de uma infecção respiratória alta. Na maioria dos doentes chega-se ao diagnóstico aquando da investigação de uma hematuria microscópica assintomática e/ou proteinúria ligeira.

Trata-se de uma situação clínica que representa uma das etiologias de hipertensão arterial secundária particularmente em idades mais jovens.

Em cerca de 50% dos doentes verifica-se uma instalação progressiva de insuficiência renal terminal com dependência de hemodiálise. O diagnóstico precoce condiciona um melhor prognóstico.

Palavras chave: nefropatia de IgA, doença de Berger, hipertensão arterial, depósitos de IgA, transplante renal.

Abstract

IgA nephropathy or Berger disease is an idiopathic glomerulonephritis without a well established etiology. It represents the most common cause of this entity in the world.

The disease has pleomorphic presentations with confounding consequences as it happen in our case. A recurrent gross hematuria or an asymptomatic microscopic hematuria associated with mild proteinuria can give the clue for the diagnosis.

Arterial hypertension in young age is another sign that can help thinking in IgA nephropathy.

End-stage renal disease is the final phase of the slow progression of renal insufficiency that occurs in up to 50 percent of patients. An early diagnosis is essential to improve the prognosis.

Key words: IgA nephropathy, Berger disease, arterial hypertension, deposits of IgA, renal transplantation.

Introdução

O presente caso clínico relata uma doença renal crónica com 4 anos de evolução, caracterizada por um quadro de hematuria microscópica, alternando com episódios de hematuria macroscópica, hipertensão arterial, edemas periféricos, anemia e insuficiência renal com necessidade de hemodiálise e referenciação para transplantação.

Reveste-se de interesse abordar a questão da possibilidade de alterar o curso natural de uma glomerulopatia que afecta doentes em idades jovens, levanta dificuldades de diagnóstico diferencial e se caracteriza por uma apresentação pouco específica.

Caso clínico

Sexo masculino, 25 anos de idade, caucasiano, natural e residente em Lisboa, treinador de futebol de salão. Seguido em consulta externa de Urologia desde 2003, após dois internamentos com intervalo de três meses, por quadro de febre, hematuria macroscópica e dor lombar, no contexto de infecção urinária com compromisso renal. Desde então manteve-se assintomático e sob vigilância clínica tendo efectuado rotinas laboratoriais com análise de urina de 24 horas, ecografia prostática, TC abdominal e cintigrafia renal. Na análise de rotina efectuada a 2 de Fevereiro de 2006 verificou-se a presença de hematuria macroscópica.

*Interno do Complementar de Medicina Interna do HSM

**Interno do Ano Comum do Hospital de Santa Maria

***Assistente Hospital Graduado do Hospital de Santa Maria. Cardiologista. Professor da Faculdade de Medicina de Lisboa

§Director do Serviço de Medicina I do Hospital de Santa Maria. Professor Catedrático da Faculdade de Medicina de Lisboa

Recebido para publicação a 14.09.07

Aceite para publicação a 07.10.08

Em Março de 2007, iniciou quadro de cansaço progressivo para as actividades da vida diária. Em 10 de Abril de 2007, notou aparecimento de edema facial e periorbitário com remissão ao longo do dia. Três dias depois recorreu ao Centro de Saúde de Odivelas, por cefaleias occipitofrontais pulsáteis e vômitos, sem outras queixas. Na observação, verificou-se o valor tensional de 230/130 mmHg, pelo que iniciou tratamento médico com furosemida e nifedipina e foi referenciado ao Serviço de Urgência Central do Hospital de Santa Maria (HSM).

À entrada, o doente encontrava-se já assintomático. Pressão arterial de 188/109 mmHg, frequência cardíaca de 95 bpm e temperatura timpânica de 36,7°C. Apresentava-se com palidez cutânea, mucosas discretamente descoradas e desidratadas, discreto edema periorbitário e maleolar, bilateral. Analiticamente, registou-se creatinina sérica de 9,2 mg/dL (0,7-1,2 mg/dL) e ureia de 202 mg/dL (10-50 mg/dL), a *clearance* da creatinina obtida através da equação de Cockcroft-Gault, era de 12.15 ml/min/1.73 m². O valor do cálcio sérico era de 6,3 mg/dL e o valor do fósforo era de 5,7 mg/dL. Existia anemia normocítica e normocrômica com Hb 8,3 g/dL, proteínas totais de 49 g/L (66-87 g/L) e albumina de 31 g/L (34-48 g/L), LDH de 522 U/L (240-480 U/L), sem elevação dos parâmetros inflamatórios. O exame sumário da urina apresentou proteinúria de 0,5 g/dL, eritrócitos de 250 cel/uL, com os restantes parâmetros normais. A ecografia renal mostrou rins ligeiramente diminuídos (10 cm de Ø bipolar); diminuição de diferenciação com hiperecogenicidade cortical difusa, mas de contornos regulares; espessura do parênquima ainda dentro dos limites da normalidade;

O doente iniciou terapêutica com furosemida, captopril, nifedipina e paracetamol, e foi internado no Serviço de Medicina 1 C, para esclarecimento e vigilância do quadro.

Tratava-se, assim, de um doente com hipertensão arterial grave, provavelmente secundária a uma doença renal crónica, com cerca de quatro anos de evolução, em estadio V (história clínica compatível, parâmetros da função renal, rins ecograficamente já com tamanho um pouco diminuído e anemia), com proteinúria discreta e hematúria franca.

Os valores dos estudos analítico geral, imunológico, do ferro e urina estão representados nos *Quadros I, II, III e IV*, respectivamente. Foi observada a presença de estase papilar bilateral, predominantemente à direi-

QUADRO I

Estudo analítico geral

Parâmetro	Doente	Referência
Eritrócitos	2.710	4.5-5.9x10 ¹² /L
Hemoglobina	7.5	13-17.5 g/dL
VGM	82.5	80-97 fl
HGM	28	27-33 pg
Leucócitos	8.850	4.0-11.0x 10 ⁹ /L
Neutrófilos	79.7	45-75%
Plaquetas	124	150-450x 10 ⁹ /L
VS	24	< 30mm
PCR	0.28	<0,5 mg/dL
Ureia	178	10-50 mg/dL
Creatinina	8.8	0.7-1.2 mg/dL
Na+	140	135-140 mmol/L
K+	5.4	3,5-5,0 mmol/L
Osmolaridade	306	275-295 mOsmol/kg
LDH	567	240-480 U/L
Proteínas totais	49	60-80 g/L
Albumina	31	35-50 g/L
Cálcio	6,3	8.6-10.2 mg/dL
Fósforo	5,7	2.7-4.5 mg/dL
PTH	161	14-72 pg/mL

ta, sem hemorragia, na fundoscopia. A radiografia do tórax (PA), o electrocardiograma, o ecocardiograma e a TC crânio-encefálica não apresentaram alterações relevantes.

Houve diminuição gradual da tensão arterial tendo sido antigidos valores de controlo. Os parâmetros da função renal mantiveram-se sempre elevados com variações de ureia entre 180-200 mg/dL e de creatinina sérica entre 8,8-9,5 mg/dl. Perante os níveis de hemoglobina que se mantinham baixos, foi iniciada darbepoietina 100 mg SC/semana e transfundiou-se 1U de concentrado eritrocitário, com aumento subsequente do valor da hemoglobina de 7,5 g/dL para 8,7 g/dL e, mais tarde para 10 g/dL. Entre 16 e 21 de Abril, fez 5 sessões de hemodiálise com base em parâmetros clínicos e laboratoriais. Foi efectuada biopsia renal

QUADRO II

Estudo Imunológico

Auto-Imunidade		Imunoquímica			
		Soro		Urina	
ANA	Negativo	Imunocomplexos	0,5 U/mL	P. Bence-Jones	Negativo
AMA	Negativo	IgA	4,05 g/L	IgG	0.223 g/L
ASMA	Negativo	IgG	7.60 g/L	K	0.073 g/L
Ac. Anti-LKM	Negativo	IgM	0.68 g/L	L	0.053 g/L
Ac. Anti-dsDNA	<20 U/mL (<20)	K	2.19 g/L		
Ac. Anti-histonas	<40 U/mL (<40)	L	1.55 g/L		

que permitiu o diagnóstico de nefropatia de IgA.

O doente teve alta no dia 23 de Abril, clinicamente melhorado e medicado com darbepoietina, nifedipina CR 60 mg e atenolol 50 mg. Foi referenciado à consulta externa de transplante renal e ao Centro de hemodiálise de Loures (3 sessões/semana) ficando a aguardar transplante.

Discussão e conclusão

A definição de doença renal crónica (DRC) requer que o processo fisiopatológico dure há mais de 3 meses¹ e, no presente caso clínico, vários aspectos indiciam a sua presença, nomeadamente hematúria macroscópica e disfunção renal^{1,2} (aumento da creatinina sérica e ureia) que estão descritas desde 2003, no primeiro internamento. A circunstância de só no último internamento estar descrita proteinúria não nefrótica, HTA, edema facial e peri-orbitário, distúrbios hidroelectrolíticos (hipercaliémia, hiperfosfatémia e hipocalcemia com hiperparatiroidismo secundário) e ainda o facto de apenas então se constatarem alterações hematológicas (anemia normocítica normocrómica, que pode estar associada a um défice de eritropoietina) e a presença de rins pequenos na ecografia renal não põe em causa o rigor do diagnóstico.

Usa-se normalmente o cálculo da TFG ou *clearance* da creatinina para o estadiamento da DRC através da equação de Cockcroft-Gault que engloba a concentração sérica da creatinina, a idade, o peso e o índice relacionado com o sexo do doente.^{1,2} O valor da TFG/*clearance* da creatinina de 12.15 ml/min/1.73 m², que observamos na análise da urina das 24 horas, coloca o doente no estágio V de doença caracterizada por

IRC com indicação para hemodiálise ou transplantação. As duas principais causas de DRC a nível mundial são a doença cardiovascular hipertensiva e a diabetes.^{1,2} A nefrosclerose hipertensiva resulta da acção da HTA sobre o parênquima renal. O quadro clínico, geralmente, inclui outras lesões de ór-

gãos alvo, tais como hipertrofia ventricular esquerda e retinopatia hipertensiva. A proteinúria é ligeira a moderada e o sedimento é inactivo.³ Normalmente, há uma história de HTA de longa data e não existe evidência de outra causa para a lesão renal (nephrotoxicidade, doença renal primária ou congénita, ou outra doença sistémica susceptível de se acompanhar de lesão renal). Os achados histológicos mais comuns desta patologia são: fibrose da íntima e hipertrofia da camada média das arteríolas e artérias e hialinização arteriolar com colapso isquémico das ansas capilares e fibrose peri- ou intracapsular.³ Na nefropatia diabética, normalmente há uma história descrita de diabetes (frequentemente 15-20 anos de evolução da doença), proteinúria, retinopatia, síndrome nefrótica e ausência de hematúria.⁴ Não há história de diabetes, e só há referência a hipertensão arterial e estase papilar bilateral no último internamento.

QUADRO III

Estudo do ferro

Parâmetro	Doente	Referência
Ferro sérico	50	65-180 ug/dL
Ferritina	340.8	23.9-336 ng/mL
CTFF	227	250-425 ug/dL
Saturação de transferrina	22	26-42%
Vitamina B12	391	180-914 pg/mL
Folatos	1.9	2-20 ng/mL

QUADRO IV

Estudo da urina

Exame sumário da urina		Urina 24 horas	
Parâmetros	Doente	Parâmetros	Doente
Cor	Amarelo pálida	Creatinina	452.4 mg/L
Densidade	1,010	Ionograma	Normal
pH	7,0	Ureia	4.8 g/L
Proteínas	1,50 g/L	Glicose	0.3 g/L
Hemoglobina	150 uL	Cálcio	2 mg/dL
Leucócitos	0	Fósforo	10.5 mg/dL
Nitritos	0	Magnésio	<1.67 mg/dL
Glicose	0	Proteínas	1690.0 mg/L
Corpos Cetónicos	0	Albumina	1445.4 mg/L
Urobilinogénio	0	Clearance da Creatinina	12.15 ml/min/1.73 m ²
Bilirrubina	0		
Eritrócitos	2396,2/uL	Urocultura	
Corpos hialinos	11,6/uL	Negativa	
Corpos granulosos	10,6/uL		

O quadro clínico constituído por hematúria microscópica com episódios recorrentes, proteinúria, edema, IRC é uma forte indicação da presença de doença glomerular e, entre as principais causas de glomerulopatia, a que mais se destaca é a nefropatia de IgA ou doença de Berger.^{1,5,6,7} É predominante na

QUADRO V

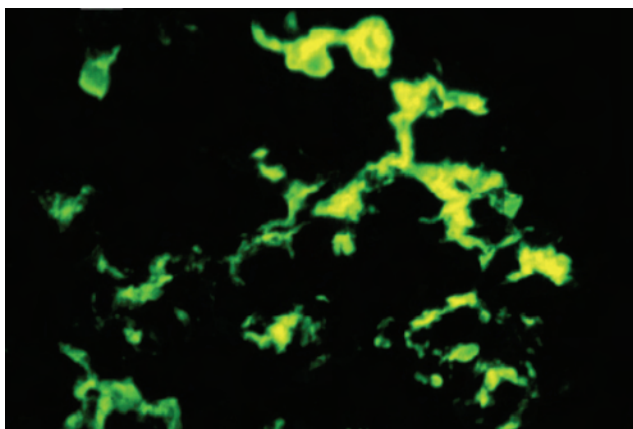
Factores que contribuem para um pior prognóstico*

Factores clínicos	Factores histológicos
Proteinúria persistente > 1g/dia	Glomerulosclerose
Creatinina sérica > 2 mg/dL	Atrofia tubular e fibrose intersticial
Hematúria microscópica persistente assintomática	Depósitos imunes nos capilares da ansa de Henle e mesângio
HTA associada a arteriosclerose e alterações tubulointersticiais	Doença vascular
Disfunção renal grave com diminuição da TFG mais de 1 a 3 mL por ano	Cicatriz glomerular
	Formação de crescentes

*Treatment and prognosis of IgA Nephropathy April 2007¹¹

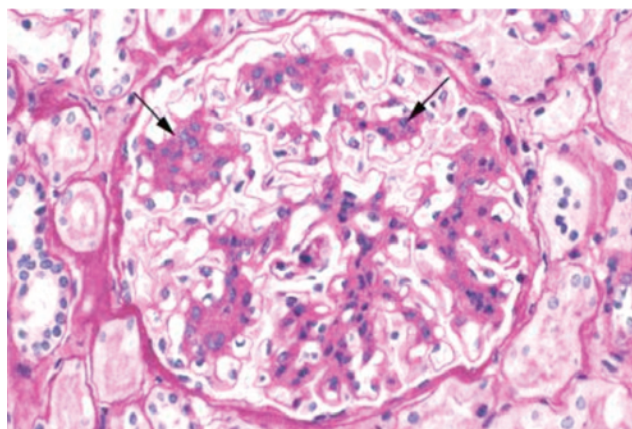
segunda e terceira décadas de vida, em indivíduos caucasianos e asiáticos do sexo masculino, numa proporção de género de 2:1.^{6,7} A etiologia é desconhecida, mas pode estar associada a infecções e/ou história familiar.^{7,8} O diagnóstico da doença baseia-se na suspeita clínica e só pode ser confirmado através de biopsia renal.⁸ À microscopia de imunofluorescência (Fig. 1) observam-se depósitos glomerulares proeminentes de IgA (subclasse IgA) no mesângio, à microscopia óptica (Fig. 2) uma proliferação difusa mesangial e expansão da matriz, e presença de crescentes nos casos mais avançados. Alguns depósitos electrodensos podem ser ainda visualizados à microscopia electrónica (Fig. 3).^{7,8} Contudo, os depósitos mesangiais de IgA podem estar presentes em outras patologias^{7,8} que, quase sempre, cursam sem sintomas, nomeadamente cirrose, doença celíaca e infecção por HIV, ou outras doenças glomerulares, incluindo glomerulonefrite por lesões mínimas, granulomatose de Wegener

e púrpura de Henoch-Schönlein. A biopsia renal é indispensável para a confirmação do diagnóstico.⁸ A glomerulonefrite por lesões mínimas é mais frequente no sexo feminino e tem uma evolução benigna. Apresenta-se clinicamente com síndrome nefrótica (proteinúria > 3-3.5g/dia, hipoalbuminemia, edema, hiperlipidemia, lipidúria, hipercoagulabilidade), diminuição da TFG e raramente evolui para DRC. A microscopia electrónica desta doença difere da nefropatia de IgA por apresentar apagamento dos podócitos.⁸ A granulomatose de Wegener apresenta-se com uma inflamação latente insidiosa ou insuficiência renal rapidamente progressiva. Cerca de 80% têm ANCA citoplasmáticos à apresentação. Na biopsia renal observa-se glomerulonefrite paucimune necrosante segmentar focal com formação de crescentes.^{8,9} A púrpura de Henoch-Schönlein, apesar de ser histologicamente indistinguível da nefropatia de IgA, distingue-se desta por ser uma doença sistémica, com pico de incidência na segunda década de vida, quadro clínico de início súbito, frequentemente autolimitado, constituído por exantema petequial nos membros inferiores, artropatia e dor abdominal associados a



Microscopia de imunofluorescência de biópsia renal de doente com nefropatia de IgA - Proeminentes depósitos globulares de IgA, predominantemente no mesângio, presentes na nefropatia de IgA ou púrpura de Henoch-Schönlein.

FIG. 1



Microscopia óptica de biópsia renal de doente com nefropatia de IgA - Glomerulonefrite mesangial com áreas segmentares e aumento da matriz e da celularidade mesangiais.

FIG. 2

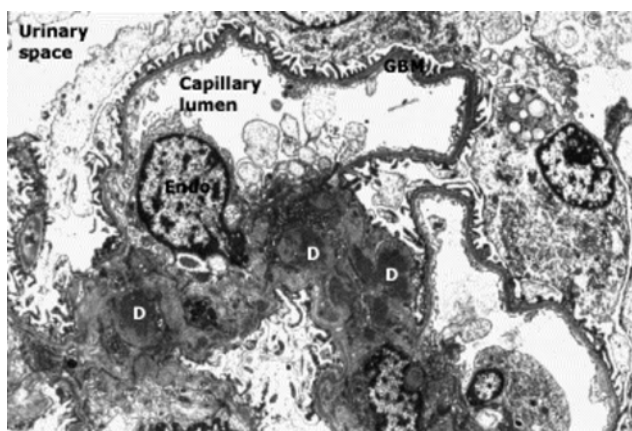
glomerulonefrite.^{8,10} Perante estes dados clínicos, o doente realizou uma biópsia renal que confirmou a presença de nefropatia de IgA.

A glomerulonefrite da membrana basal fina também é um dos diagnósticos diferenciais a considerar, pelo facto de cursar com um quadro clínico semelhante à doença de Berger; contudo, costuma haver história familiar de doença renal.

A doença de Alport tem predominância no sexo masculino, um dos critérios diagnósticos é a hematuria recorrente e evolui para insuficiência renal em idades jovens; porém apresenta-se concomitantemente com surdez neurossensorial bilateral progressiva e queixas do foro oftalmológico, havendo antecedentes familiares.

Quarenta anos após ter sido descrita, a nefropatia de IgA, apesar de ser a glomerulonefrite primária mais frequente, continua a ser um enigma em termos diagnósticos e terapêuticos. Embora tenha um prognóstico relativamente benigno, em uma percentagem considerável de casos há evolução para doença renal terminal, 15-25% após 10 anos de evolução, correspondendo a uma taxa de 1 a 2% por ano (*Quadro V*).^{7,8,11} Este aspecto torna-se relevante se considerarmos que o pico de incidência da doença ocorre entre a segunda e a terceira décadas.

Como vimos anteriormente, não existe consenso na forma de abordagem de doentes com hematuria isolada. A biópsia renal é o método de diagnóstico



Microscopia electrónica de biópsia renal de doente com nefropatia de IgA - Depósitos electrodensos limitados ao mesângio (D). MBG normal, sem depósitos nas paredes dos capilares glomerulares.

FIG. 3

definitivo, na maior parte das doenças renais, e é fundamental na abordagem de doentes com processos mórbidos potencialmente reversíveis com a terapêutica.^{1,7,8,11} Nos EUA, a biópsia renal habitualmente só é equacionada quando o doente apresenta evidência de doença grave ou de progressão,¹¹ ainda que, por vezes, possa ser demasiado tarde para travar a evolução da doença, ficando os restantes casos em vigilância com intervalos anuais/bianuais, dependendo de cada cen-

tro. No Japão, a intervenção incide mais na prevenção primária, com a realização de exames urinários a populações sem evidência clínica de doença, nomeadamente a estudantes e trabalhadores.^{8,11} A falta de concordância na realização de biópsia renal ante a mínima suspeita clínica e laboratorial de doença é um dilema a ser resolvido pela *praxis* clínica de cada país e vai depender muito do custo/benefício da técnica, não descurando o facto da biópsia renal ter algumas contra-indicações importantes, nomeadamente doentes com rins pequenos, HTA malcontrolada, infecção do tracto urinário ou diátese hemorrágica.^{1,5}

Desconhece-se a terapêutica ideal para a nefropatia de IgA. Tem-se optado por implementar medidas nefroprotectoras gerais (restrições dietéticas, controlo da tensão arterial com IECA e/ou ARA II, tratamento da dislipidemia com estatinas e/ou polinsaturados) e, nos casos mais graves, pela introdução de corticóides e/ou imunossuppressores, para atrasar a progressão da doença.^{7,11} No presente caso clínico, o esquema terapêutico adoptado para o controlo da tensão arterial foi um antagonista dos canais de cálcio (nifedipina) em associação a um bloqueador-beta, em detrimento do uso de um IECA/ARA II. Contribuíram para esta decisão o facto de o doente se apresentar com IRC grave e haver a possibilidade dos IECA/ARA II poderem potenciar a disfunção renal, diminuindo a TFG com aumento dos valores séricos da ureia e creatinina, e aumento da proteinúria. Os antagonistas dos canais de cálcio, por seu lado, possuem a vantagem de serem bons fármacos no tratamento da HTA crónica, e não haver o risco de efeitos adversos em presença de insuficiência renal.¹²

O doente encontra-se a fazer hemodiálise restando poucas esperanças de recuperação da função renal para níveis pré-dialíticos. Assim, perspectiva-se a necessidade de transplante renal.

Segundo o relatório do Registo Nacional de transplantação renal de 1980-2006,¹³ o tempo de espera para transplante renal em Portugal tem aumentado nos últimos 6 anos e, actualmente, fixa-se em cerca de 4 anos. O prognóstico pós-transplante normalmente é favorável com sobrevivência doente vs enxerto aos 5 anos de 90,6 vs 76,5 e aos 10 anos de 81,2 vs 60,5. Têm-se verificado diminuições nas rejeições agudas no 1º ano, e as principais causas de perda de enxerto são a rejeição crónica, falência renal e recidiva da doença. A mortalidade está relacionada com infecção, doença cardiovascular ou neoplasias.¹³ ■

Bibliografia

1. Kasper D L et al. Disorders of the kidney and urinary tract . In Harrison's Principles of Internal Medicine 16th edition. New York: Mc Graw Hill 2006:1674-1694.
2. Varrelli M. Chronic renal Failure. Emedicine. 2006.
3. Fervenza F, Textor S. Hipertensive Nephropathy. Emedicine. 2007.
4. Soman S, Soman A. Diabetes Nephropathy. Emedicine. 2006.
5. Lawrence M, Tierney Jr. Current Medicinal Diagnosis & Treatment. Mc Graw Hill. 2007; 22:922-953.
6. Donadio J V , Grande J P. IgA Nephropathy. N Engl J Med 2002; 347:738-748.
7. Brake M. IgA Nephropathy. Emedicine. 2007
8. Barratt J, Feehally J. Causes and diagnosis of IgA Nephropathy 2007 <<http://www.uptodateonline.com>>.
9. Bossart P. Henoch-Schönlein Purpura. Emedicine 2006.
10. Tanna N. Wegener Granulomatosis. Emedicine 2007.
11. Cattran DC., Appel GB. Treatment and prognosis of IgA Nephropathy 2007 <<http://www.uptodateonline.com>>.
12. Prontuário terapêutico online. 2007. <<http://www.infarmed.pt>>
13. Macário F. Relatório do Registo Nacional de transplantação renal 1980-2006. 2007.