

## Doença antimembrana basal glomerular com acometimento renal exclusivo

### *Anti-glomerular basement membrane disease with exclusive renal impairment*

Laura Garcia de Andrade Oliveira<sup>1</sup>✉, Aline Grosskopf Monich<sup>1</sup>✉, João Luis dos Santos Carneiro<sup>1</sup>✉, Rafael Fernandes Romani<sup>1,2</sup>✉

**PALAVRAS-CHAVE:** Glomerulonefrite. Biópsia por Agulha. Diálise.  
**KEYWORDS:** Glomerulonephritis. Needle biopsy. Dialysis.

### INTRODUÇÃO

A doença antimembrana basal glomerular (anti-MBG) é rara e potencialmente letal.<sup>1</sup> Possui causa autoimune de anticorpos contra antígenos na membrana basal de vasos pulmonares e renais.<sup>2</sup> Desta forma, é considerada vasculite de pequenos vasos que pode acometer tanto os capilares glomerulares quanto os pulmonares.<sup>3</sup> Para os casos com concomitância de glomerulonefrite e hemorragia alveolar, além da presença de anticorpos anti-MBG, utiliza-se o epônimo “doença de Goospasture”, em homenagem ao patologista americano Ernest Goodpasture que descreveu esta síndrome em 1919 - na época atribuído à manifestação atípica do vírus influenzae.<sup>4</sup>

Ela parece possuir distribuição bimodal, acometendo pacientes jovens entre 20-30 anos, predominantemente homens na forma de síndrome pulmão-rim, e em pacientes mais idosos, entre a 6-7ª décadas, com predomínio em mulheres em sua forma de envolvimento renal exclusiva.<sup>2</sup>

O tema proposto é de grande relevância na área, visto que é doença autoimune “protótipo” com diversos diagnósticos diferenciais, a exemplo: vasculites ANCA (anticorpos anti neutrófilos citoplasmático) associadas (granulomatose com poliangéite e granulomatose eosinofílica com poliangéite), vasculites de pequenos vasos por imunocomplexos, (lúpus eritematoso sistêmico, crioglobulinemia, púrpura de Henoch Schönlein), doenças mistas do tecido conjuntivo (esclerose sistêmica, dermarmiosite e poliomiiosite), síndrome do anticorpo antifosfolípide, doenças infecciosas e, por fim, doença renal primária, associada à doença pulmonar, mimetizando síndrome pulmão-rim.<sup>2</sup> Além disso, apesar de rara - incidência estimada de 1-2 casos por milhão de europeus por ano - é condição autoimune agressiva, e, portanto, de grande relevância diagnóstica.<sup>5</sup>

Este relato possui o objetivo adicional de revisar alterações clínicas e laboratoriais da doença, bem como ferramentas diagnósticas e terapêuticas.

### RELATO DO CASO

Mulher de 74 anos portadora de hipotireoidismo e doença de refluxo gastroesofágico, em uso de levotiroxina 88 mcg e omeprazol 20mg ao dia, procurou Unidade de Pronto Atendimento (UPA) devido à lipotimia e hipotensão (70x40 mmHg). Após a realização de exames laboratoriais foi identificada alteração de filtração glomerular e anemia (ureia 97,4 mg/dL; creatinina 3,66 mg/dL; hemoglobina 10,7 g/dL; hematócrito 31,1%; volume corpuscular médio 77,8 fl, com microcitose +) e referenciada a serviço especializado.

Na admissão negava alterações renais prévias (creatinina basal 0,88 mg/dL), bem como outras comorbidades, além das citadas, e se apresentava com normotensa, sem outras alterações relevantes ao exame físico. De antecedentes médicos apresentava apenas safenectomia há 30 anos e 4 gestações. Negava etilismo e tabagismo.

Foram iniciadas medidas para controle metabólico como hipercalemia e correção volêmica. Diante da alteração renal aguda e o achado de hematúria microscópica em parcial de urina, foi pesquisado dismorfismo eritrocitário, com resultado positivo, suspeitando-se, assim, de glomerulopatia. Devido à piora exponencial da função renal em poucos dias, com declínio superior a 50% da taxa de filtração glomerular, aventou-se o diagnóstico de glomerulonefrite rapidamente progressiva, sendo procedido pulsoterapia com metilprednisolona e biópsia renal.

De modo complementar foi realizada ultrassonografia de aparelho urinário que mostrou discreta redução de espessura de parênquima de rim direito (95 mm no maior

<sup>1</sup>Hospital Universitário Evangélico Mackenzie, Curitiba, PR, Brasil;

<sup>2</sup>Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

Conflito de interesse: Nenhum | Financiamento: Nenhum | Recebido em: 07/04/2023 | Aceito em: 21/05/2024 | Correspondência: rafaromani@gmail.com | Editor Associado: Rafaela Fernandes Gonçalves<sup>✉</sup>

Como citar:

Oliveira LGA, Monich AG, Carneiro JLS, Romani RF. Doença antimembrana basal glomerular com acometimento renal exclusivo. *BioSCIENCE*. 2024;82:e043

eixo e 9 mm se espessura de parênquima), sem outras alterações relevantes; tomografia de tórax, abdome e pelve estava sem alterações significativas.

Na investigação laboratorial, tinha sorologias virais negativas (HbsAg; anti-HCV; anti-HIV; VDRL), fator antinuclear reagente (placa metafásica cromossômica reagente, padrão nuclear quase homogêneo, título superior a 1:640), ANCA (anticorpos anticitoplasma de neutrófilos) P positivo, crioglobulina negativa e complementos dentro da normalidade. Diante de tais resultados foi levantada provável vasculite ANCA associada, restrita ao rim. Entretanto, a biópsia renal - apenas disponível após a alta da paciente - confirmou o diagnóstico de doença anti-MBG, com glomerulonefrite crescêntica em fase proliferativa/esclerosante.

À microscopia de luz, foram notados 21 glomérulos, dos quais 43% encontravam-se globalmente esclerosados, com frequentes glomérulos comprometidos por lesões crescênticas e em 30-40% dos glomérulos visualizados associou-se fibrose e infiltrado granulomononuclear intersticial na coexistência de edema intersticial. Observou-se, também, cilindros hemáticos e células espumosas preenchendo os túbulos.

A reação por imunofluorescência revelou positividade de padrão linear de forte intensidade, destacando-se o IgG nas alças capilares ao longo da membrana basal glomerular, com associação de forte imunomarcagem de mesmo padrão para C3, Kappa e Lambda. Os demais marcadores IgA, IgM e C1 foram negativos. Os achados configuraram, portanto, glomerulonefrite crescêntica rapidamente progressiva, tipo I (imunomediadas) (Figuras 1, 2 e 3)

Após 10 dias de internação, necessitou de terapia renal substitutiva, sendo vinculada a serviço de hemodiálise, com encaminhamento ao programa de diálise peritoneal, para avaliação de posterior transição. Com melhora dos exames laboratoriais e estabilidade do quadro, recebeu alta com prednisona 1 mg/kg/dia posteriormente suspensa com o resultado da biópsia renal, mas mantidas demais medicações e foi redirecionada para seguimento ambulatorial.

## DISCUSSÃO

O caso descrito exemplifica a doença com acometimento renal exclusivo, se apresentando como

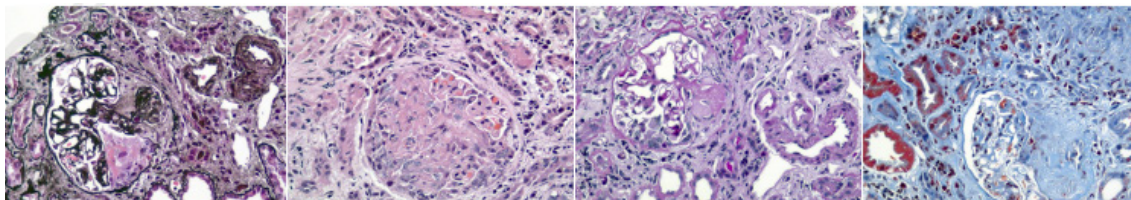


FIGURA 1 — Microscopia de luz: compartimento glomerular

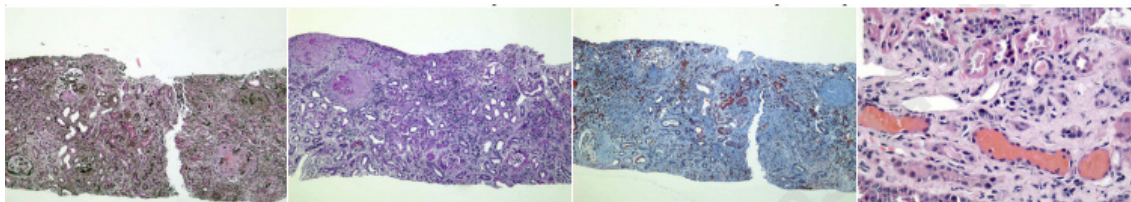


FIGURA 2 — Microscopia de luz: compartimento tubulointersticial

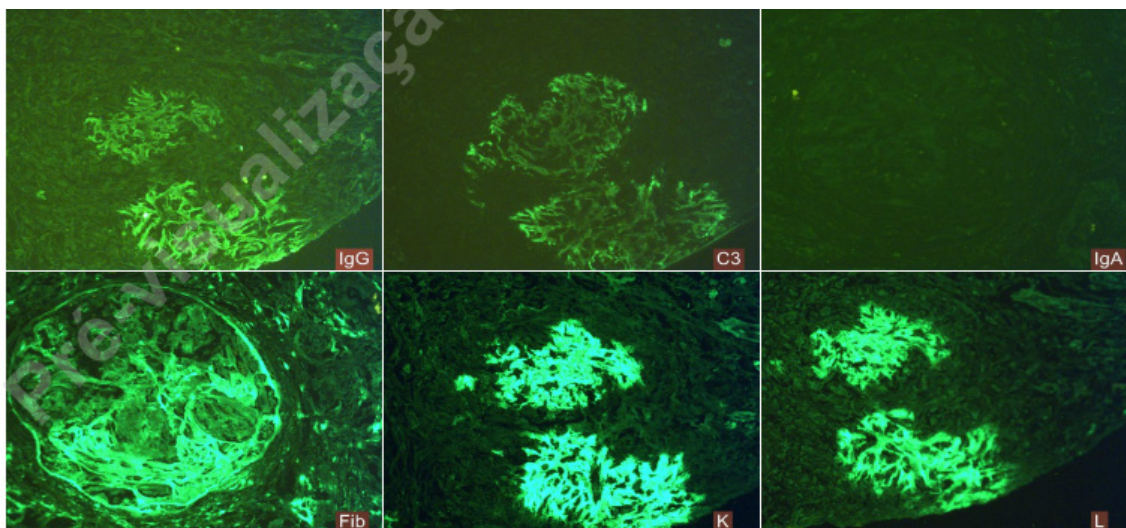


FIGURA 3 — Microscopia de luz: imunofluorescência

glomerulonefrite rapidamente progressiva (GNRP), definida pela perda superior a 50% da taxa de filtração glomerular, no período de 3 meses ou ainda em dias a semanas, como neste caso.<sup>2</sup>

GNRP é a apresentação mais grave entre as glomerulonefrites. Os principais sinais clínicos são proteinúria, hematúria e deterioração da função renal, com frequente acometimento extrarrenal, como sintomas pulmonares e gastrointestinais.<sup>4</sup> Ela é a principal apresentação da doença anti-MBG, sendo que em 10-15% delas identifica-se a presença de anticorpos anti-MBG ou de histologia compatível com a doença.<sup>2,5</sup>

A manifestação clínica relatada mostrou-se inespecífica. Segundo a literatura consultada sinais e sintomas prodômicos se manifestam dessa forma, durando apenas algumas semanas antes da constatação diagnóstica. Tais sintomas consistem em mal-estar, fadiga, perda ponderal e febre baixa.<sup>5</sup> Observa-se que a presença de febre na doença anti-MBG é infrequente, exceto nos casos em que há dupla positividade de anticorpos (anti-MBG e ANCA), comumente, na presença de infecções associadas ou recidiva da doença.<sup>2</sup> Alguns pacientes, porém, assim como a do caso, não apresentam quaisquer sintomas até evoluírem com completa falência renal.<sup>2,4</sup>

Em aproximadamente metade dos casos de anti-MBG a hemorragia alveolar cursa em conjunto com glomerulonefrite e na metade restante com acometimento renal exclusivo, e apenas 5% com somente apresentação pulmonar.<sup>2,4,5</sup>

Em sendo condição autoimune, anti-MBG possui múltiplos fatores deflagradores para sua manifestação, bem como suscetibilidade em alelos específicos somados a interferências ambientais, genéticas, sazonais e infecciosas.<sup>2</sup> Muito embora a patogênese a nível molecular seja bem conhecida, os fatores desencadeantes da resposta autoimune permanecem pouco conhecidos. Suspeita-se de interferência ambiental; porém, devido à raridade tem-se poucos dados epidemiológicos para definir tal correlação.<sup>1</sup> Sugere-se que outros gatilhos ambientais como inalação de gases irritativos (como hidrocarboneto ou relacionados ao tabagismo) alterem a permeabilidade da membrana capilar, predispondo hemorragia alveolar naqueles indivíduos que possuem anticorpos anti-MBG. Tais agentes irritantes podem, também, ter papel na deflagração da resposta imune, liberando ou modificando autoantígenos patogênicos da membrana basal.<sup>2</sup>

O diagnóstico da doença anti-MBG consiste na presença de anticorpos anti-MBG em conjunto com doença renal e ou pulmonar. Estes anticorpos podem ser detectados por imunofluorescência direta em amostra de biópsia renal ou pela detecção na corrente sanguínea por testes imunoenzimáticos. Neste caso, utilizou-se como critérios diagnósticos a presença de anticorpos pela biópsia renal, além da apresentação clínica com acometimento renal.<sup>1</sup>

Assim como evidenciado na análise do fragmento renal, pela técnica de imunofluorescência, o achado diagnóstico típico consiste em padrão linear de depósito de IgG ao longo da membrana basal, comumente acompanhado de depósito de complemento (C3)

e raramente com padrão linear de IgA e IgM. Este resultado também pode ser detectado em pacientes com nefropatia diabética ou transplantes renais sem sinais de glomerulonefrite, assim como outros padrões de coloração também podem ser detectados tanto nos casos brandos como severos.<sup>2</sup> Tal método possui alta sensibilidade para detecção de anticorpos e é o padrão-ouro para o diagnóstico. No entanto, pode ser negativa em casos em que há severo estado inflamatório com alteração estrutural.<sup>2</sup>

O padrão histológico da amostra tipicamente consiste em glomerulonefrite necrosante e crescêntica, na microscopia ótica, sem hiperplasia mesangial, endocapilar ou características de microangiopatia.<sup>2,4</sup> Já na análise por anticorpos circulantes na corrente sanguínea, embora possuam alta sensibilidade e especificidade (>95% e >91%), estima-se que em 5-10% dos pacientes com anti-MBG demonstráveis na biópsia renal possuam exames séricos negativos.<sup>1,2</sup>

Desta forma, a biópsia renal é recomendada, mesmo com positividade anti-MBG sérica, pois a deposição linear de imunoglobulinas ao longo da membrana basal no contexto de glomerulonefrite crescêntica é também diagnóstica. Além disso, pode fornecer informações importantes sobre a atividade e cronicidade do dano renal que podem ajudar a orientar a terapia.<sup>1</sup>

É de importância que os testes sorológicos para detecção de anti-MBG estejam disponíveis nos centros hospitalares e que tenham seus resultados em até 24 h, sobretudo, nos casos de GNRP que possuam contraindicação para biópsia. Com tal ferramenta, amplamente disponível, haveria maior agilidade na escolha terapêutica, antes da necessidade de terapia renal substitutiva, garantindo, possivelmente, melhor desfecho.<sup>2,5</sup>

O tratamento proposto no caso, inicialmente, consistiu em altas doses de corticoide, uma vez que se considerava o diagnóstico de vasculite ANCA associada. O padrão para doença anti-MBG, entretanto, consiste em plasmaferese em conjunto com corticoide e ciclofosfamida, para rápida remoção de autoanticorpos patogênicos e diminuição e inibição de processo inflamatório. Tal associação é descrita desde 1976 e permanece recomendada pelo "Kidney Disease Improving Global Outcomes guideline for treating anti-GBM GN".<sup>2</sup>

No caso da paciente em questão, manteve-se a corticoterapia até reavaliação no retorno ambulatorial, quando foi retirada considerando-se o não acometimento extrarrenal e a gravidade da lesão renal instaurada. O tempo de manutenção da imunossupressão não está bem definido. Sugere-se que a terapêutica seja mantida por alguns meses, com 2-3 semanas de plasmaferese, aproximadamente, 3 meses de ciclofosfamida e corticoide e, por fim, 6-9 meses de corticoterapia isolada. Existem, ainda, alguns relatos de azatioprina como dose de manutenção.<sup>1,5</sup> Nota-se que o tratamento com corticosteroides e ciclofosfamida tem efeito favorável na sobrevida, embora não impacte na preservação renal.<sup>5</sup>

Em pacientes com lesão pulmonar ativa a realização de plasmaferese está indicada. Deve-se observar o estado clínico e os níveis séricos de anti-MBG, não sendo mais necessárias se houver queda dos níveis séricos do

anticorpo. Deve-se, porém, ser continuada se persistir doença pulmonar ativa, ou se os títulos de anticorpos não reduzirem.<sup>2,4,5</sup> Estima-se que a gravidade de acometimento renal à apresentação, bem como a proporção de glomérulos afetados com crescentes e oligúria estejam associados ao desfecho renal desfavorável.<sup>2,5</sup>

Dessa forma, é consenso na literatura a importância de diagnóstico precoce para que seja instituída adequada terapêutica, principalmente, nos casos de hemorragia alveolar ou antes da instauração de completa falência renal, haja vista o desfecho mais dramático, nestes casos, sobretudo quando associados.<sup>1</sup>

Permanece controverso, porém, o benefício do tratamento em pacientes com doença renal avançada, sem hemorragia alveolar. Em geral, pacientes com doença limitada ao rim, com >80% crescentes à biópsia, raramente apresentam benefício com a terapêutica.<sup>1,5</sup> Para os casos em que existe hemorragia alveolar, independentemente do estado renal o tratamento é indicado, bem como em todos com envolvimento renal que não necessitem imediatamente de hemodiálise.<sup>5</sup>

Indica-se plasmáfereze e terapia imunossupressora, por poucas semanas, nos em doença aguda com lesão irreversível imprevisível, e nos jovens, uma vez que toleram melhor as terapias imunossupressoras mais agressivas.<sup>2,4,5</sup>

No caso desta paciente, pôde-se perceber a positividade de ANCA, o que em certo momento, trouxe as vasculites ANCA associadas como diagnóstico diferencial; porém, existem diversos relatos na literatura da presença de dupla positividade de anticorpos, anti-MBG e ANCA, e esta associação é muito mais frequente do que o

esperado. Observa-se tendência maior para recuperação renal da diálise após tratamento, com sobrevida renal intermediária.<sup>2</sup>

Anti-MBG não tem sua patogênese completamente definida, a associação com positividade ANCA e suas variações de apresentação clínica podem desafiar o diagnóstico clínico. Mostra-se importante o papel da suspeição clínica associada à biópsia renal no manejo destes pacientes.

#### Contribuição dos autores

Conceituação: Laura Garcia de Andrade Oliveira

Metodologia: Laura Garcia de Andrade Oliveira

Redação (esboço original): Aline Grosskopf Monich, Rafael Fernandes Romani

Redação (revisão e edição): Laura Garcia de Andrade Oliveira, João Luis dos Santos Carneiro

## REFERÊNCIAS

1. Alchi B, Griffiths M, Sivalingam M, Gallagher H, Sinha S. Predictors of renal and patient outcomes in anti-GBM disease: clinicopathologic analysis of a two-centre cohort. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(5):814-21. Doi: 10.1093/ndt/gfu399
2. Gulati K, McAdoo SP. Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. *Rheum Dis Clin North Am*. 2018;44(4):651-73. Doi: 10.1016/j.rdc.2018.06.011
3. Jennette JC. Overview of the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Clin Exp Nephrol*. 2013;17(5):603-6. Doi: Overview of the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides
4. McAdoo SP, Pusey CD. Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(7):1162-72. Doi: 10.2215/CJN.01380217
5. Van Daalen EE, Jennette JC, McAdoo SP, Tam FWK, Pusey CD, Alba MA, et al. Predicting Outcome in Patients with Anti-GBM Glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;13(1):63-72. Doi: 10.2215/CJN.04290417