

Vasculite restrita aos rins em criança de 8 anos: Causa rara de glomerulonefrite rapidamente progressiva evoluindo para doença renal crônica terminal

Renal-limited vasculitis in an 8-year-old child: Rare cause of rapidly progressive glomerulonephritis progressing to end-stage chronic kidney disease

Caio César Otôni Espíndola Rocha¹, Kathia Liliane da Cunha Ribeiro Zuntini¹, Bárbara Carvalho Dantas¹

Palavras-chave:

Glomerulonefrite,
Anticorpos
anticitoplasma de
neutrófilos,
Falência renal crônica,
Vasculite associada a
anticorpo anticitoplasma
de neutrófilos.

Resumo

Glomerulonefrite é um dos principais acometimentos renais na faixa etária pediátrica, geralmente secundária à infecção por *Streptococcus* beta-hemolítico do grupo A. Entretanto, apesar de rara, a vasculite ANCA relacionada pode também ser causa de glomerulonefrite. O objetivo deste relato de caso é descrever um quadro de glomerulonefrite secundária à vasculite ANCA relacionada, dado sua baixa incidência na infância e à rápida evolução para nefropatia crônica neste caso. L.E.F, 8 anos, sexo feminino, parda, buscou atendimento devido à hematúria macroscópica, anasarca, cefaleia e artralgia. Na admissão apresentava crise hipertensiva e, em exames laboratoriais, importante elevação de Ureia e Creatinina; P-ANCA e anti-MPO positivos. Iniciada hemodiálise, anti-hipertensivos e pulso com Metilprednisolona (30mg/kg/dia), seguidos de prednisolona na dose de 2mg/kg/dia. Além disto, a biópsia renal demonstrou esclerose glomerular e imunofluorescência negativa. Realizado diagnóstico de Vasculite Restrita aos Rins. Evoluiu estável, porém sem melhora de função renal, necessitando manter-se em hemodiálise e sendo encaminhada para ambulatório de transplante renal. As vasculites ANCA relacionadas são divididas em Granulomatose com Poliangeíte, Granulomatose Eosinofílica com Poliangeíte, Poliangeíte Microscópica e Vasculite Restrita aos rins. São raras na faixa etária pediátrica, porém é importante o conhecimento acerca dessas, tanto em relação a seu acometimento de vias aéreas superiores e inferiores como seu acometimento renal, para que assim seja realizado diagnóstico de forma mais precoce, tornando o tratamento e prognóstico favoráveis.

Keywords:

Glomerulonephritis,
Antibodies,
antineutrophil
cytoplasmic,
Kidney failure,
chronic, Anti-neutrophil
cytoplasmic antibody-
associated vasculitis.

Abstract

Glomerulonephritis is one of the main renal involvements in the pediatric age group, usually secondary to infection with group A beta hemolytic streptococcus. However, although rare, ANCA-related vasculitis can also be a cause of glomerulonephritis. The aim of this report is to describe a case of glomerulonephritis secondary to ANCA-related vasculitis, given its low incidence in childhood and the rapid evolution to chronic nephropathy in this case. L.E.F, 8 years old, female, mixed race, sought care due to macroscopic hematuria, anasarca, headache and arthralgia. On admission, he presented a hypertensive crisis, and in laboratory tests, a significant increase in urea and creatinine; Positive P-ANCA and anti-MPO. Hemodialysis, antihypertensives and pulse were started with Methylprednisolone (30mg/kg/day), followed by prednisolone at a dose of 2mg/kg/day. In addition, renal biopsy showed glomerular sclerosis and negative immunofluorescence. Diagnosis of Restricted Kidney Vasculitis was performed. She evolved stable, but with no improvement in her kidney function, requiring her to remain on hemodialysis and being referred to a kidney transplant outpatient clinic. Related ANCA vasculitis are divided into Granulomatosis with Polyangiitis, Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis, Microscopic Polyangiitis, and Restricted Kidney Vasculitis. They are rare in the pediatric age group, but it is important to know about them, both in relation to their involvement of the upper and lower airways, as well as their renal involvement, so that the diagnosis can be made earlier, making the treatment and prognosis favorable.

¹ Hospital Infantil Albert Sabin, Nefrologia Pediátrica - Fortaleza - Ceará - Brasil.

Endereço para correspondência:

Caio César Otôni Espíndola Rocha.

Hospital Infantil Albert Sabin, Nefrologia Pediátrica - Fortaleza - Ceará - Brasil. Rua Tertuliano Sales, 544, Vila União, Fortaleza, CE, Brasil. CEP: 60410-794

E-mail: caiocesar.espindola@gmail.com

INTRODUÇÃO

Define-se glomerulonefrite como uma injúria glomerular acompanhada de inflamação. Esta, em geral, manifesta-se clinicamente por Síndrome Nefrítica, caracterizando-se clinicamente por hematúria, edema, oligúria e frequentemente hipertensão¹. As causas podem ser primárias, quando o processo é restrito aos rins, e secundárias, quando há acometimento sistêmico². Na faixa etária pediátrica, nos países em desenvolvimento, em geral, essa patologia tende a ser subsequente à infecção por *Streptococcus* beta-hemolítico do grupo A (GNPE)³. Entretanto, outras patologias podem levar a essa condição, como vasculites ANCA relacionadas, porém de forma rara na população pediátrica. Este trabalho tem como objetivo relatar um caso de glomerulonefrite secundária à Vasculite ANCA relacionada, dada a sua baixa prevalência na faixa etária pediátrica e a sua apresentação grave com evolução, neste caso, para nefropatia crônica em apenas um mês de início da manifestação clínica da doença.

CASO

LEF, 8 anos, sexo feminino, parda, previamente hígida, procedente de Fortaleza/CE. A criança buscou atendimento de emergência pediátrica com queixa de hematúria macroscópica iniciada há um mês. Apresentou artralgia em punhos, cotovelos e joelhos, de forma simétrica. Essa dor nas articulações surgiu 15 dias após a hematúria. A criança também tinha cefaleia e edema no abdome e membros inferiores. Em avaliação inicial, foi verificada pressão arterial de 140 x 100 mmHg (acima do percentil 95+12 para idade e estatura), anasarca, além de exames laboratoriais que demonstraram elevação de ureia (150mg/dl) e creatinina (6mg/dl). Foi então encaminhada para enfermaria de nefrologia, onde já iniciou hemodiálise.

Solicitada avaliação laboratorial direcionada para diagnóstico diferencial das glomerulonefrites. Exames laboratoriais demonstraram anemia normocítica normocrômica (Hb:7,9 g/dl, VMC:78 fl, HCM: 28pg), leucócitos = 7481/mm³ (neutrófilos = 64% - 4787/mm³, linfócitos = 24% - 1881/mm³, eosinófilos = 6% - 448/mm³), plaquetas = 257.700/mm³, sumário de urina com 2+de hemoglobina e 3+de proteína, densidade 1015, pH 7,5, nitrito negativo, aspecto turvo, flora bacteriana discreta, cilindros hialinos e granulosos (raros), 3 piócitos/campo e presença de numerosas hemácias bem preservadas em sua maioria; proteína total = 6g/dl e albumina = 3,1g/dl, FAN 1/80 padrão pontilhado fino denso (Anti-Ro, Anti-La, Anti-Sm e Anti-DNA, não respondentes), Fator Reumatoide <9,69UI/ml (valor de referência: até 15UI/ml), ASO = 238UI/ml (valor de referência: <200UI/ml) Anti-Cardiolipina, Beta-2-glicoproteína 1 e Anticoagulante Lúpico não respondentes, P-ANCA = 1/80, C-ANCA e ANCA atípico não respondentes, antimieloperoxidase (anti-MPO) = 55 U/ml (valor de referência: até 3,5U/ml), CH50 = 49,5 U CAE (normal entre 60-145 U CAE), C3 = 107mg/dl (valor de referência: 90-180mg/dl) e C4 = 28,5mg/dl (valor de

referência: 10-40mg/dl). Sorologias para parvovírus, EBV e citomegalovírus apresentando IgG reativo e IgM não reativo, para toxoplasmose com IgG e IgM não reativos, e para Herpes tipo 2 IgM indeterminado. Teste rápido e RT-PCR para COVID negativos. Ultrassonografia de vias urinárias demonstrou rins com dimensões aumentadas, exibindo hiperecogenicidade difusa, mantendo diferenciação corticomedular. Solicitada biópsia renal e iniciado tratamento com pulsoterapia com metilprednisolona (30mg/kg/dia - três dias).

Resultado de biópsia renal demonstrou um total de 12 glomérulos, todos em avançado grau de esclerose (Figura 1), por vezes com tendência segmentar e sinéquias múltiplas difusas à cápsula de Bowman (Figura 2), além de túbulos com áreas irregulares de atrofia, circundados por fibrose intersticial moderada e infiltrado linfocitário esparsos. Imunofluorescência revelando ausência de depósitos de imunoglobulinas, frações do complemento ou fibrinogênio.

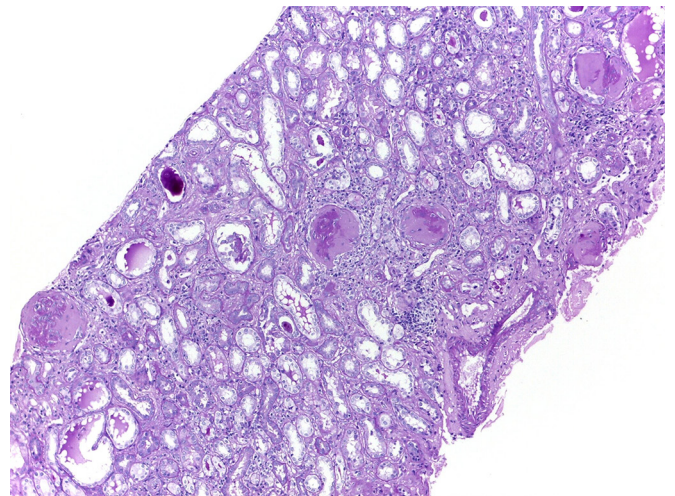


Figura 1. Glomérulos globalmente esclerosados, atrofia tubular e fibrose intersticial (PAS - 100x).

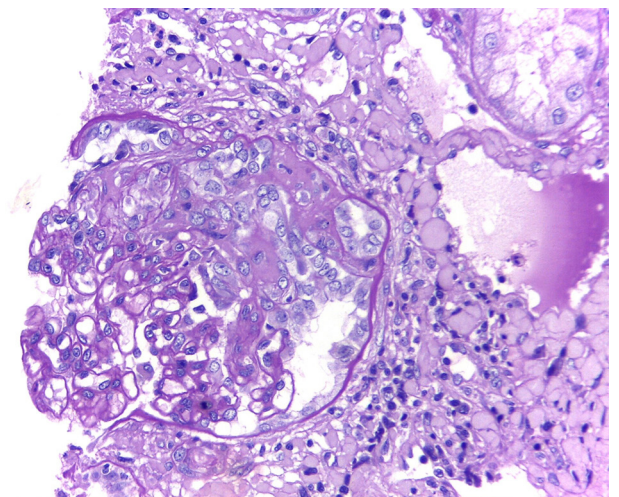


Figura 2. Perda segmentar da arquitetura glomerular com crescente fibrocelular e rotura da cápsula de Bowman (seta) (PAS - 400x).

Diante do quadro clínico de Síndrome Nefrítica com duração de apenas 1 mês, evoluindo com insuficiência renal grave, dialítica e nefropatia crônica demonstrada pela biópsia renal, com P-ANCA e anti-MPO reagentes, assim como sorologias virais negativas, confirmou-se o diagnóstico de Vasculite ANCA relacionada. Solicitou-se tomografia de alta resolução do tórax, tomografia dos seios da face e angiotomografia do abdome e tórax. Essas não apresentaram alterações. Logo, com esses dados, foi dado diagnóstico de Vasculite ANCA relacionada restrita aos rins.

Paciente recebeu alta hospitalar após 21 dias de internação, tendo evoluído com regressão da hematúria macroscópica, além de controle pressórico, em uso de anti-hipertensivos, porém sem melhora da função renal, permanecendo em hemodiálise em dias alternados. Recebeu alta estável para seguir em acompanhamento em ambulatório de pré-transplante renal, nefrologia e reumatologia pediátrica.

DISCUSSÃO

Glomerulonefrite secundária à vasculite ANCA relacionada costuma ser mais prevalente em adultos acima dos 50 anos, predominante no sexo masculino, sendo uma condição muito infrequente na faixa etária pediátrica. Sua real incidência é desconhecida, pois a maioria dos dados sobre esta, nessa faixa etária, advém de estudos de coorte. Entretanto, alguns estudos franceses e canadenses mostram aumento de incidência dessa patologia ao longo dos últimos 15-25 anos^{4,5}. Em crianças, predomina no sexo feminino, e, em geral, ocorre com média de idade entre 12-14 anos^{6,7}. No caso descrito acima, paciente apresentou início de quadro com apenas 8 anos.

As vasculites ANCA relacionadas caracterizam-se por acometimento de pequenos vasos e positividade para ANCA (anticorpo anticitoplasma de neutrófilo), podendo este ser avaliado por meio de imunofluorescência, em que pode se apresentar como padrão C-ANCA (predominantemente citoplasmático), P-ANCA (predominantemente perinuclear) e ANCA atípico. Também pode ser avaliada a presença de antígenos específicos, este por meio do método ELISA, podendo ocorrer positividade para antimieloperoxidase (anti-MPO), que, em geral, está relacionada com P-ANCA, e presença de anti-proteinase 3 (anti-PR3), que costuma ter correlação com C-ANCA^{8,9}.

Inclui-se nesse grupo a Granulomatose com Poliangéite (GPA), Granulomatose Eosinofílica com Poliangéite (GPEA) e Poliangéite Microscópica (PAM), além da Vasculite Restrita aos Rins^{8,10}. Em geral, as duas primeiras costumam acometer vias aéreas superiores^{11,12} (epistaxe recorrente, drenagem de secreção purulenta) e, no caso da Granulomatose com Poliangéite, acometimento também pulmonar¹¹ (nódulos pulmonares, cavitações ou infiltrados fixos). Vale ressaltar que a poliangéite microscópica também é capaz de acometer parênquima pulmonar, podendo até ocasionar hemorragia

alveolar. Já a granulomatose eosinofílica com poliangéite costuma apresentar quadro de asma, eosinofilia e história de atopia, além de sinusopatia crônica e neuropatia periférica¹². Diferentemente da vasculite restrita aos rins, que apresenta quadro puramente renal.

No caso descrito acima, devido à rápida evolução (1 mês), com valores iniciais de ureia e creatinina demasiadamente elevados e já necessidade de diálise, foi inicialmente suspeito glomerulonefrite rapidamente progressiva, e ao apresentar positividade em exames iniciais para P-ANCA e anti-MPO, além de biópsia renal sem deposição de imunocomplexos (pauci-imune), foi aventada possibilidade de glomerulonefrite rapidamente progressiva secundária à Vasculite ANCA relacionada. Logo, realizou-se uma tomografia de tórax de alta resolução e de seios da face. O objetivo era avaliar o trato respiratório, o que poderia confirmar o diagnóstico de granulomatose com poliangéite ou granulomatose eosinofílica com poliangéite, se alterado. Entretanto, como a paciente não apresentou nesses exames alteração que indicasse essas patologias, confirmou-se o diagnóstico de vasculite restrita aos rins (VRR).

Condizente com a literatura, que demonstra forte correlação entre P-ANCA e Anti-MPO com PAM e VRR, paciente apresentou positividade para esses dois, sendo o P-ANCA da mesma de 1/80 e anti-MPO de 55U/ml (valor de referência: reagente se >5U/ml). Na maioria dos casos em que a anti-MPO se faz presente, há acometimento renal e, em geral, com presença de esclerose em biópsia^{8,13,14}. Alguns estudos apontam que nos casos de vasculite restrita aos rins, em até 81% dos casos, há presença de anti-MPO positiva⁸. No caso, biópsia renal da paciente já apresentava sinais de cronicidade, dado que é congruente com a literatura. Já nos casos de granulomatose com poliangéite, a tendência é de positividade para C-ANCA, associada a anti-PR3 positivo, com apresentação de necrose e granulomas em biópsia renal^{8,13,14}.

O tratamento das Vasculites ANCA relacionadas na faixa etária pediátrica tem baixa evidência, sendo baseado muitas vezes em tratamentos realizados em adultos. Em geral, pacientes com acometimento renal agudo podem ser tratados com pulsoterapia. Isso inclui metilprednisolona (30mg/kg por 3 dias seguidos, seguido por 1-2mg/kg/dia de prednisona ou prednisolona) e ciclofosfamida (500-1000 mg/m² a cada 3-4 semanas, geralmente por 3-6 meses). Em casos específicos, pode ser optado por plasmaférese, associado à corticoterapia e ciclofosfamida. Já a manutenção deve ser realizada preferencialmente com micofenolato de mofetila ou azatioprina, possuindo duração de no mínimo 12 a 36 meses^{10,15}. No entanto, se o paciente já tiver acometimento crônico na biópsia renal, sem sinais inflamatórios ativos ou outros acometimentos sistêmicos, geralmente não há indicação de imunossupressão. Nesse caso, é necessário encaminhamento para transplante renal.

Para a paciente citada, a primeira opção foi a pulsoterapia com metilprednisolona. Ela apresentava apenas

sinais de cronicidade em biópsia, sem inflamação ou outros acometimentos sistêmicos. Por isso, decidiu-se não realizar tratamento com ciclofosfamida. A paciente continuou com prednisolona, com o desmame planejado durante o acompanhamento ambulatorial.

CONCLUSÃO

Glomerulonefrites secundárias à Vasculite ANCA são raras em pediatria. Portanto, é crucial conhecer essa patologia para identificar precocemente os sintomas, iniciar o tratamento eficaz e melhorar o prognóstico do paciente. Nos casos em que o diagnóstico é realizado de forma tardia, em parcela considerável, a biópsia renal já demonstra sinais de cronicidade, necessitando por vezes de encaminhamento para transplante renal.

REFERÊNCIAS

1. Mariani LH, Pendergraft 3rd WF, Kretzler M. Defining glomerular disease in mechanistic terms: Implementing an integrative biology approach in nephrology. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(11):2054–60.
2. Kazi AM, Hashmi MF. Glomerulonephritis. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
3. Balasubramanian R, Marks SD. Post-infectious glomerulonephritis. *Paediatr Int Child Health*. 2017;37(4):240–7.
4. Jariwala MP, Laxer RM. Primary vasculitis in childhood: GPA and MPA in childhood. *Front Pediatr*. 2018;6:226.
5. Grisar S, Yuen GWH, Miettinen PM, Hamiwka LA. Incidence of Wegener's granulomatosis in children. *J Rheumatol*. 2010;37(2):440–2.
6. Sacri A-S, Chambaraud T, Ranchin B, Florkin B, Sée H, Decramer S, et al. Clinical characteristics and outcomes of childhood-onset ANCA-associated vasculitis: a French nationwide study. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;(30 Suppl 1):i104–12.
7. Calatroni M, Oliva E, Gianfreda D, Gregorini G, Allinovi M, Ramirez GA, et al. ANCA-associated vasculitis in childhood: recent advances. *Ital J Pediatr*. 2017;43:1–9.
8. Jennette JC, Nachman PH. ANCA glomerulonephritis and vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(10):1680–91.
9. Csernok E, Moosig F. Current and emerging techniques for ANCA detection in vasculitis. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(8):494–501.
10. de Graeff N, Groot N, Brogan P, Ozen S, Avcin T, Bader-Meunier B, et al. European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of rare paediatric vasculitides—the SHARE initiative. *Rheumatology*. 2019;58(4):656–71.
11. Greco A, Marinelli C, Fusconi M, Macri GF, Gallo A, De Virgilio A, et al. Clinic manifestations in granulomatosis with polyangiitis. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2016;29(2):151–9.
12. Furuta S, Iwamoto T, Nakajima H. Update on eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Allergol Int*. 2019;68(4):430–6.
13. Lionaki S, Blyth ER, Hogan SL, Hu Y, Senior BA, Jennette CE, et al. Classification of antineutrophil cytoplasmic autoantibody vasculitides: the role of antineutrophil cytoplasmic autoantibody specificity for myeloperoxidase or proteinase 3 in disease recognition and prognosis. *Arthritis Rheum*. 2012;64(10):3452–62.
14. Zonozi R, Niles JL, Cortazar FB. Renal involvement in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2018;44(4):525–43.
15. Plumb LA, Oni L, Marks SD, Tullus K. Paediatric anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis: an update on renal management. *Pediatr Nephrol*. 2018;33(1):25–39.