

Data de Submissão: 29/01/2025
Data de Aprovação: 05/04/2025

RELATO DE CASO

Nefropatia por IgM: Um Caso Corticodependente de Difícil Manejo

IgM Nephropathy: A Steroid-Dependent Case with Management Challenges

Dora Pedroso Kowacs¹, Camille Midori Okuyama¹, Alexandre Marochi de Castro², Isabela Bertoncello¹, Ronaldo Martins Cravo¹, Karen Previdi Olandoski³, René Scalet dos Santos Neto⁴

Palavras-chave:

Imunoglobulina M,
Síndrome Nefrótica,
Tratamento
Farmacológico,
Imunossuppressores.

Resumo

Objetivo: Descrevemos o caso de uma paciente com nefropatia por imunoglobulina M corticodependente, tratada com múltiplos imunossuppressores, como levamisol, ciclofosfamida, ciclosporina, micofenolato mofetil e rituximabe, com recaídas frequentes e resposta insatisfatória ao tratamento de segunda linha, com o objetivo de incentivar o estudo sobre esta patologia e seu tratamento. **Descrição do caso:** Menina, 18 meses, com edema generalizado, aumento pressórico, diarreia e candidíase perineal. Investigação evidenciou proteinúria nefrótica, hipertrigliceridemia, hipoalbuminemia e sorologia positiva para o vírus Epstein-Barr. O tratamento inicial com mudanças dietéticas, diuréticos, antihipertensivos e prednisolona levou à remissão parcial dos sintomas, porém manteve corticodependência e descompensações frequentes. Agentes poupadores de esteroides, incluindo levamisol e ciclofosfamida, rituximabe mostraram benefício limitado. A biópsia renal indicou nefrite mesangioproliferativa com atividade leve, cronicidade e padrão imune para imunoglobulina M. O tratamento com micofenolato mofetil e ciclosporina resultou em melhoria temporária. Apesar das tentativas de reduzir os esteroides a paciente mantém-se com proteinúria flutuante e descompensações frequentes. **Comentários:** Este caso ilustra os desafios no manejo da nefropatia por imunoglobulina M corticodependente, reforçando a necessidade de medicamentos mais eficazes e estudos a longo prazo para orientação terapêutica. Pesquisas adicionais sobre medicações poupadoras de esteroides e sua eficácia na nefropatia por imunoglobulina M são cruciais para melhora do prognóstico destes pacientes.

Keywords:

Immunoglobulin M,
Nephrotic Syndrome,
Drug Therapy,
Immunosuppressive
Agents.

Abstract

Objective: Describe the case of a patient with steroid-dependence immunoglobulin M nephropathy treated with multiple immunosuppressant, levamisole, cyclophosphamide, cyclosporine, mycophenolate mofetil and rituximab, with frequent relapses and poor response to second line treatment, in an attempt to encourage the study this pathology and its treatment. **Case description:** A 18 months-old female presented with edema, high blood pressure, diarrhea, and perineal candidiasis. Investigations revealed significant proteinuria, hypertriglyceridemia, hypoalbuminemia, and positive Epstein-Barr virus serology. Initial treatment with dietary changes, diuretics, antihypertensives, and prednisolone led to partial remission but steroid dependence and relapses. Steroid-sparing agents, including levamisole, cyclophosphamide and rituximab showed limited benefit. A renal biopsy indicated mesangioproliferative nephritis with mild activity, chronicity and an immune pattern for immunoglobulin M at immunofluorescence. Treatment with mycophenolate mofetil and cyclosporine resulted in temporary improvement. Despite attempts to reduce steroids, patient continues with fluctuating proteinuria and recurrent nephrotic syndrome. **Comments:** This case highlights challenges in managing steroid-dependent immunoglobulin M nephropathy despite multiple immunosuppressants, underscoring the need for more effective treatments and long-term studies to guide therapy. Further research on steroid-sparing options and their efficacy in immunoglobulin M nephropathy is critical for improving patient outcomes.

¹ Universidade Positivo, Curso de Medicina - Curitiba - Paraná - Brasil.

² Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curso de Medicina - Curitiba - Paraná - Brasil.

³ Hospital Pequeno Príncipe, Departamento de Nefrologia Pediátrica - Curitiba - Parana - Brasil.

Endereço para correspondência:

Dora Pedroso Kowacs.

Universidade Positivo. Rua Professor Pedro Viriato Parigot de Souza, 5300, Mossunguê, Curitiba, PR, Brasil. CEP: 81280-330. E-mail: d.pkowacs@gmail.com

INTRODUÇÃO

A nefropatia por imunoglobulina M (IgM) (IgMN), descrita pela primeira vez em 1978, é uma glomerulonefrite idiopática caracterizada por depósitos difusos de IgM no mesângio à imunofluorescência e achados histológicos variáveis à microscopia óptica, que podem variar desde alterações mínimas até glomeruloesclerose focal^{1,2}. Clinicamente, manifesta-se como síndrome nefrótica, proteinúria assintomática e/ou hematúria isolada³⁻⁶. A prevalência varia de 1,8% a 18,5% das biópsias renais e acomete principalmente crianças e adultos jovens^{1,3-5}.

Embora o conhecimento sobre a patogênese da IgMN ainda seja limitado e controverso, diversos estudos demonstram aumento significativo de IL-6 e IL-1 no tecido renal de pacientes com IgMN^{3,4,7}. Em condições *in vitro*, essas proteínas podem estimular a proliferação de células mesangiais e a secreção de substâncias capazes de causar dano glomerular e esclerose³. Alterações funcionais tanto de linfócitos T quanto de células B podem justificar a produção aumentada de IgM, que se liga aos glomérulos lesionados, ativando o sistema complemento e amplificando o dano renal^{2,4}.

Os corticosteroides permanecem como o principal tratamento, embora resistência seja observada em 55%–62% dos casos^{1,4}. Como não há, até o momento, um tratamento eficaz a longo prazo estabelecido, terapias alternativas, incluindo inibidores da calcineurina, micofenolato e rituximabe, têm sido utilizadas na tentativa de alcançar melhores desfechos^{1,4}. Mesmo na ausência de ensaios clínicos randomizados, as semelhanças entre a IgMN e outras glomerulonefrites, como a doença de lesões mínimas e a glomeruloesclerose segmentar e focal, sustentam o uso dessas terapias alternativas na prática clínica^{3,4}.

Com o objetivo de incentivar o estudo da nefropatia por IgM, considerando a alta prevalência de baixa resposta aos corticosteroides, o risco de progressão para insuficiência renal crônica e o impacto em pacientes jovens^{1,4}, descrevemos o caso de uma paciente com dependência de corticosteroides por IgMN, tratada com levamisol, ciclofosfamida, ciclosporina, micofenolato de mofetila e rituximabe.

OBJETIVO

Uma paciente do sexo feminino, atualmente com 9 anos de idade, apresentou os primeiros sintomas de nefropatia aos 18 meses. Na ocasião, foi hospitalizada com edema generalizado, hipertensão arterial, diarreia e candidíase perineal. A investigação revelou proteinúria maciça (4+ de proteína no exame de urina), hipertrigliceridemia (295 mg/dL), hipoalbuminemia (1,7 g/dL), relação proteína/creatinina urinária (UPCR) de 14,1 mg/mg e sorologia positiva para vírus Epstein-Barr. Foi tratada com dieta hipossódica, restrição hídrica, diurético, anti-hipertensivos, ganciclovir e antibióticos. Após controle da infecção, recebeu alta com prednisolona 2 mg/kg/dia, enalapril 1,35 mg/dia e hidroclorotiazida 12,5 mg.

Remissão parcial da proteinúria foi inicialmente alcançada com corticoterapia; entretanto, recaídas frequentes ocorreram nos meses subsequentes, levando à dependência de esteroides. Portanto, optou-se pela substituição por fármacos poupadores de esteroide. Foi prescrito levamisol 2,5 mg/kg em dias alternados por seis meses, seguido de ciclofosfamida 2 mg/kg/dia, ambos com resposta insatisfatória. Apresentou dois episódios de síndrome nefrótica associados a gripe. Foram então administrados três pulsos de metilprednisolona intravenosa 1 g/dose, seguidos de ciclosporina 6 mg/kg/dia.

Aos três anos de idade, foi realizada biópsia renal, que revelou nefrite mesangioproliferativa, presença de duplo contorno e espículas nas membranas basais glomerulares em 4 glomérulos, alterações túbulo-intersticiais crônicas discretas e alterações degenerativas discretas dos túbulos, com índices de atividade de 2/23 e cronicidade de 2/12. À imunofluorescência, observou-se padrão imune para IgA 1+/+++ e IgM 2+/+++. Consequentemente, micofenolato de mofetila 1200 mg/m²/dia foi introduzido em associação à prednisolona, ciclosporina e anti-hipertensivos.

A função renal melhorou e a proteinúria tornou-se menos frequente por alguns meses. De setembro de 2021 a maio de 2022, a relação proteína/creatinina urinária e os níveis séricos de albumina variaram entre 0,16 e 0,11 g/g e 3,6 e 2,9 g/dL, respectivamente, e a proteína no exame de urina era indetectável. Entretanto, após tentativa de desmame dos esteroides, a paciente apresentou recaídas frequentes. Apesar do aumento adicional da prednisolona, em setembro de 2022 sua relação proteína/creatinina urinária foi de 22,3 mg/mg e ela foi hospitalizada mais de quatro vezes.

Apresentou descompensação nefrótica secundária a: a) peritonite bacteriana espontânea; b) impetigo crostoso associado à infecção respiratória por H3N2, insuficiência respiratória e edema pulmonar agudo; c) escabiose; d) síndrome nefrótica pura. Nesta fase, o plano foi utilizar duas doses de rituximabe 375 mg/m² cada. O micofenolato foi suspenso e uma dose de rituximabe foi administrada. Três semanas após a infusão, sua relação proteína/creatinina urinária aumentou de 0,88 para 12,3 mg/mg e a dermatite atópica piorou dramaticamente. Portanto, a segunda dose de rituximabe foi evitada.

Após isso, não foram realizadas novas tentativas de modificar o regime imunossupressor, e ela permanece em uso de prednisolona, ciclosporina, enalapril e anlodipino. Tanto os resultados laboratoriais quanto os episódios de descompensação oscilaram ao longo do tempo, sempre piorando nas tentativas de redução de dose. Nos últimos dois anos, apresentou sete episódios de síndrome nefrótica que necessitaram reposição de albumina e terapia diurética intravenosa. Em 2023, todos os episódios estiveram associados a gripe. Ela permanece proteinúrica (2+ a 3+ de proteína no exame de urina), com relação proteína/creatinina urinária e níveis séricos de albumina variando de 0,08 a 8,31 g/g e 1,6 a 4,6 g/dL, respectivamente.

À luz da exposição prolongada a altas doses de corticosteroides, a paciente segue em acompanhamento oftalmológico

e radiológico regular, incluindo avaliação de ossos longos, sem anormalidades até o momento. Apesar da influência dos corticosteroides no aumento da pressão arterial e na elevação dos níveis de triglicerídeos, a hipertensão e a hipertrigliceridemia da paciente são mais provavelmente atribuíveis à condição de base.

DISCUSSÃO

Este é o primeiro relato brasileiro de uma paciente com diagnóstico de nefropatia por IgM tratada com múltiplos imunossupressores. Existem poucos estudos publicados sobre IgMN, sendo a maioria dos relatos provenientes da Ásia, Europa e América do Norte^{5,7-12}.

Em consonância com a literatura, nossa paciente apresentou síndrome nefrótica como manifestação inicial. Outras manifestações clínicas, como hipertensão arterial, hematuria e proteinúria, também estiveram presentes^{1,2,13}.

Atualmente, os corticosteroides orais constituem a terapia de primeira linha para a IgMN, embora a resposta seja frequentemente insatisfatória⁴. A proporção de casos resistentes (ER) e dependentes de esteroides (DE) varia consideravelmente entre os estudos. Em um estudo finlandês, 28% dos pacientes eram resistentes e 36% dependentes de esteroides, enquanto em um estudo colombiano essas taxas foram de aproximadamente 38% e 8%, respectivamente^{4,5}. A maior taxa de resistência descrita foi de 66%, relatada por Mokhtar⁶.

As terapias de segunda linha incluem imunossupressores como ciclosporina, ciclofosfamida, tacrolimo, micofenolato e, mais recentemente, rituximabe^{9,11}. Nos últimos anos, diversos relatos demonstraram sucesso no tratamento da IgMN com rituximabe^{5,8,11,14}. As abordagens terapêuticas variam entre os estudos (Tabela 1).

No nosso caso, após a dependência ao tratamento de primeira linha, foram introduzidos fármacos alternativos. Inicialmente, utilizou-se levamisol na dose de 2,5mg/kg em dias alternados, seguido de ciclofosfamida 2mg/kg/dia. Como não foi obtida remissão, a paciente recebeu três pulsos de metilprednisolona 1g/dose, seguidos de ciclosporina 6mg/kg/dia e micofenolato de mofetila 1200mg/m²/dia, dividido em duas doses. Após dois anos de tratamento sem sucesso, o micofenolato foi substituído por rituximabe na dose de 375mg/m²/dose. Diferentemente de diversos relatos da literatura, nossa paciente apresentou piora da função renal e um efeito adverso grave após a primeira infusão de rituximabe.

A evolução clínica e o prognóstico da nefropatia por IgM são variáveis, em razão da escassez de estudos de seguimento a longo prazo. A redução da função renal é amplamente descrita, com taxas de insuficiência renal e doença renal terminal variando de 4% a 23%^{2,4}. Em um estudo de acompanhamento por 15 anos, insuficiência renal ocorreu em 35% dos casos e doença renal terminal em 23%¹⁵. Proteinúria e hipertensão são considerados fatores preditores de pior prognóstico^{1,2,15}. Ambos estavam presentes em nosso caso. Desde o início dos sintomas da nefropatia, foi necessário o uso contínuo de dois anti-hipertensivos de classes distintas e de

Tabela 1. Terapias de segunda linha.

Informações do paciente	Abordagem terapêutica	Desfecho	Ref.
Homem, 26 anos	Ciclofosfamida, ciclosporina, diálise peritoneal e transplante renal. Após recidiva no transplante renal: metilprednisolona 1g IV em três pulsos, seguida de rituximabe 375mg/m ² /mês por 2 meses	Um ano de remissão. Biópsia renal sem depósitos mesangiais de IgM	Betjes <i>et al.</i> (2009) ⁸
Homem, 1 ano	Ciclosporina A por um ano, seguida de rituximabe 375mg/m ² /semana por 2 semanas, associado a micofenolato de mofetila 20mg/kg/dia	Dois anos de remissão	Gu <i>et al.</i> (2012) ⁹
Mulher, 3 anos	Tacrolimo 87µg/kg/dia por 15 meses, seguido de rituximabe 375mg/m ² /semana por 2 semanas, seguido de micofenolato de mofetila 17,5mg/kg/dia	Dois anos de remissão	Gu <i>et al.</i> (2012) ⁹
Homem, 23 anos	Ciclosporina 200–250mg/dia por vários meses, seguida de rituximabe 1g/mês por 2 meses	Um ano de remissão	Downie <i>et al.</i> (2020) ⁵
Mulher, 30 anos	Metilprednisolona 750mg/dia em três pulsos IV, seguida de ciclofosfamida 500mg/m ² a cada 3 semanas, seguida de rituximabe 375mg/m ² /semana por 4 semanas, seguida de ciclosporina e tacrolimo	Remissão	Park <i>et al.</i> (2019) ¹⁴
Homem, 27 anos	Ciclofosfamida seguida de ciclosporina 5mg/kg/dia	Remissão	Gurova GA <i>et al.</i> (2020) ¹⁰
Homem, 59 anos	Rituximabe 1g por dois meses	Remissão	Ahmed <i>et al.</i> (2019) ¹²
Homem, 40 anos	Micofenolato de mofetila 1,5g/dia por 6 meses, seguido de ciclofosfamida 2mg/kg/dia por 4 meses, seguido de rituximabe 1g/mês por 2 meses	Um ano de remissão	Faroque <i>et al.</i> (2022) ¹¹

Legenda: g = gramas; mg = miligramas; µg = microgramas; m² = metros quadrados; kg = quilogramas; Ref. = referências.

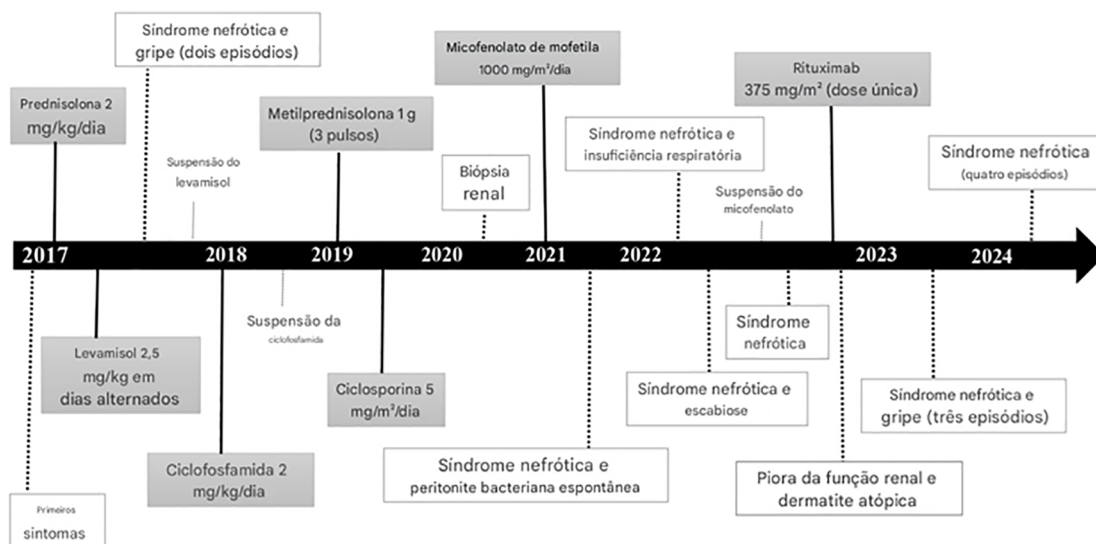


Figura 1. Cronologia dos principais eventos.

doses elevadas de corticosteroides para controle da pressão arterial e da proteinúria.

Ao longo do seguimento, a paciente utilizou cinco diferentes fármacos poupadores de corticosteroides, não apresentou resposta ao levamisol e à ciclofosfamida, apresentou piora clínica com o uso de rituximabe e manteve dependência de corticosteroides associada ao uso de ciclosporina. Os principais eventos clínicos e os esquemas terapêuticos utilizados estão representados na Figura 1.

O uso prolongado de corticosteroides em altas doses pode levar a diversos efeitos adversos, especialmente em pacientes pediátricos. Retardo do crescimento, ganho ponderal, disfunção adrenal e aumento da suscetibilidade a infecções são alguns exemplos⁴. Para evitar esses potenciais prejuízos, é fundamental reduzir a dose de corticosteroides ou substituí-los por outras medicações. Este estudo relatou um caso no qual nenhum imunossupressor foi capaz de substituir os corticosteroides utilizados no tratamento da nefropatia por IgM. No entanto, a literatura atual descreve diversos casos em que esses fármacos foram eficazes na manutenção da remissão da nefropatia^{11,12}. Dessa forma, o uso de medicamentos poupadores de corticosteroides, como levamisol, ciclofosfamida, ciclosporina, micofenolato de mofetila e rituximabe, em pacientes com nefropatia por IgM, deve ser melhor avaliado por meio de estudos de seguimento a longo prazo e ensaios clínicos.

REFERÊNCIAS

- Chae Y, Yoon HE, Chang YK, Kim YS, Kim HW, Choi BS, et al. Renal outcome of IgM nephropathy: A comparative prospective cohort study. *J Clin. Med.* 2021;10(18):4191. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm10184191>.
- Mubarak M, Kazi JI. IgM nephropathy revisited. *Nephro-Urol Mon.* 2012;4(4):603-8. DOI: <https://doi.org/10.5812/numonthly.2805>.
- Chen WP, Lin CY. Augmented expression of interleukin-6 and interleukin-1 genes in the mesangium of IgM mesangial nephropathy. *Nephron.* 1994;68(1):10-9. DOI: <https://doi.org/10.1159/000188217>.

- Arias LF, Prada MC, Velez-Echeverri C, Serna-Higuita LM, Serrano-Gayubo AK, Ochoa CL, et al. IgM nephropathy in children: clinicopathologic analysis. *Nefrologia.* 2013;33(4):532-8.
- Downie E, Diep J, Sungala N, Wong J. IgM nephropathy complicated by cerebral venous sinus thrombosis: a case study. *BMC Nephrology.* 2020;21(1):390. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12882-020-02048-5>.
- Mokhtar GA. IgM nephropathy: clinical picture and pathological findings in 36 patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2011;22(5):969-75.
- Shakeel S, Mubarak M, Kazi JI, Lanewala. The prevalence and clinicopathological profile of IgM nephropathy in children with steroid-resistant nephrotic syndrome at a single centre in Pakistan. *J Clin Pathol.* 2012;65(12):1072-76. DOI: <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2012-200933>.
- Betjes MCG, Roodnat JJ. Resolution of IgM nephropathy after rituximab treatment. *Am J Kidney Dis.* 2009;53(6):1059-62. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.10.038>.
- Gu JA, Xia Y, Mao J, Fu H, Liu AM. Rituximab followed by mycophenolate mofetil in children with IgM nephropathy. *Indian Pediatr.* 2012;49(10):831-3. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13312-012-0168-4>.
- Gurova DV, Chebotareva NV, Vinogradov AA, Stavrovskaya EV, Lysenko LV. Successful treatment of a rare variant of mesangioproliferative glomerulonephritis with IgM deposits with cyclosporin A. *Therapeutic archive.* 2020;92(6):73-5. DOI: <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.06.000673>.
- Faroque O, Bari A, Islam SF, Hadiussaman KBM, Hossain EM, Islam MN. Rituximab in IgM nephropathy resistant to multiple immunosuppressives: A case report. *Sch J Med Case Rep.* 2022;10(12):1266-8. DOI: <https://doi.org/10.36347/sjmcr.2022.v10i12.032>.
- Ahmed FA, El-Meanaewy A. IgM nephropathy - Successful treatment with rituximab. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2019;30(1):235-8. DOI: <https://doi.org/10.4103/1319-2442.252917>.
- Zeis PM, Kavazarakis E, Nakopoulou L, Moustaki M, Messaritaki A, Zeis MP, et al. Glomerulopathy with mesangial IgM deposits: Long-term follow up of 64 children. *Pediatr Int.* 2001;43(3):287-92. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1442-200x.2001.01396.x>.
- Park KS, Kang EW, Kie JH. A case report of immunoglobulin M nephropathy manifesting as crescentic glomerulonephritis and nephrotic syndrome in an adult. *BMC Nephrology.* 2019;20(1):335. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1528-2>.
- Myllymaki J, Saha H, Mustonen J, Helin H, Pasternack A. IgM nephropathy: Clinical picture and long-term prognosis. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(2):343-50. DOI: <https://doi.org/10.1053/ajkd.2003.50042>.