

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CASSIANO ANTÔNIO DE MORAES
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA EM NEFROLOGIA

RAMIELE APARECIDA CRUZ SOUZA

**RECIDIVA DE DOENÇA DE DEPÓSITO DENSO EM TRANSPLANTE RENAL:
RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA**

Vitória
2014

RAMIELE APARECIDA CRUZ SOUZA

**RECIDIVA DE DOENÇA DE DEPÓSITO DENSO EM TRANSPLANTE RENAL:
RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA**

Monografia apresentada no Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes da Universidade Federal do Espírito Santo – UFES, como requisito parcial para obtenção do título de Residência Médica em Nefrologia.

Orientador: Dr. Gustavo Lúcio Gomes de Souza

Vitória
2014

RAMIELE APARECIDA CRUZ SOUZA

**RECIDIVA DE DOENÇA DE DEPÓSITO DENSO EM TRANSPLANTE RENAL:
RELATÓ DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA**

Monografia apresentada no Hospital Universitario Cassiano Antônio de Moraes da Universidade Federal do Espírito Santo – UFES, como requisito parcial para obtenção do título de Residência Médica em Nefrologia.

Aprovada em _____ de _____ de 2014.

BANCA EXAMINADORA

Dr. Gustavo Lúcio Gomes de Souza
Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes - UFES
Orientador

Prof. Dr. Lauro Vasconcellos Monteiro Filho
Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes - UFES

Dr. Rodrigo Klein
Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes - UFES

RESUMO

O presente estudo consiste em um relato de caso de uma glomerulopatia rara que recidivou após o transplante renal: a Doença de Depósito Denso (DDD), também conhecida como Glomerulonefrite Membranoproliferativa tipo II (GNMP II).

Trata-se de um paciente do sexo masculino, 33 anos, transplantado renal com doador falecido que após um ano e dois meses evoluiu com queixa de turvação visual, piora do controle pressórico e laboratorialmente foi verificada piora da função renal, com exame do sedimento urinário caracteristicamente proliferativo e proteinúria na faixa nefrótica. Foi realizada biópsia renal que identificou tratar-se de uma GNMP com o mesmo padrão da doença de base dos rins nativos, sendo realizado contudo investigação adicional com microscopia eletrônica, onde foram detectados depósitos densos na membrana basal glomerular compatível com o diagnóstico de DDD. O diagnóstico de recidiva ficou evidenciado pela presença de análise histopatológica do enxerto renal dentro da normalidade previamente ao quadro descrito.

A Glomerulonefrite membranoproliferativa tipo II é uma glomerulopatia rara causada pela ativação excessiva da via alternativa do complemento. Afeta principalmente crianças e adultos jovens, sem predileção por sexo. Aproximadamente metade dos pacientes evoluem para doença renal terminal após 10 anos do diagnóstico da doença, o qual é confirmado por meio de microscopia eletrônica, que evidencia material eletrôn-denso dentro da membrana basal glomerular. Ainda não há tratamento bem estabelecido, sendo utilizado como arsenal: plasmaférese e terapia imunossupressora. A sobrevida do enxerto após o transplante renal é significativamente reduzida pela alta taxa de recorrência da doença.

Palavras-chave: Doença de Depósito Denso. Transplante renal.

ABSTRACT

This study consists of a case report of a rare nephropathy that recurred after renal transplantation: a Dense Deposit Disease (DDD), also known as membranoproliferative glomerulonephritis type II (MPGN II).

This is a male patient, 33 years old, with deceased donor kidney transplantation than after one year and two months evolved complaining of blurred vision, worsening of blood pressure control and laboratory was observed worsening of renal function, and urinary sediment characteristically proliferative and proteinuria in the nephrotic range. Renal biopsy, which is identified treating a MPGN with the same basic pattern of the native kidney disease was made, however further investigation being performed with electron microscopy where the dense deposits were detected consistent with a diagnosis of DDD glomerular basement membrane. The diagnosis of recurrence was evidenced by the presence of histopathological analysis of kidney graft within the normal range prior to the framework described.

The type II membranoproliferative glomerulonephritis is a rare nephropathy caused by excessive activation of the alternative complement pathway. Mainly affects children and young adults, regardless of gender. Approximately half of the patients develop ESRD after 10 years of diagnosis, which is confirmed by electron microscopy, which shows electron-dense material within the glomerular basement membrane. There are no well-established treatment, being used as arsenal: plasmapheresis and immunosuppressive therapy. Graft survival after renal transplantation is significantly reduced by the high rate of disease recurrence.

Keywords: Dense Deposit Disease. Renal transplantation.

LISTA DE FIGURAS

Figura 01 – Microscopia ótica de rim nativo – H&E	12
Figura 02 – Microscopia ótica de rim nativo – PAMS	12
Figura 03 – Microscopia de imunofluorescência – rim nativo	13
Figura 04 – Microscopia ótica de rim trasplantedo – H&E – 5°. PO TX	14
Figura 05 – Microscopia ótica de rim trasplantedo – H&E – 51°. PO TX	14
Figura 06 – Microscopia ótica de rim trasplantedo – H&E – Recidiva DDD	15
Figura 07 – Microscopia ótica de rim trasplantedo – PAMS – Recidiva DDD	16
Figura 08 – Microscopia eletrônica de rim trasplantedo – Recidiva DDD	16
Figura 09 – Desregulação da via alternativa do complemento	18
Figura 10 – Fundoscopia: alterações da retina associadas a DDD	20
Figura 11A – Microscopia eletrônica na DDD – Padrão segmentar	22
Figura 11B – Microscopia eletrônica na DDD – Padrão difuso	22
Figura 12 – Curso da proteinúria em uma paciente com DDD	26

LISTA DE ABREVIATURAS

ASUSH	Unit of Aim Shams University
C3b	C3 ativado
C3bBb	C3 convertase
C3bBbC3b	C5 convertase
C5b-9	Complexo de ataque a membrana
DDD	Doença de Depósito Denso
DMRI	Degeneração macular relacionada com a idade
DRCT	Doença renal crônica terminal
FRE	Função retardada do enxerto
GNMP	Glomerulonefrite Membranoproliferativa
HUCAM	Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes
LPA	Lipodistrofia Parcial Adquirida
MBG	Membrana basal glomerular
ME	Microscopia eletrônica
MO	Microscopia óptica
NefC3	Fator nefrítico de C3
NEMJ	The New England Journal of Medicine
PFC	Plasma fresco congelado
VE	Ventrículo esquerdo

SUMÁRIO

1 – INTRODUÇÃO	08
2 – OBJETIVOS	09
3 – METODOLOGIA	10
4 – RELATO DE CASO	11
5 – REVISÃO DE LITERATURA	17
6 – DISCUSSÃO SOBRE O CASO	28
7 – CONSIDERAÇÕES FINAIS	31
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	32

1 – INTRODUÇÃO

A Doença de Depósito Denso (DDD) é uma forma rara de glomerulopatia caracterizada pela deposição de material eletrôn-denso dentro da membrana basal glomerular (MBG) do rim e frequentemente dentro da membrana de Bruch, no olho^{4,13}. O diagnóstico é feito na maioria dos pacientes com idades entre 05 e 15 anos, levando dentro de 10 anos, cerca de metade dos pacientes acometidos a doença renal estágio terminal. A base fisiopatológica da DDD está associada com a exacerbação na ativação sistêmica da via alternativa. Na maioria dos pacientes, a perda da regulação do complemento é causada pelo Fator Nefrítico de C3 (NefC3), um anticorpo dirigido contra a C3 convertase da via alternativa do complemento, mas, em alguns pacientes, mutações do gene do fator H, uma proteína do soro que regula a atividade da via alternativa, tem sido identificadas¹. Com base na fisiopatologia da doença, a plasmáferese é a terapia de primeira escolha da DDD e pode impedir a insuficiência renal, mas para a maioria dos pacientes, não há nenhum tratamento eficaz comprovado. A doença se repete em praticamente todos os enxertos renais, levando a uma alta porcentagem de perda – 50% em 05 anos¹¹. O desenvolvimento de instrumentos de diagnóstico molecular e novas terapias dirigidas ao controle da via alternativa do complemento podem conduzir a tratamentos eficazes para DDD¹³.

2 – OBJETIVOS

Relatar um caso clínico de DDD da enfermagem de Nefrologia do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes (HUCAM) e realizar revisão bibliográfica sobre a doença e sua recidiva em transplante renal.

3 – METODOLOGIA

Foi realizada pesquisa bibliográfica, utilizando o banco de dados PubMed/Medline (disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>, em 01 de dezembro de 2013), com os seguintes localizadores: “Dense Deposit Disease and Transplant renal”. Foram encontrados 788 artigos, destes foram selecionados somente os artigos de língua inglesa e portuguesa, e cujos títulos estavam relacionados com o tema proposto. Foram ainda utilizados como material adicional os artigos encontrados nos sítios eletrônicos: The New England Journal of Medicine (NEMJ) e UpToDate.

Para o relato de caso foi realizada revisão do prontuário e entrevista clínica.

4 – RELATO DE CASO

LM, 32 anos, previamente hígido, foi admitido na enfermaria de Nefrologia (12/04/2011) com quadro de adinamia, náuseas e vômitos, associado a tosse e dispnéia. Na ocasião encontrava-se hipertenso, com pressão arterial de 140/90 mmHg, anasarcado e crepitações bibasais. A análise do sedimento urinário revelava albumina (100mg/dL), eritrócitos (50 por campo), presença de codócitos e a urina 24h mostrava proteinúria de 3,99g. Exames séricos iniciais revelavam uréia 110mg/dL, creatinina de 6,2mg/dL, potássio 4,1mEq/L, hemoglobina 7,9g/dL, FAN não reagente, sorologias para hepatites B, C e HIV negativas, C3 e C4 normais. Na ocasião, realizado ecocardiograma que evidenciava fração de ejeção do ventrículo esquerdo(VE) de 60%, hipertrofia de VE leve a moderada, diâmetro do VE preservado, função sistólica normal. A ultrassonografia dos rins e vias urinárias mostrava rins tópicos de dimensões normais (rim direito:12.7x4.6x4.4cm – rim esquerdo: 11.5x5.5x4.4cm), contornos regulares e ecogenicidade discretamente aumentada bilateralmente. Realizada ainda Doppler de artérias renais, que não mostrou alterações hemodinâmicas significativas em segmento aorto-renal.

Durante a internação apresentou edema agudo de pulmão, que melhorou com medidas clínicas. Manteve-se a maior parte da internação com pressão arterial sistólica em 130 e 190 mmHg e pressão arterial diastólica entre 80 e 100mmHg, a despeito de terapia anti-hipertensiva otimizada. Devido a queixa de baixa acuidade visual, realizado fundoscopia que evidenciou papilas edemaciadas, exsudatos duros e algodonosos em pólo posterior, microhemorragias, veias não tortuosas e calibre preservados. Como o paciente mantinha as escórias nitrogenadas elevadas foi indicado a terapia renal substitutiva, e o paciente iniciou hemodiálise (18/04/2011). Após 04 dias da internação, realizado biópsia renal e pulsoterapia com metilprednisolona 1g por 03 dias.

Amostra da biópsia renal apresentava 3 glomérulos, sendo um com crescente fibrocelular. A lesão glomerular era compatível com Glomerulonefrite membrano-proliferativa a microscopia óptica e a imunofluorescência, cujos cortes histológicos demonstraram parênquima renal contendo 10 glomérulos, revelou ausência de imunodepósitos. (Figuras 1, 2 e 3).

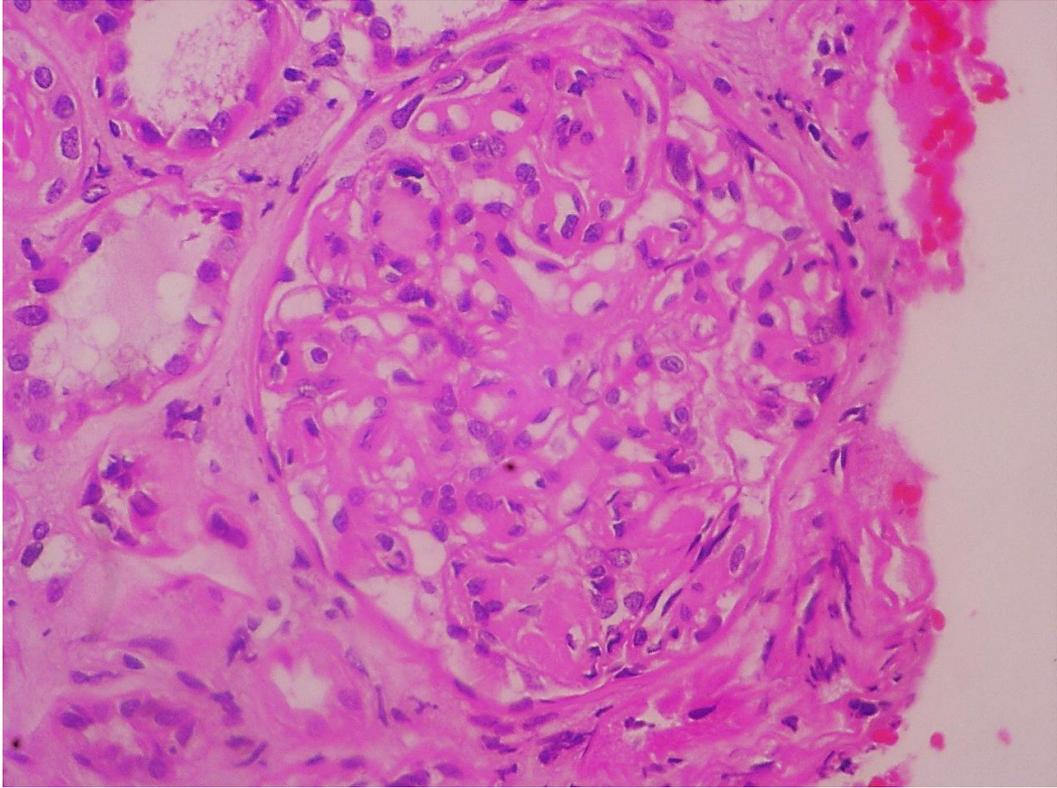


Figura 1 – Rim nativo: Glomérulo exibindo proliferação mesangial e espessamento da membrana basal do capilar glomerular. Método H&E; 400x. (Cedido pelo Serviço de Anatomia Patológica do HUCAM)

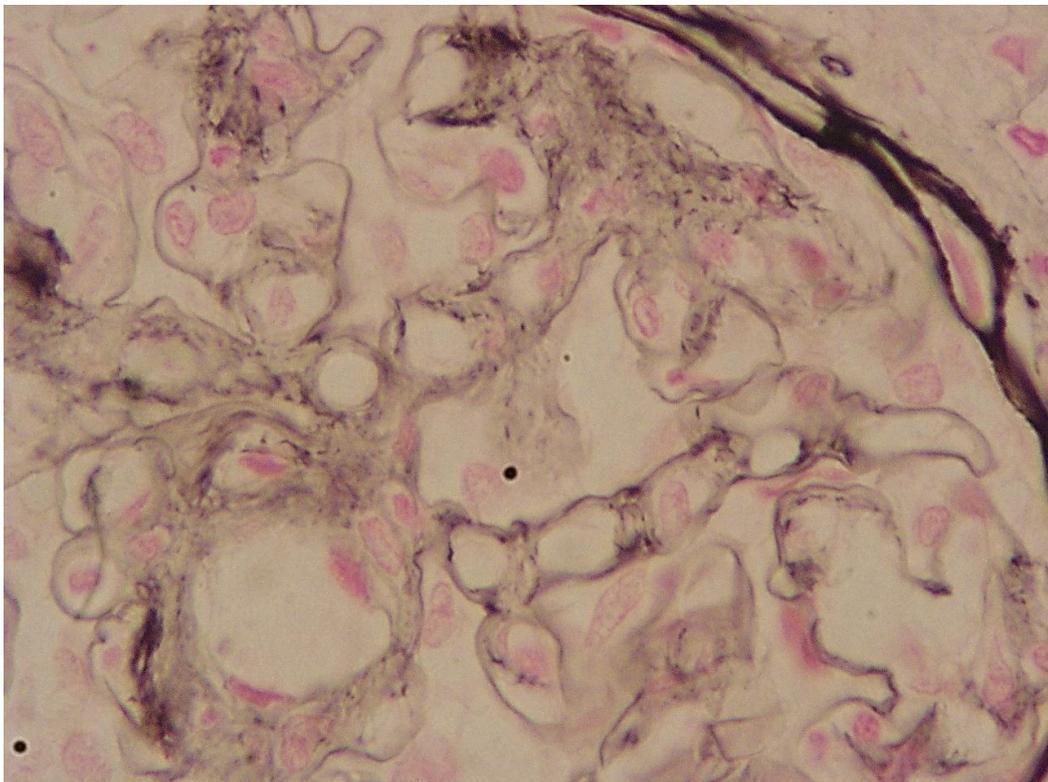


Figura 2 – Rim nativo: Alças capilares exibindo duplicação da membrana basal glomerular. Método PAMS; 1000x. (Cedido pelo Serviço de Anatomia Patológica do HUCAM)



Figura 3 – Rim nativo: Glomérulo. Microscopia de Imunofluorescência revelando ausência de imunodepósitos. (Cedido pelo Serviço de Anatomia Patológica do HUCAM)

A despeito de pulsoterapia com corticóide e ciclofosfamida por 10 meses, o paciente manteve-se em hemodiálise, sem melhora da função renal.

Após 01 ano e 02 meses do início da hemodiálise (17/06/2012), recebeu transplante renal, doador falecido (masculino, 19 anos com creatinina de base de 0.8mg/dL, cuja *causa mortis* foi um tumor cerebral: astrocitoma), o tempo de isquemia foi de 12h56min e os *mismatches* 1:1:1. A indução imunossupressora foi feita com basiliximabe e a manutenção com micofenolato, tacrolimo e prednisona. Desde o pós operatório imediato do transplante renal, o paciente manteve-se muito hipertenso, com necessidade de altas doses de nitroprussiato de sódio. Realizado Doppler de artérias renais (22/06/2012) que evidenciou estenose de artéria renal do enxerto maior que 70%, e posteriormente realizado reanastomose de artéria renal, sem intercorrências. Nesta ocasião foi realizado biópsia renal, que evidenciou apenas necrose tubular aguda (Figura 4). Com a correção da estenose (constatada inclusive por novo Doppler de artérias renais no dia 29/06/2012), o paciente apresentou melhora do controle pressórico. Recebeu alta no 12º dia pós transplante renal, com função retardada do enxerto (FRE).

Permaneceu em diálise até o 17º dia pós transplante renal e posteriormente apresentou funcionamento do enxerto renal. Realizado nova biópsia renal no 51º dia pós transplante, pois apesar de bom débito urinário, o paciente mantinha creatinina sérica entre 2,4 e 2,9mg/dL, cujo histopatológico estava compatível com a normalidade (Figura 5). O paciente manteve-se em seguimento no ambulatório de Transplante do HUCAM, mantendo creatinina sérica basal de 2mg/dL.

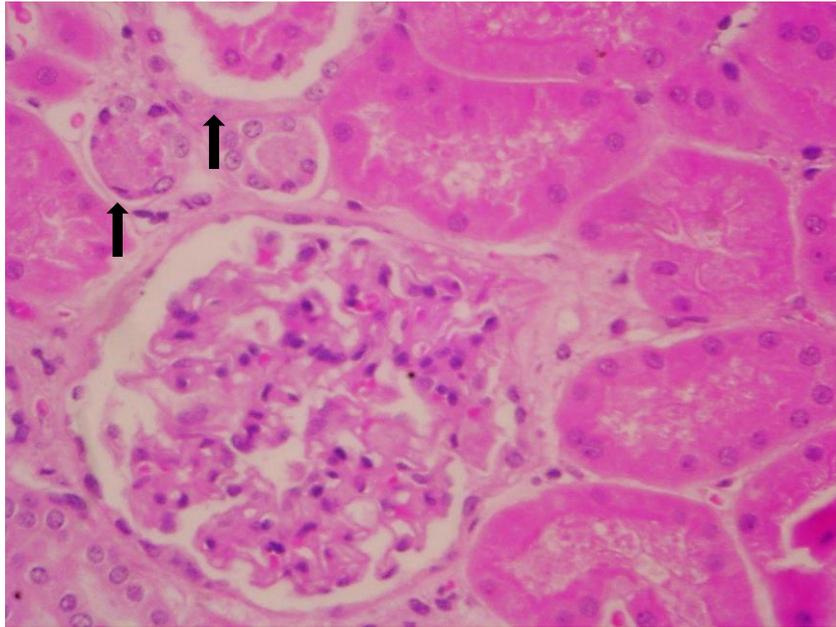


Figura 4 – Rim transplantado – 5º. Dia pós Tx: Glomérulo normal e necrose tubular aguda (seta). Método H&E; 400x. (Cedido pelo Serviço de Anatomia Patológica do HUCAM)

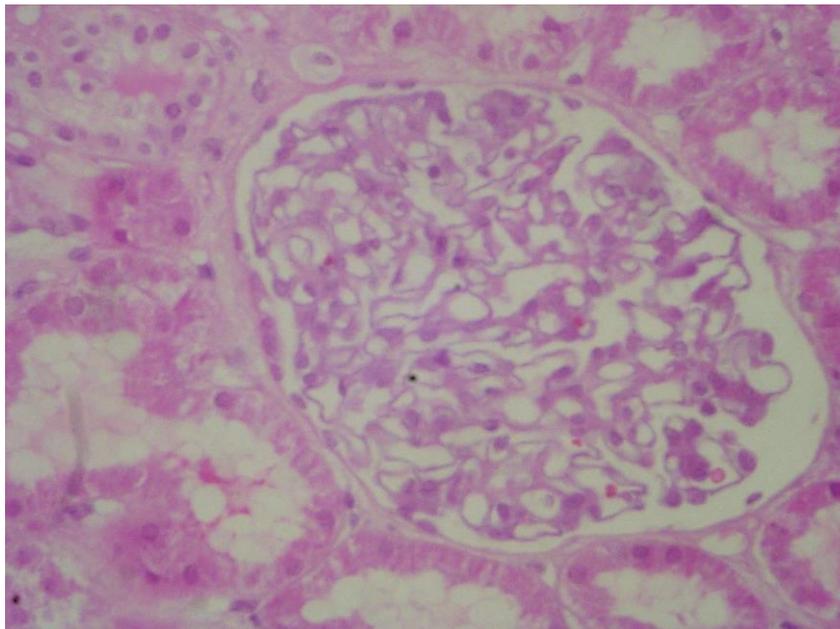


Figura 5 – Rim transplantado: 51º. PO Tx renal: Glomérulo normal. H&E 400x. (Cedido pelo Serviço de Anatomia Patológica do HUCAM).

Após 01 ano e 02 meses do transplante renal (28/08/2013), o paciente apresentou piora dos controles pressóricos e queixa de cefaléia e visão turva. EAS evidenciava 6 a 8 hemácias, com morfologia normal. Proteinúria 24h 3,55g/24h, FAN negativo, C3 e C4 normais, sorologias para vírus B, C e HIV negativas. Fundoscopia com alterações pigmentares na retina. Indicado internação para controle pressórico e realização de nova biópsia renal. Devido a resultado de urocultura com *E. Coli* multiresistente, foi realizado ertapenem por 14 dias e posteriormente biópsia renal, que evidenciou à MO lesão compatível com glomerulonefrite membranoproliferativa, imunofluorescência negativa e microscopia eletrônica com depósitos densos na MBG (Figuras 6, 7 e 8).

Devido a indisponibilidade de exames laboratoriais específicos (fator nefrítico de C3, fator H), o paciente foi encaminhado para plasmáfereze com reposição de plasma. Na segunda sessão da plasmáfereze, o paciente apresentou reação anafilática, sendo contra-indicado o procedimento.

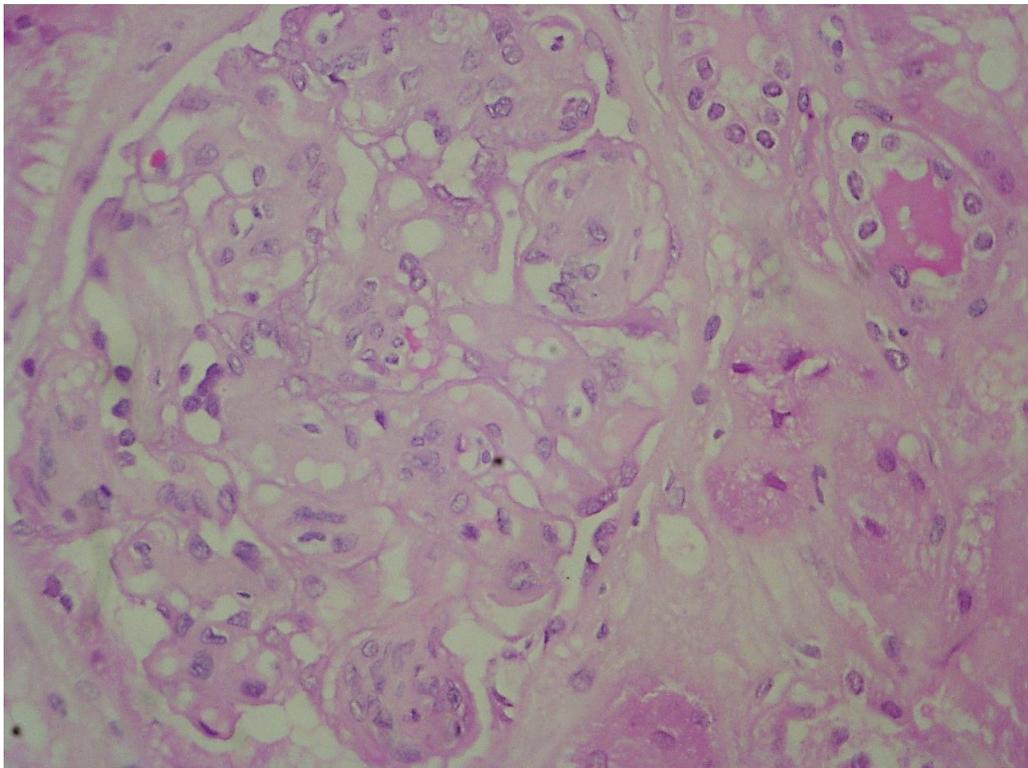


Figura 6 – Rim transplantado: Glomérulo exibindo proliferação mesangial e espessamento da membrana basal do capilar glomerular. Método H&E; 400x. (Cedido pelo Serviço de Anatomia Patológica do HUCAM)

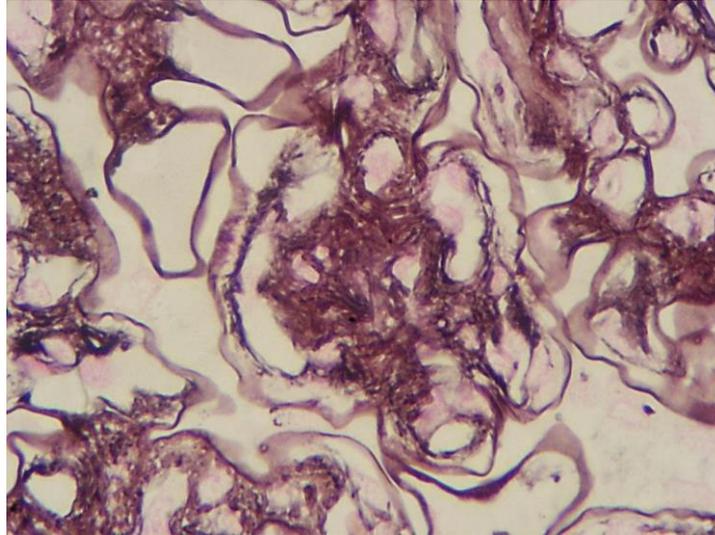


Figura 7 – Rim transplantado: Alças capilares exibindo duplicação da membrana basal glomerular. Método PAMS; 1000x. (Cedido pelo Serviço de Anatomia Patológica do HUCAM)

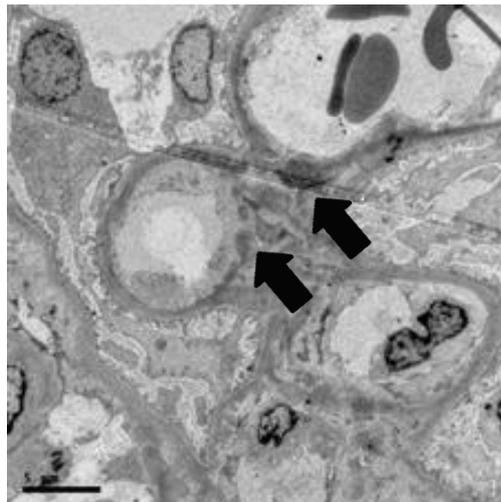


Figura 8 – Rim transplantado: Alças capilares exibindo depósitos eletrôn-densos na região da lâmina densa e em espaço sub-entotelial(setas). Microscopia eletrônica. (Cedido pela Prof.Dra. Denise Maria Avancini Costa Malheiros)

Atualmente o paciente apresenta função renal estável (creatinina 2.4mg/dL), com proteinúria de 2,81g/24 e melhora do controle pressórico, em uso de medidas gerais.

5 – REVISÃO DE LITERATURA

A Glomerulonefrite Membranoproliferativa (GNMP), também chamada Mesangiocapilar é uma doença glomerular, responsável por cerca de 7-10% de todos os casos de glomerulopatias e pode levar a doença renal crônica estágio terminal (DRCT)^{2,3}. Na sua forma idiopática, apresenta mais comumente na infância, mas pode ocorrer em qualquer idade.

A GNMP é tradicionalmente classificada por microscopia eletrônica (ME) em primária ou idiopática (que pode ser do tipo I, II ou III) e secundária. A GNMP tipo I é a forma mais comum, caracterizada por depósitos subendoteliais. A GNMP tipo III possui depósitos subendoteliais e subepiteliais. A GNMP secundária foi descrita por Renke e é mais frequentemente devido a hepatite C e a outras infecções³.

A GNMP tipo II caracteriza-se por depósitos densos na membrana basal glomerular (MBG) e por isso também é conhecida como Doença de Depósito Denso (DDD), sendo responsável por menos de 20% de todos os casos de GNMP em crianças e apenas uma percentagem fracional em adultos^{4,13}. Descrita em 1962 pelo patologista renal Berger e o microscopista Galle, ela afeta aproximadamente 2-3 pessoas por milhão^{7,10,11,14}. Evolui para DRCT dentro de 10 anos em 50% dos pacientes afetados e com frequência se repete após o transplante renal. Acomete principalmente crianças e adultos jovens, não havendo predileção por sexo^{4,11,18}.

Na DDD ocorre ativação excessiva da via alternativa do complemento, resultando na deposição de vários componentes deste na MBG por mecanismos ainda não totalmente estabelecidos. Os efeitos citolíticos do Complexo de ataque a membrana (C5b-9) e quimiotaxia dos leucócitos provavelmente estão envolvidos³.

A via alternativa do complemento normalmente é autoativada por hidrólise de C3 gerando C3b (C3 ativado), que leva a formação da C3 convertase (C3bBb), por ligação do fator B e properdina. A C3 convertase, amplifica a cascata por clivagem enzimática de C3 e gera a C5 convertase (C3bBbC3b). A C5 convertase cliva C5 a C5a, que é um potente quimioatraente para a montagem do C5b-9^{1,3,4}.

O fator H é uma proteína sérica que regula a atividade da via alternativa através da inibição da C3 e C5 convertase. O fator H também combina com outro regulador, o fator I, e inativa rapidamente o C3b^{1,3,4}.

Em pacientes com DDD, a atividade da C3 convertase está aumentada por um ou ambos dos seguintes mecanismos (Figura 9):

- Geração de um auto-anticorpo, chamado Fator nefrítico de C3 (NefC3), que estabiliza a C3 convertase, que é normalmente lábil, impedindo sua regulação fisiológica. O NefC3 é encontrado em 80% dos pacientes com DDD^{1,3,4,19}.
- Perda da atividade funcional do fator H, devido a mutações ou defeitos adquiridos. O fator H normalmente inibe a C3 convertase e C3 ativado (C3b)^{1,3,4,19}.

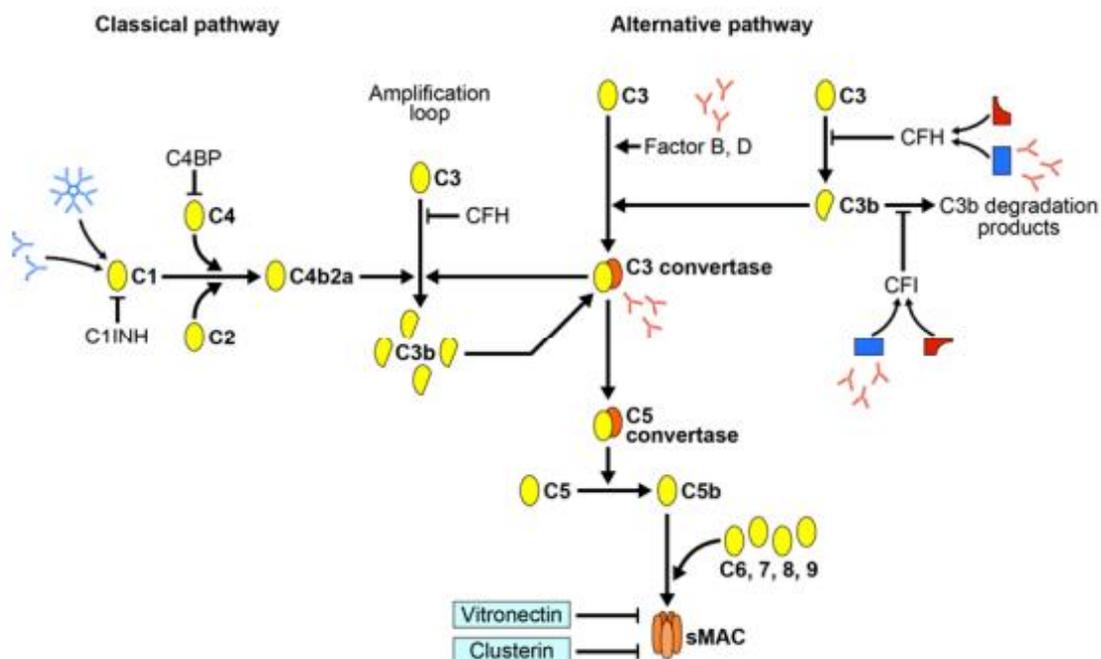


Figura 9 – Desregulação da via alternativa do complemento. A desregulação da via alternativa ocorre devido a mutações (caixa quebrada vermelha) e/ou anticorpos (rosa) contra proteínas reguladoras do complemento. As caixas azuis mostram proteínas reguladoras sem mutações. Anticorpos ou NefC3 (rosa) são mostrados contra o fator H, fator I, fator B e C3 convertase. Vitronectina e clusterin são reguladores do Complexo terminal de ataque a membrana. (SETHI. N Eng J Med, Vol 366, 2012, Supplementary Appendix)

Em mais de 50% dos pacientes com DDD, o NefC3 persiste ao longo do curso da doença. Ele está quase sempre associado com evidência clínica de ativação do complemento, tais como redução do CH50 e C3. No entanto, a relação entre NefC3, níveis de C3 e prognóstico não estão claros⁴.

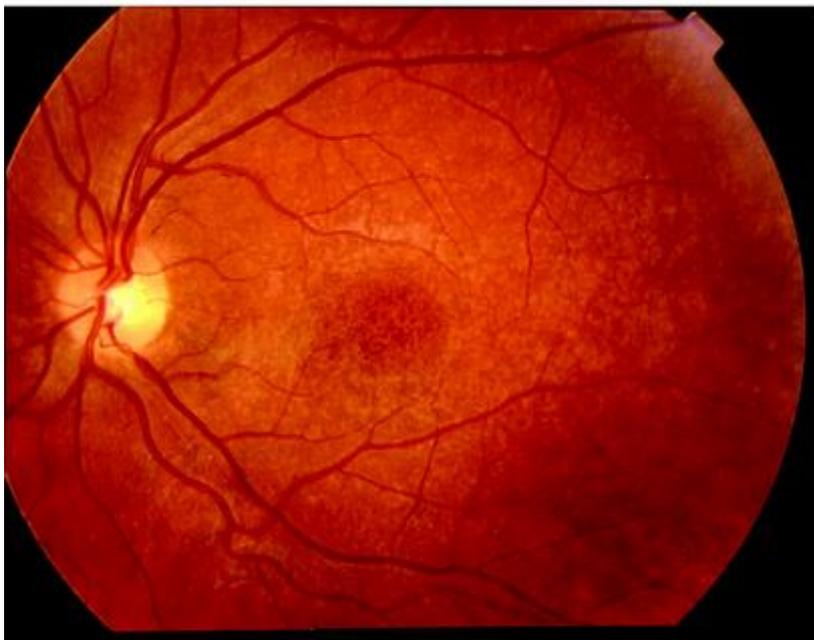
Todos os pacientes com DDD tem proteinúria e/ou hematuria. O grau de proteinúria é variável, podendo alcançar níveis nefróticos. Metade tem hipertensão arterial^{1,18}.

A maioria dos pacientes com GNMP II tem baixos níveis de C3 sérico. Essa redução dos níveis séricos de C3 pode ser menos comumente observada em adultos. Em uma série que incluiu 32 casos de DDD, 41% dos 18 adultos, apresentavam baixos níveis de C3 em comparação com 100% das 14 crianças¹⁷.

Os níveis séricos dos componentes da via clássica, C1, C2 e C4, geralmente são normais, embora uma minoria de pacientes tenham C4 baixo em algum momento no curso da doença.

Muitos pacientes com DDD desenvolvem drusas na membrana da retina, que são depósitos branco-amarelados que se encontram dentro da membrana ocular de Bruch, abaixo de epitélio pigmentar da retina. Em contraste com as drusas características da degeneração macular relacionada a idade (DMRI), os depósitos associadas a DDD desenvolvem numa idade muito mais jovem e raramente leva a perda da visão. Inicialmente tem pouco impacto na acuidade visual, no entanto, posteriormente os testes da função retiniana podem se tornar anormais. O risco a longo prazo para problemas visuais, tais como formação neovascular retiniana, descolamento macular e retinopatia serosa central é de aproximadamente dez por cento. Não há correlação entre a gravidade da doença renal e ocular. O exame oftalmológico no momento do diagnóstico incluindo mapeamento de retina e avaliações periódicas devem fazer parte do tratamento do paciente^{1,4,7,18} (Figura 10).

(A) MPGN Type II



(B) Normal

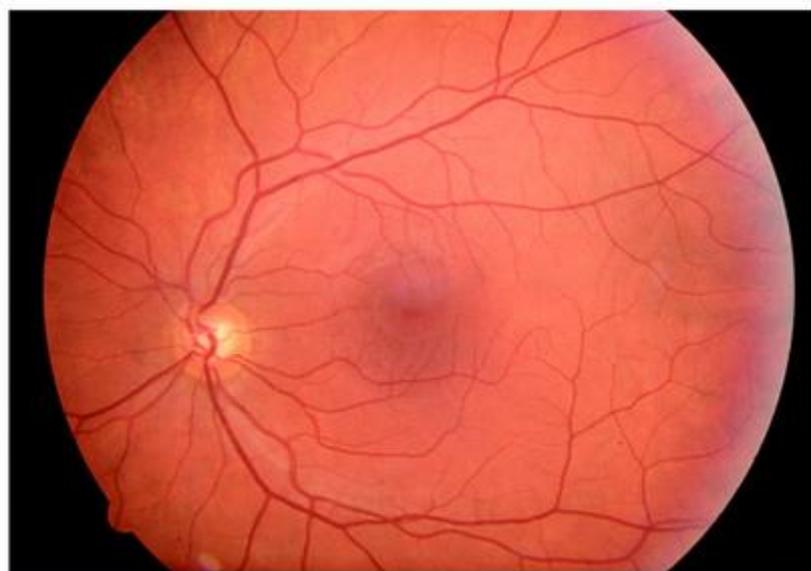


Figura 10 - Fundoscopia de alterações na retina associadas a DDD (A), em comparação com uma retina normal (B). (APPEL. J Am Soc Nephrol, Vol.16, 2005, p.)

Os pacientes com DDD também podem apresentar Lipodistrofia Parcial Adquirida (LPA), também chamada de síndrome de Barraquer-Simons (ou Dunnigan-Koeberling). É caracterizada por perda de gordura subcutânea na metade superior do corpo e geralmente precede o aparecimento da doença renal em vários anos. Misra et al. relataram que cerca de 83% dos pacientes com LPA tem baixos níveis de C3 e NefC3 policlonal. Além disso, 20% dos pacientes com LPA desenvolvem

GNMP em uma média de aproximadamente 08 anos após a lipodistrofia. A ligação entre LPA e DDD parece estar relacionada com os efeitos de desregulação da via alternativa do complemento. A deposição de componentes ativados do complemento no tecido adiposo resulta na destruição de adipócitos nas áreas com alto conteúdo de fator D (adipsinas), que é uma proteína sérica importante na via alternativa de ativação do complemento ^{1,4,5,7,18}.

Em geral, no diagnóstico de qualquer tipo de glomerulonefrite (presença de proteinúria, hematúria, piora da função renal e sedimento urinário ativo) idealmente deve-se realizar o estudo inicial da via alternativa do complemento. Esta avaliação deve incluir a medida dos níveis séricos do complemento e do complexo de ataque a membrana, um ensaio funcional da via alternativa (AH50), seguido de análise genética para mutações e variantes alélicas de fatores do complemento (Fator H), incluindo testes para detecção de NefC3, já que a terapêutica depende do processo fisiopatológico envolvido¹³.

O diagnóstico de certeza é realizado por biópsia renal, sendo necessária a realização de microscopia eletrônica. O termo “Glomerulonefrite Membranoproliferativa” é uma referência histológica para o espessamento das paredes dos capilares, intensa hiper celularidade glomerular e expansão da matriz mesangial, que são geralmente vistas a microscopia óptica (MO), porém podem não estar presentes. São os depósitos intramembranosos densos na membrana MBG vistos a ME, característicos e patognomônicos de DDD (Figuras 11A e 11B).

Assim, não há achados a MO característicos de DDD. O padrão de GNMP “clássico” ocorre em menos de 25% das biópsias. Leve hiper celularidade mesangial é o padrão mais comum (aproximadamente 45%)^{13,10}.

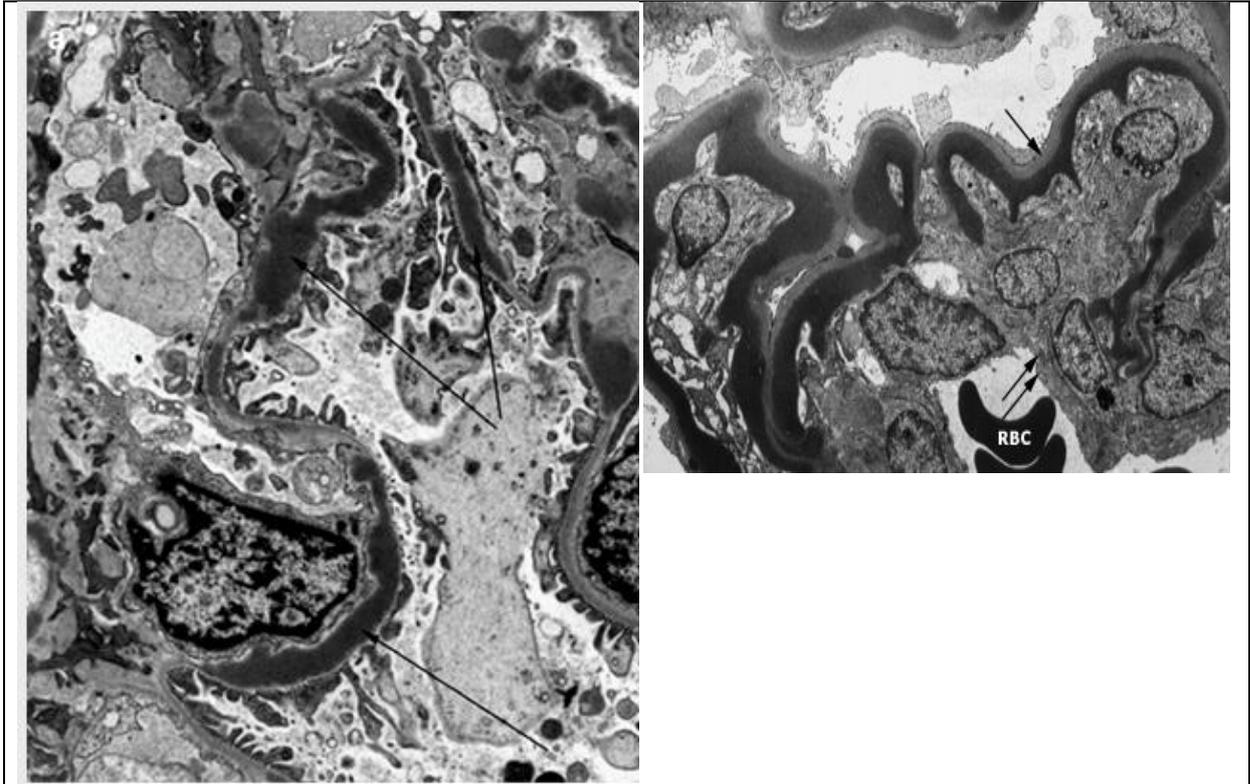


Figura 11A – Microscopia eletrônica na DDD. Aumento 4000. Depósitos eletrôn densos na MBG em destaque pelas setas. (WALKER. Modern pathology, Vol.20, 2007, p.)

Figura 11B – Microscopia eletrônica na DDD - Seta única mostrando material denso, com aparência de fita sbendotelial e intramembranoso. Seta dupla mostrando estreitamento do lúmem dos capilares devido a proliferação de células. (KOPEL. UpToDate, 2013)

A microscopia de imunofluorescência quase sempre mostra depósitos de C3 ao longo da MBG, nos túbulos e na cápsula de Bowman. Depósitos de imunoglobulina são tipicamente ausentes, o que indica que DDD não é uma doença do complexo imunitário¹.

A ME revela material eletrôn-denso dentro da membrana glomerular, que substitui e amplia a lâmina densa. Este material também pode ser encontrado no mesângio, áreas paramesangiais, membranas basais dos túbulos renais e cápsula de Bowman^{1,4,14}.

Em um estudo realizado no Egito, foram revisados os aspectos clínicos e patológicos de todos os casos de DDD diagnosticados na Unit of Ain Shams

University (ASUSH) entre janeiro de 1983 e dezembro de 2011. De um total de 3.283 biópsias renais, 33 (1%) foram diagnosticadas com DDD (10 crianças e 23 adultos). A síndrome nefrótica foi a apresentação clínica predominante de DDD (51,5%), e foi mais comum em crianças do que em adultos (80% vs 43%, $p = 0,03$). Espessamento da parede capilar foi observada em todos os casos (100%). Crescentes foram mais comumente vistas em crianças do que os adultos (70% vs 21,7%, $p = 0,008$), enquanto a fibrose intersticial foi mais frequente em adultos (78,3% vs 40%, $p = 0,03$). A apresentação histológica mais comum visto sob MO foi membranoproliferativa (27,3%), seguido por crescêntica e membranosa (ambas com 21,2%), proliferativa difusa (18,2%), proliferativa lobular (6,1%) e proliferativa mesangial (6,1%). A imunohistoquímica estava disponível para 25 casos e mostrou coloração linear intensa para C3 ao longo das paredes capilares. A ME revelou espessamento e depósitos intramembranosos na MBG e na membrana basal tubular em todos os casos (100%)⁶.

O tratamento de pacientes com DDD envolve medidas gerais e específicas. Entre as medidas gerais tem-se inibição do sistema renina-angiotensina e uso de hipolipemiantes que são medidas comprovadamente benéficas para redução da taxa de progressão de outras doenças renais crônicas. Não há estudos específicos para DDD^{1,13}. Entre as medidas específicas tem-se o uso de plasmaférese com reposição de plasma fresco congelado ou albumina, infusão de plasma fresco congelado, uso de imunossupressores e novas terapias anticomplemento.

Por se tratar de doença rara, não há muitos ensaios para orientar as intervenções específicas. As recomendações atuais são baseadas nos mecanismos fisiopatológicos da doença e alguns poucos relatos de casos¹.

Os pacientes portadores de doença clinicamente ativa (creatinina e proteinúria ascendente), e que foram identificadas mutações genéticas no fator H, devem ser tratados com plasmaférese com plasma fresco congelado (PFC) ou infusões de PFC, para substituir o fator ausente ou mutante (10-15 ml/kg a cada 2 semanas por 6-12 semanas, e depois semanalmente indefinidamente – enquanto os pacientes continuam a responder)^{1,13}.

Os pacientes que possuem NefC3, com níveis normais do fator H, devem ser submetidos a troca de plasma com albumina, inicialmente duas vezes por semana, até que a atividade do NefC3 seja reduzida em cinquenta por cento e haja estabilização da função renal, quando a plasmaférese deve ser reduzida para semanalmente ou quinzenalmente, dependendo do nível sérico do NefC3 e atividade da doença¹. Esse procedimento parece estabilizar a progressão da doença em alguns pacientes com NefC3 circulante, provavelmente por meio da remoção de autoanticorpos patógenos. A frequência e duração do tratamento ainda não foram definidos. Em um relato de caso, houve sucesso do tratamento com plasmaférese realizada duas vezes por semana por dezenove semanas, seguido de plasmférese semanal¹.

Kurtz Ka, descreveu o uso de plasmaférese em uma paciente de 15 anos que apresentava DDD recorrente. Após 73 procedimentos de plasmaférese e mais de 63 semanas, a creatinina manteve-se estável e houve melhora no clearance de creatinina. A biópsia do rim transplantado desmonstrou DDD persistente, mas sem desenvolvimento de atrofia tubular. Durante o curso da terapia, a atividade sérica do NefC3 diminuiu, além disso o NefC3 foi detectado no plasma removido. Por conta da morbidade das repetidas áfereses, o tratamento foi interrompido e seguiu-se a perda do enxerto^{4,22}.

Terapias imunossupressoras para DDD ainda não foram estudadas em número significativo de pacientes. No entanto, pulsoterapia com corticóide deve ser utilizada para os pacientes que se apresentem com glomerulonefrite rapidamente progressiva, na tentativa de suprimir ou reverter a resposta inflamatória¹.

Existem outros tratamento específicos, Rituximabe e Eculizumabe, que foram sugeridos com base no entendimento da fisiopatologia da DDD. Essas terapias podem ser consideradas para pacientes que não respondem a infusão ou troca de plasma, ou para aqueles pacientes que possuem diagnóstico de DDD, porém nenhuma anormalidade no fator H ou NefC3.

Não existem dados sobre o uso de terapia antilinfocitária para diminuir produção NefC3. No entanto, com base nos mecanismos da doença, especula-se que o Rituximabe possa ser benéfico em pacientes com hipocomplementemia, positivos para NefC3, no intuito de esgotar os clones produtores deste autoanticorpo^{1,13}.

Em modelos animais, a ativação desordenada de C5 contribui substancialmente para lesões renais. Tais estudos fornecem a base racional para o uso do Eculizumabe como terapia para DDD. Trata-se de um anticorpo monoclonal humanizado que se liga com alta afinidade ao C5, impedindo sua clivagem e a formação do complexo de ataque a membrana (C5b-9). Assim, o Eculizumabe pode ser benéfico no tratamento dessa doença^{1,20}.

Vivarelli et al. relataram um caso de um paciente de 17 anos com diagnóstico de DDD que apresentou melhora da proteinúria, hematúria e redução da proliferação mesangial após uso do Eculizumabe. Evoluiu com recidiva após o tratamento ser interrompido, sendo o tratamento retomado 06 meses mais tarde⁸.

Daina, relatou um caso de uma paciente que apresentou síndrome nefrótica aos 11 anos e biópsia renal compatível com glomerulonefrite membranoproliferativa. Recebeu corticóide por 05 anos e mantinha proteinúria nefrótica. Realizou uma segunda biópsia e recebeu o diagnóstico de DDD. Como apresentava elevados níveis de NefC3, recebeu Rituximabe com o intuito de esgotar os clones de células B produtoras do NefC3. Após 05 meses, a atividade do NefC3 diminuiu para 11% (normal <10%), porém a paciente mantinha proteinúria nefrótica. Foi evidenciado em exames laboratoriais, que a paciente tinha baixo nível sérico de C5 e alto nível do complexo terminal do complemento (C5b-9). Foi então administrado o Eculizumabe e, após 48 semanas de tratamento, a proteinúria reduziu para a faixa não nefrótica e os níveis de C5b-9 normalizaram-se⁹ (Figura 12).

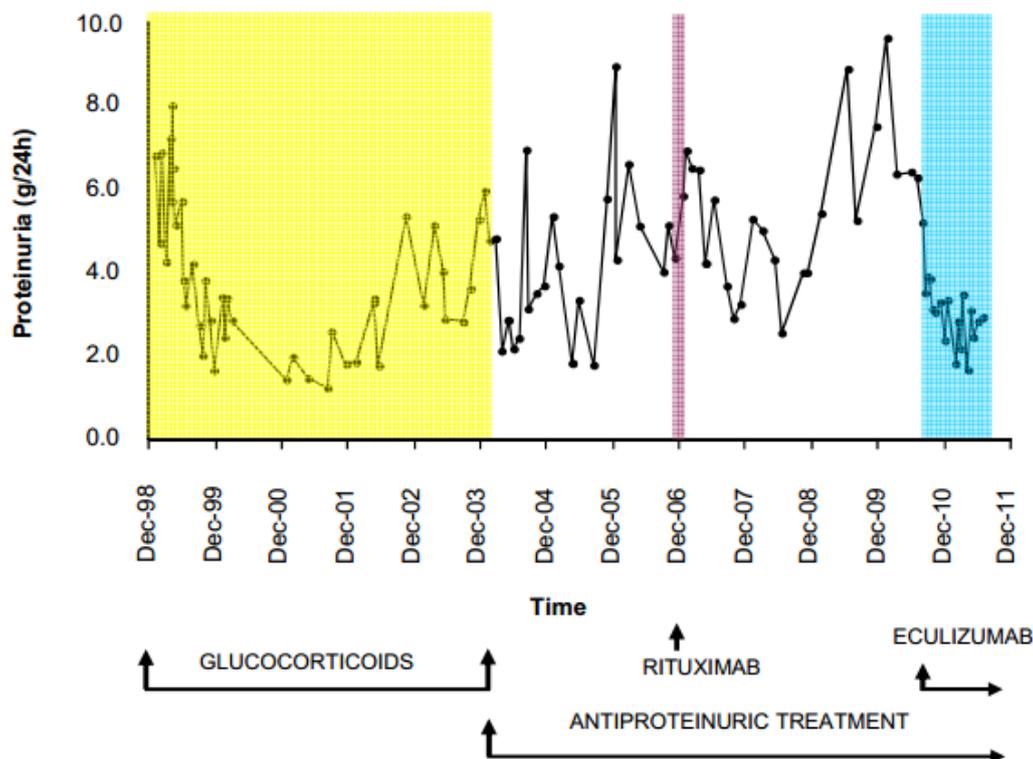


Figura 12 – Curso da proteinúria em uma paciente com DDD, de acordo com terapia instituída. (DAINA. N Eng J Med , Vol. 366, 2012, Supplementary Appendix)

O transplante renal é uma opção para pacientes com DDD. No entanto, a recorrência histológica de DDD após o transplante renal que foi relatado pela primeira vez por Galle et al em 1971, é comum⁷.

O impacto da DDD após o transplante é difícil de se avaliar, já que grande parte da literatura é baseada em relatos de casos e pequenas séries de casos. Sabe-se que a sobrevida do enxerto parece ser significativamente diminuída para estes receptores, devido à alta taxa de recorrência da doença no rim transplantado²⁰.

Na maior série de casos de transplante renal em paciente com DDD, foram analisados retrospectivamente 75 pacientes. A sobrevida do enxerto em 05 anos foi de aproximadamente 50%. A perda do enxerto renal ocorreu tipicamente dentro de 02 anos e 06 meses após o transplante. Os enxertos de doadores vivos relacionados tiveram melhor sobrevida quando comparados aos de doadores falecidos^{7,11,13}. O principal sinal de recorrência de DDD após o transplante renal, é o aparecimento de proteinúria não nefrótica¹¹.

As intervenções terapêuticas carecem de avaliações mais sólidas quanto a melhora na sobrevida do enxerto, já que trata-se de doença rara com poucos estudos a longo prazo^{11,13}.

O prognóstico renal da DDD geralmente é ruim e as remissões espontâneas são incomuns⁴. Por se tratar de uma doença que acomete crianças e adultos jovens, há muitos candidatos para transplante renal, porém a recidiva é muito comum, e a sobrevida do enxerto é curta. Assim, todos os pacientes que recebem o diagnóstico de DDD devem ser submetidos a uma série de testes, incluindo a revisão da biópsia renal, marcadores séricos de atividade complementar, a triagem para C3NeF e teste genético do fator H, para guiar a terapêutica. Os tratamentos e os resultados devem ser seguidos, monitorando os índices de função renal e os níveis séricos de atividade do complemento¹³. Sendo a progressão para doença renal crônica terminal (DRCT) e recorrência após o transplante comum nesses pacientes, as terapias que visam os mecanismos subjacentes da doença são urgentemente necessárias⁷.

6 – DISCUSSÃO SOBRE O CASO

O relato do caso descreve um paciente de 32 anos, que era previamente hígido, com início do quadro com anasarca, hipertensão e insuficiência renal, com apresentação de EAS proliferativo e proteinúria nefrótica. Trata-se de uma síndrome nefrótica, com componente nefrítico e características de glomerulonefrite rapidamente progressiva. Estes dados corroboram com a principal apresentação clínica da DDD que é a síndrome nefrótica.

A maioria dos pacientes com DDD tem baixos níveis de C3 sérico. Porém, essa redução dos níveis séricos de C3 pode ser menos comumente observada em adultos (como observado no caso relatado). Em uma série que incluiu 32 casos de DDD, 41% dos 18 adultos, apresentavam baixos níveis de C3. Estes resultados sugerem que a fisiopatologia da DDD em adultos pode não envolver os mesmos níveis de ativação sustentada da via alternativa do complemento que tenham sido reconhecidos em crianças, possivelmente refletindo diferentes mecanismos patogênicos¹⁷.

O paciente evoluiu rapidamente com necessidade de suporte dialítico, sendo evidenciado crescentes na biópsia dos rins nativos, podendo tratar se provavelmente de Glomerulonefrite rapidamente progressiva. A certeza deste diagnóstico ficou prejudicada pela amostra inadequada da biópsia renal (3 glomérulos) para a MO e pela não realização de ME inicialmente. Em um estudo realizado no Egito, retrospectivo, de 33 pacientes com diagnóstico de DDD, a síndrome nefrótica foi a apresentação clínica predominante. O padrão histológico mais comum visto sob microscopia óptica foi membranoproliferativa (27,3%), seguido por crescêntica (21,2%). A imunohistoquímica estava disponível para 25 casos e mostrou coloração linear intensa para C3 ao longo das paredes capilares. A ME revelou espessamento e depósitos intramembranosos na MBG e na membrana basal tubular em todos os casos (100%)⁶.

Apesar de terapia com metilprednisolona e ciclofosfamida (10 ciclos no total), paciente manteve-se em hemodiálise por 01 ano e 02 meses, sem melhora na função renal.

Realizou transplante renal, doador falecido, tendo seu pós operatório complicado por estenose de artéria renal. Submetido a cirurgia de correção no 5º dia pós operatório. Manteve se em HD (FRE) até o 17º dia após o transplante renal, quando apresentou funcionamento do enxerto.

No 51º dia após o transplante renal, o paciente foi submetido a nova biópsia renal, pois apesar de bom débito urinário, apresentava creatinina sérica entre 2.4-2.9mg/dL, cujo histopatológico foi compatível com a normalidade.

Manteve creatinina basal em torno de 2,0 mg/dL.

Após 01 ano e 02 meses do transplante renal, o paciente apresentou-se em consulta laboratorial com queixa de cefaléia e turvação visual, ao exame físico foi observada piora dos controles pressóricos, e em exames laboratoriais, constatada piora da função renal e proteinúria.

A fundoscopia evidenciou alterações pigmentares na retina. Sabe-se que os pacientes com DDD podem desenvolver drusas na membrana da retina, que são depósitos branco-amarelados que se encontram dentro da membrana ocular de Bruch, abaixo de epitélio pigmentar da retina. Em contraste com nas drusas características da degeneração macular relacionada a idade (DMRI), na DDD estas desenvolvem-se numa idade muito mais precoce e raramente levam a perda da visão^{1,4}.

Após curso de antibioticoterapia, devido a isolamento de bactéria na urina do paciente, procedido biópsia renal que evidenciou à MO as mesmas características dos rins nativos – padrão clássico membranoproliferativo e a IF mantinha se negativa. Interessante destacar que houve uma biopsia renal que mostrou-se normal no pós transplante, deixando claro que houve recidiva da doença de base (ate então

não totalmente caracterizada). Realizou então a análise de ME que confirmou o diagnóstico de DDD.

A DDD é uma forma incomum de glomerulopatia que se caracteriza por alterações patológicas específicas. A distribuição difusa ou segmentar dos depósitos eletrondensos na MBG é patognomônico desta condição. Lesões densas também podem estar presentes no interior do mesângio, membrana basal tubular e a membrana basal da cápsula de Bowman. Geralmente, a microscopia de Imunofluorescência demonstra deposição de C3 na parede capilar glomerular, resultando na aparência clássica de “trilho de trem”. Há várias apresentações a MO, sendo que o padrão clássico de Membranoproliferativa corresponde a apenas 25%. No paciente relatado, apesar da presença da lesão patognomônica de DDD à ME e apresentação clássica de membranoproliferativa a MO, sua imunofluorescência era negativa.

Na maior série de casos de transplante renal em paciente com DDD, foram analisados retrospectivamente 75 pacientes. A sobrevida do enxerto em 05 anos foi de aproximadamente 50%. A perda do enxerto renal ocorreu tipicamente dentro de 02 anos e 06 meses após o transplante e os enxertos de doadores vivos relacionados tiveram melhor sobrevida quando comparados aos de doadores falecidos^{7,11,13}. O paciente do caso clínico apresentou recidiva após 01 ano e 02 meses do transplante renal, com doador falecido.

Devido a indisponibilidade de testes específicos, como dosagem de NefC3 e fator H, optado por terapia com plasmaférese e reposição de PFC, já que a reposição com albumina não seria terapêutica caso o paciente apresentasse deficiência ou anormalidade do Fator H . Na segunda sessão, o paciente apresentou reação alérgica, sendo contra-indicado o procedimento.

Atualmente o paciente apresenta função renal estável (creatinina 2.4 mg/dL), proteinúria 2,81 g/24h, e mantém acompanhamento no ambulatório de Transplante renal do HUCAM e está em uso de medidas gerais antiproteinúricas.

7 – CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Doença de Depósito Denso é uma glomerulopatia rara causada por estimulação exacerbada da via alternativa do complemento. O impacto de DDD após o transplante é de difícil avaliação, já que grande parte da literatura é baseada em relatos e pequenas séries de casos, mas a sobrevida do enxerto parece ser significativamente diminuída para estes receptores, devido à alta taxa de recorrência da doença no rim transplantado. Até o momento não há nenhuma intervenção terapêutica consistentemente eficaz para DDD. Os tratamentos realizados com base na fisiopatologia da doença, tem tido resultados encorajadores.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. KOPEL, Tal; SALANTE, David J. **Dense deposit disease (membranoproliferative glomerulonephritis type II)**. UpToDate, 2013. Disponível em: <http://www.uptodate.com/online>. Acesso em: 01/12/2013.
2. BRENNAN, Daniel C. **Membranoproliferative glomerulonephritis: Recurrence after transplantation**. UpToDate, 2013. Disponível em: <http://www.uptodate.com/online>. Acesso em: 01/12/2013.
3. SETHI, Sanjeev; FERVENZA, Fernando C. **Membranoproliferative Glomerulonephritis – A New look at an Old Entity**. N Eng J Med, Vol 366, pp.1119-31, 2012.
4. APPEL, Gerald B et al. **Membranoproliferative Glomerulonephritis Type II (Dense Deposit Disease): An Update**. J Am Soc Nephrol, Vol.16, pp.1392-1404, 2005.
5. MISRA, A.; PEETHAMBARAM, A.; GARG A. **Clinical features and metabolic and autoimmune derangements in acquired partial lipodystrophy: report of 35 cases and review of the literature**. Medicine (Baltimore), Vol. 83 (1), pp.18-34, 2004.
6. SEIF, Elham Ibrahim et al. **Dense Deposit Disease. A 29-Years Electron Microscopy Experience**. Arab Journal of Nephrology and Transplantation, Vol. 6(3) , pp.153-60, 2013.
7. BARBOUR, Thomas D.; PICKERING, Matthew C.; COOK, Terence H. **Dense Deposit Disease and C3 Glomerulopathy**. Seminars in Nephrology, Vol.33, pp.493-507, 2013.
8. VIVARELLI, Marina. **Eculizumab for the Treatment of Dense-Deposit Disease**. N Eng J Med, Vol. 366, pp.1163-5, 2012.
9. DAINA, Erica; NORIS, Marina. **Eculizumab in a Patient with Dense-Deposit Disease**. N Eng J Med , Vol. 366,pp.1161-3, 2012.
10. WALKER, Patrick D et al. **Dense deposit disease is not a membranoproliferative glomerulonephritis**. Modern pathology, Vol.20, pp.605-616, 2007.
11. BRAUN, Michael C et al. **Recurrence of Membranoproliferative Glomerulonephritis Type II in Renal Allografts: The North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study Experience**. J Am Soc Nephrol, Vol.16, pp.2225-33, 2005.

12. HAWFIELD, Amret et al. **Alternative Pathway Dysfunction Kidney Disease: A Case Report and Review of Dense Deposit Disease and C3 Glomerulopathy.** Am J Kidney Dis., Vol.61(5), pp.828-31, 2013.
13. SMITH, Richard J. H. **New Approaches to the Treatment of Dense Deposit Disease.** J Am Soc Nephrol, Vol.18, pp.2447-56, 2007.
14. PARK, Se Jin et al. **Dense Deposit Disease in Korean Children: A Multicenter Clinicopathologic Study.** J Korean Med Sci, Vol.27, pp.1215-21, 2012.
15. MAHAJAN, Vidush et al. **Dense Deposit Disease: A rare cause of Steroid Resistant Nephrotic Syndrome.** Indian J Pediatr, Vol. 13, pp. 1119-3, 2013.
16. STRALEN, Karlijn J. Van et al. **Impact of graft loss among kidney diseases with a high risk of post-transplant recurrence in the pediatric population.** Nephrol Dial transplant, Vol.28, pp.1031-38, 2013.
17. NASR, Samih H et al. **Dense Deposit Disease: Clinicopathologic Study of 32 Pediatric and Adults Patients.** Clin J Am Soc Nephrol, Vol. 4, pp. 22-32, 2009.
18. SMITH, Richard J. H.; HARRIS, Claire L.; PICKERING, Matthew C. **Dense Deposit Disease.** Molecular Immunology, Vol. 48, pp. 1604-10, 2011.
19. ZHANG, Yushou et al. **Causes of Alternative Pathway Dysregulation in Dense Deposit Disease.** Clin J Am Nephrol, Vol. 7, pp. 265-74, 2012.
20. MCCAUGHAN, J. A.; O'ROURKE D. M.; COURTNEY, A.E. **Recurrence Dense Deposit Disease After Renal Transplantation: An Emerging Role for Complementary Therapies.** American Journal of Transplantation, Vol.12, pp. 1046-51, 2012.
21. SERVAIS, Aude et al. **Acquired and genetic complement abnormalities play a critical role in dense deposit disease and other C3 glomerulopathies.** Kidney International, Vol. 82, pp. 454-64, 2012.
22. KURTZ, KA; SCHLUETER AJ. **Management of membranoproliferative glomerulonephritis type II with plasmapheresis.** J Clin Apher, Vol. 17(3), pp.135-7, 2002.