

Insuficiência Renal Rapidamente Progressiva e Hemoptises

A Propósito de Um Caso Clínico

Ana Luísa Faria, Maria do Rosário Couto, Ricardo Carvalho, Rui Castanheira

Serviço de Medicina Interna B e Unidade de Cuidados Intermédios de Medicina, Hospital de São João, Porto

O síndrome reno-pulmonar refere-se à associação de hemorragia alveolar com glomerulonefrite. Este síndrome não é uma entidade nosológica única, sendo causado por uma variedade de condições: vasculites sistémicas de pequenos vasos associadas a auto-anticorpos dirigidos contra lisossomas dos neutrófilos (ANCA - *AntiNeutrophil Cytoplasmic Antibody*), que incluem a Poliangeíte microscópica, a Granulomatose de Wegener e o Síndrome de Churg-Strauss; Síndrome de Goodpasture (com anticorpos anti-membrana basal glomerular); Lúpus Eritematoso Sistémico; algumas infecções e certos fármacos.

Relata-se um caso clínico de um doente com insuficiência renal rapidamente progressiva e hemoptises, tendo sido diagnosticado vasculite sistémica de pequenos vasos associado a Mieloperoxidase-ANCA (MPO-ANCA).

Palavras-chave: vasculites; auto-anticorpos contra o citoplasma de neutrófilos - ANCA; poliangeíte microscópica; granulomatose de Wegener.

ARQUIVOS DE MEDICINA, 20(3):67-70

INTRODUÇÃO

As vasculites sistémicas compreendem um grupo heterogéneo de entidades caracterizadas por inflamação e necrose das paredes dos vasos sanguíneos. O marco fundamental na história das vasculites sistémicas ocorreu com Kussmaul e Maier, que descreveram, em 1866, um caso de um doente com alterações vasculares típicas que denominaram «periarterite nodosa».

A nomenclatura e a definição das vasculites têm evoluído à medida que aumenta o seu conhecimento. Actualmente, a classificação mais utilizada é proveniente da Conferência de Consenso de Chapel Hill (1).

CASO CLÍNICO

Trata-se de um homem com 32 anos, sem antecedentes relevantes e sem consumo habitual de fármacos.

Referia astenia, anorexia, emagrecimento, dispneia, tosse com expectoração hemoptóica, diminuição do débito urinário e edemas, com um mês de evolução, e febre, desde há três dias. Sem queixas digestivas, neurológicas, oculares, dores articulares ou alterações cutâneas.

À admissão hospitalar, apresentava-se com mau

estado geral, descorado, com tiragem, polipneia, febre, taquicardia, hipertensão arterial e em oligúria. Na auscultação pulmonar, apresentava crepitações grossas bifásicas dispersas, com prolongamento do tempo expiratório e tinha edemas generalizados. O exame neurológico era normal.

As investigações laboratoriais revelaram anemia (Hb: 7,2 g/dL) normocrómica e normocítica, ligeira leucocitose com neutrofilia, sem eosinofilia, ureia de 185 mg/dL, creatinina de 72,6 mg/L, potássio de 5,7 mEq/L, proteína C reactiva de 136,9 mg/L e velocidade de sedimentação de 100 mm/h. A gasometria arterial mostrava hipóxia grave e acidose metabólica (pH: 7,33; HCO₃⁻: 14,8 mmol/L; pCO₂: 28,7 mmHg; pO₂: 50 mmHg; AnGap: 15,2 mEq/L). O tira-teste urinário revelou proteinúria, o sedimento urinário e urina tipo II apresentavam proteinúria superior a 300 mg/dL, eritrócitos de 55,9/μL, leucócitos de 89, 1/μL, nitritos negativos e cilindros eritrocitários de 1,1/μL e a proteinúria na urina de 24 horas era de 1,24 g/dia.

A radiografia pulmonar apresentava hipotransparências heterogéneas extensas e bilaterais com predomínio nas regiões médias e inferiores de ambos os hemitórax, sugestivas de hemorragia alveolar, sem nódulos ou cavitações (Figura 1). O electrocardiograma e a ecografia renal eram normais.



Fig. 1 - Radiografia torácica à admissão hospitalar.

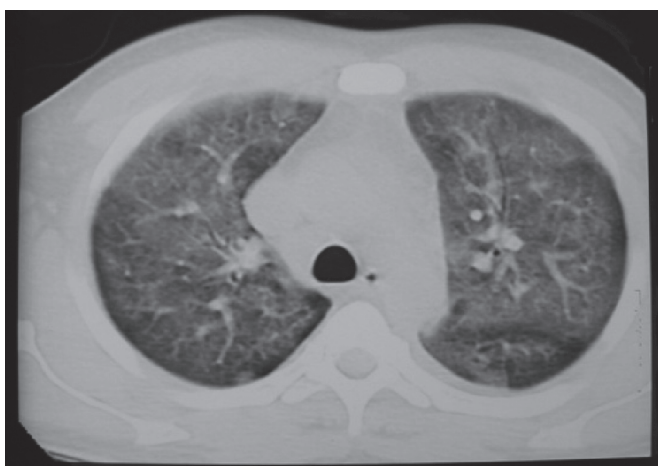


Fig. 2 - TAC torácica.

As hemoculturas para aeróbios e o exame bacteriológico de urina e secreções brônquicas foram negativos.

O estudo imunológico mostrou Anticorpos anti-membrana basal glomerular negativo, MPO-ANCA (contra a mieloperoxidase) elevado: 76 UI/mL (valor normal inferior a 20), PR3-ANCA (contra a proteinase 3) normal, ANA negativos, Atc anti-Ds-DNA normal e complemento normal.

A TAC torácica mostrava padrão em vidro despolido em ambos os campos pulmonares (Figura 2).

À admissão, iniciou sessões de hemodiálise, plasmaférese (9 sessões diárias, solução de reposição: plasma fresco, volume: 6 L) e foi medicado com metilprednisolona 1000 mg/dia, durante 3 dias, seguida de prednisolona oral 90 mg/dia. Efectuou γ -globulina a 1 gr/Kg de peso/dia e.v. durante 2 dias, meropenem 500 mg/dia durante 8 dias, darbepoietina e oxigenioterapia. Ao 4º dia de internamento, após resultado de estudo imunológico, iniciou ciclofosfamida 150 mg/dia p.o. com co-trimoxazol 800+160 mg 3x/semana.

O doente teve uma evolução clínica favorável, sem

febre ou parâmetros analíticos de infecção/inflamação, desde o 3º dia de internamento. Houve normalização dos valores tensionais. A nível respiratório já não apresentava queixas e a gasometria arterial e a radiografia pulmonar eram normais. Manteve insuficiência renal com necessidade de programa regular de Hemodiálise, com uma média do clearance da creatinina e da ureia no intervalo interdialítico de 12,5 mL/min.

Após discussão com os colegas de Nefrologia, concluiu-se não haver indicação para a realização de biópsia renal.

Foi-lhe repetido o estudo imunológico: os anticorpos anti-membrana basal e PR3-ANCA mantiveram-se negativos e MPO-ANCA diminuíram de título.

Foi pedida a TAC dos seios perinasais que mostrou sinais de sinusite do seio maxilar direito. Foi proposta a realização de biópsia dos cornetos nasais, que o doente recusou.

Teve alta com o diagnóstico de vasculite de pequenos vasos associada a ANCA e o tratamento proposto foi: programa regular de Hemodiálise, ciclofosfamida 100 mg/dia, co-trimoxazol 800+160 mg 3x/semana, prednisolona 40+30 mg/dia, carbonato de cálcio e darbepoietina. Foi orientado para a consulta de Transplante renal.

DISCUSSÃO

É um caso de síndrome reno-pulmonar, com insuficiência respiratória grave com hemoptises e insuficiência renal rapidamente progressiva. Pode ser causado por várias condições sendo, as mais frequentes, as vasculites sistémicas de pequenos vasos associadas a auto-anticorpos dirigidos contra os lisossomas dos neutrófilos (ANCA-AntiNeutrophil Cytoplasmic Antibody), o Síndrome de Goodpasture, o Lúpus Eritematoso Sistémico (LES), algumas infecções e certos fármacos.

As vasculites sistémicas de pequenos vasos associadas a ANCA, são doenças auto-imunes raras que, embora possam afectar artérias de médio calibre, envolvem sempre vasos mais pequenos como vénulas, capilares e arteríolas. Incluem a Poliangeíte microscópica (PAM), a Granulomatose de Wegener (GW) e o Síndrome de Churg-Strauss (SCS). O aparecimento de ANCA não faz o diagnóstico, pois estes auto-anticorpos surgem noutras doenças e a sua ausência também não descarta estas vasculites (2). Pensa-se que o título dos ANCA se relaciona com a actividade da doença (3,4).

A PAM manifesta-se como glomerulonefrite necrosante focal com crescentes (90% dos casos) e capilarite pulmonar hemorrágica (30% dos casos), as duas principais causas de mortalidade e morbidade. Sendo uma doença sistémica, pode ocorrer sintomas constitucionais e haver envolvimento, principalmente, cutâneo, digestivo, neurológico e articular. Está fortemente associada a MPO-ANCA, com 67% de sensibilidade e 80% de especificidade e os PR3-ANCA estão presentes em 30% destes casos.

A GW tem atingimento respiratório em 90% dos casos e renal em 80%. As vias aéreas, mais as superiores que as inferiores, são atingidas com lesões granulomatosas e de vasculite necrosante. Embora a PAM e a SCS possam afectar os ouvidos e o aparelho respiratório superior, este envolvimento é característico da GW (4). A lesão renal mais comum é glomerulonefrite necrosante focal com crescentes. Sendo uma doença sistémica, pode ocorrer sintomas constitucionais e haver envolvimento, principalmente, ocular, cutâneo, digestivo, neurológico, articular e cardíaco. Os PR3-ANCA têm 73% de sensibilidade e 95% de especificidade para a GW e os MPO-ANCA estão presentes em 15% destes casos.

Foram excluídos o SCS, devido à ausência de história de asma ou de eosinofilia (4) e o Síndrome de Goodpasture, que também é uma vasculite, porque o anticorpo anti-membrana basal glomerular era negativo.

A hipótese de infecção não foi confirmada, pois os exames culturais eram negativos e o LES excluído, pois não preenchia os critérios de diagnóstico.

Logo, o diagnóstico definitivo é uma vasculite de pequenos vasos associados a ANCA: PAM ou GW.

O diagnóstico não foi histológico, pois não se realizou biópsia tecidual que mostrasse vasculite necrosante segmentar com neutrófilos dos vasos de pequeno calibre. A biópsia renal não tinha indicação, pois, por exclusão, já se sabia qual era o diagnóstico - vasculite de pequenos vasos associados a ANCA e a histologia do rim na PAM e na GW é muito semelhante, impossibilitando o diagnóstico diferencial. A biópsia do sistema respiratório (cornetos perinasais ou, de preferência, pulmonar) que permitiria um diagnóstico diferencial (4,5), foi recusada pelo doente.

Embora não se possa excluir a GW, o diagnóstico mais provável é PAM, pois está mais associada a MPO-ANCA e a radiografia sem nódulos ou cavidades pulmonares e ausência de lesões ósseas destrutivas no tracto respiratório superior, descartam inflamação granulomatosa, presente apenas na GW (5). O tratamento destas duas vasculites é o mesmo, assim não é considerado importante o diagnóstico diferencial.

De salientar que, mesmo sendo o síndrome rim-pulmão causado por uma variedade de condições, perante uma hipótese de diagnóstico de vasculite de pequenos vasos, o início imediato do tratamento, mesmo antes da obtenção dos resultados imunológicos, é essencial em termos de prognóstico.

O tratamento tem como objectivos: remoção dos anticorpos circulantes, parar a sua produção e remover os antigénios que estimulam a produção de anticorpos.

Os corticóides constituem a base do tratamento. Se existir doença renal grave ou hemoptises, estão indicados pulsos de metilprednisolona (7 mg/Kg/dia) durante 3 dias, seguido de prednisolona oral (1 mg/Kg/dia). O tratamento com dose total de corticóides deverá ser feito até remissão da doença e, posteriormente, a dose reduzida cerca de 0,15 mg/Kg/dia.

Na presença de envolvimento significativo de órgãos vitais, a ciclofosfamida deve ser iniciada e na dose de 1,5 a 2 mg/Kg/dia, se via oral, ou 0,5 gr/m²/mês, se via endovenosa. Alguns autores advogam que após o controlo da doença, a ciclofosfamida, devido aos seus efeitos laterais graves, deverá ser substituída por outros fármacos (4,6). A administração da ciclofosfamida via oral, em comparação com endovenosa, tem mais efeitos laterais e pode ser mais eficaz (7,8). O co-trimoxazol, tem eficácia comprovada na prevenção de recidivas da GW, a nível do tracto respiratório superior, uma vez que estão associadas a infecções por *Staphylococcus aureus* meticilino-resistentes e deve ser utilizado durante o tratamento com ciclofosfamida, uma vez que previne a pneumonia por *Pneumocystis carinii* (9).

Têm sido reportados casos de franca melhoria clínica e decréscimo do título dos ANCA sob imunoglobulina endovenosa em infusões repetidas, embora não existam ainda ensaios randomizados para avaliação desta alternativa terapêutica nas vasculites de pequenos vasos associadas aos ANCA. A plasmaférese parece também ter benefício adicional nos doentes que inicialmente necessitam de diálise, com hemorragia pulmonar grave ou com anticorpos anti-membrana basal glomerular concomitantes (4,6).

Perante insuficiência renal irreversível, o transplante renal é uma alternativa se a doença estiver em remissão, mesmo que os ANCA sejam detectáveis no sangue. Nestes doentes transplantados, há registo de baixas taxas de recidiva da doença (6,10).

Os doentes com PAM ou GW, sem tratamento, têm uma elevada taxa de mortalidade, mas, sob tratamento, o prognóstico é muito mais favorável (4,6).

REFERÊNCIAS

- 1 - Jenntt JC, Falk RJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides: The proposal of an International Consensus Conference. *Arthritis Rheum* 1994;37:187-92.
- 2 - Lim LCL, Taylor JC, Schmitz JL, Folds JD, Wilkman AS, Falk RJ, et al. Diagnostic usefulness of antineutrophil cytoplasmic autoantibody serology: Comparative evaluation of commercial indirect fluorescent antibody kits and enzyme immunoassays kits. *Am J Clin Pathol* 1999;11:363-9.
- 3 - Schmitt WH, van der Woude FJ. Clinical applications of antineutrophil cytoplasmic antibody testing (vasculitis syndromes). *Curr Opin Rheumatol* 2004;16:9-17.
- 4 - Philip Seo, John H. Stone. The Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitides-Review. *Am J Med* 2004; 117:39-50.
- 5 - Santos JWA, Michel GT, Pereira CEL, Capelozzi VL, Fiorini CA. Poliangeíte microscópica com hemorragia alveolar difusa-relato de caso clínico. *J Bras Pneumol* 2004; 30:150-3 .
- 6 - Savage CO. ANCA-associated renal vasculitis. *Kidney Int* 2001;60:1614-27.

- 7 - Haubitz M, Schellong S, Gobel U, et al. Intravenous pulse administration of cyclophosphamide versus daily oral treatment in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis and renal involvement: a prospective, randomised study. *Arthritis Rheum* 1998;41:1835-44.
- 8 - Groot K, Adu D, Savage CO. The value of pulse cyclophosphamide in ANCA-associated vasculitis: meta-analysis and critical review. *Nephrol Dial Transplant*. 2001; 16:2018-2027
- 9 - Stegeman CA, Tervaert JWC, et al. Trimetoprim-sulfamethoxazol (co-trimoxazol) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med* 1996; 335:16-20.
- 10 - Nachman PH, Segelmark M, Westin K, et al. Recurrent ANCA-small vessel vasculitis after transplantation: a pooled analysis. *Kidney Int* 1999;56:1544-50.

Correspondência:

Dr^a Ana Luísa Faria
Serviço de Medicina B
Hospital de São João
Alameda Prof. Hernâni Monteiro
4200-319 Porto

e-mail: aluisafaria@hotmail.com