

Glomerulopatia por IgA com crescentes fibrocelulares e associada à psoríase: nefropatia psoriásica?

IgA glomerulopathy with fibrocellular crescents in a patient with psoriasis: psoriatic nephropathy?

Rafael Naufel de Sá Rebelo,¹ Rafael Yuri Sano,² Nathália Figueiredo de Oliveira,² Maria Almerinda Vieira Fernandes Ribeiro Alves,³ Sérgio Ricardo Rocha de Araújo,² Ronaldo D'Avila¹

RESUMO

Alguns estudos têm demonstrado uma ligação entre glomerulonefrite por IgA e psoríase e/ou uso de drogas anti-TNF. Descrevemos o caso de um paciente com artrite psoriática, em uso de anti-TNF por quatro anos, que apresentou nefropatia por IgA agravada por crescentes na biópsia renal e insuficiência renal necessitando de hemodiálise. Após a realização de terapia com metilprednisolona IV e três meses de corticoide oral, houve melhora significativa na função renal e proteinúria. O tratamento de diálise foi interrompido e tratamentos com SGLT-2 inibidores foram iniciados.

Palavras-chave: glomerulonefrite por IgA; psoríase; artrite psoriásica; adalimumab; inibidores do fator de necrose tumoral.

ABSTRACT

Some reports have showed a link among IgA glomerulonephritis and psoriasis and or use of anti-TNF drugs. We describe the case of a patient with psoriatic arthritis, in use of anti-TNF drugs for four years, who presented an IgA nephropathy aggravated by glomerular crescents at renal biopsy and renal failure requiring hemodialysis. After methylprednisolone IV and three months of oral corticosteroid therapy, there was a partial but significant improvement in renal function and proteinuria. Dialysis treatment was stopped and treatment with SGLT-2 inhibitors was started.

Keywords: glomerulonephritis IgA; psoriasis; arthritis, psoriatic; adalimumab; tumor necrosis factor inhibitors.

INTRODUÇÃO

A Nefropatia por IgA (IgAN) é uma das mais frequentes causas de glomerulonefrite. Sua incidência varia de 0,2–5 casos para cada 100.000 habitantes por ano no mundo e é mais comum nos países asiáticos. Possui etiologia multifatorial e a alteração primordial para o seu desenvolvimento está relacionada à glicosilação aberrante de IgA1, o que leva ao aumento dos níveis de IgA1 deficiente em galactose, que pode induzir a produção de autoanticorpos.¹⁻³

A hematúria microscópica é a mais clássica forma de apresentação da IgAN. Além da hematúria, hipertensão arterial, proteinúria e insuficiência renal em graus variados podem ocorrer.

Eventualmente, a nefropatia por IgA pode expressar-se na forma de glomerulonefrite crescêntica.⁴⁻⁶

O prognóstico da nefropatia primária por IgA pode ser estimado por ferramentas preditoras de risco desenvolvidas para essa finalidade e que levam em consideração dados clínicos, epidemiológicos e laboratoriais associados à classificação de Oxford MEST-C referente à biópsia renal.^{7,8}

A glomerulonefrite por IgA pode ser primária ou secundária a patologias, como cirrose hepática, doenças inflamatórias intestinais, infecções virais, doenças autoimunes, neoplasias, doenças do trato respiratório e doenças de pele, dentre elas a psoríase.⁹

¹ Pontifícia Universidade Católica de São Paulo. Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde – Sorocaba (SP), Brasil.

² Conjunto Hospitalar de Sorocaba – Sorocaba (SP), Brasil.

³ Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas – Campinas (SP), Brasil.

Autor correspondente: Rafael Naufel de Sá Rebelo

PUC-SP/FCMS - Departamento de Medicina, Rua Joubert Wey, 290, CEP.: 18030-070 – Sorocaba (SP), Brasil.

E-mail: rafael_rebelo@hotmail.com

Recebido em 07/06/2023 - Aceito para publicação em 16/06/2023.



A psoríase afeta cerca de 2% da população mundial e é caracterizada como uma doença inflamatória crônica da pele,^{10,11} mas que também pode afetar diversos sistemas, como o articular, o cardiovascular, o gastrointestinal e o renal.¹² Embora a patogênese da psoríase ainda não esteja totalmente esclarecida, acredita-se que ocorra por uma disfunção no sistema imunológico, com produção exacerbada de citocinas inflamatórias como fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucinas, desencadeando proliferação descontrolada de queratinócitos, diferenciação anômala dessas células e formação de novos vasos sanguíneos.¹⁰⁻¹³

Desde a década de 1970, descreve-se que alguns pacientes com psoríase apresentam níveis séricos elevados de IgA.¹⁴ A possível ligação entre psoríase e glomerulonefrite por IgA passou a ser descrita posteriormente em vários relatos.¹⁰⁻¹⁷

Adicionalmente, os medicamentos imunobiológicos empregados nas formas mais severas de psoríase também têm sido ligados à possibilidade de levar à formação de autoanticorpos e provocar vasculites. O acometimento renal é raro, porém casos de glomerulonefrite, incluindo IgAN, após o uso desses medicamentos têm sido descritos.^{18,19}

Relatamos aqui o caso clínico de paciente portador de artrite psoriásica há quatro anos, em uso de medicamento anti-TNF (Adalimumabe), que apresentou quadro de hematúria macroscópica e injúria renal aguda. A biópsia renal evidenciou a presença de glomerulonefrite por IgA com crescentes fibrocelulares em um terço dos glomérulos.

RELATO DE CASO

Um homem de 49 anos, branco, brasileiro, apresentando queixas de hematúria macroscópica, urina com espuma e hipertensão arterial há dois meses. Veio encaminhado para internação por perda rápida e progressiva da função renal.

Ele referia ter psoríase desde os 19 anos, com acometimento articular há quatro anos. Negava febre, perda de peso e episódios prévios de hematúria macroscópica.

Em exame realizado um ano antes, apresentava creatinina com valor de 0,9 mg/dl e exame de urina sem alterações. Há quatro anos iniciou uso de Adalimumabe, 40 mg a cada 28 dias, sem crises de agudização da artrite psoriásica desde o início desse tratamento.

O paciente estava em bom estado geral, hipocorado, sem edemas e com pressão arterial de 162/84 mmHg. Seus exames laboratoriais na admissão mostraram hemoglobina de 9,6 g/dL e hematócrito de 29%, creatinina 8,5 mg/dl, ureia 131 mg/dl. O exame de urina mostrava densidade de 1015, pH de 5,0, proteínas ++, hemoglobina +++, leucócitos 30.000 /mL e hemácias > 1.000.000 /mL. A proteinúria de 24 horas era 5,4 gramas. Os valores de complemento sérico estavam normais e a pesquisa para hepatite B e C, HIV, FAN, VDRL, anti-Ro, anti-La, anti-DNA, anti-RNP, anti-Sm, anticoagulante lúpico, anticorpo antimembrana basal, anticardiolipina IgG e IgM, fator reumatóide e crioglobulinas foi negativa. O c-ANCA era não reagente e p-ANCA reagente, 1:40.

Foi realizada biópsia renal (Figuras 1 e 2), suspenso Adalimumabe e iniciado tratamento empírico com metilprednisolona intravenoso na dose de 1 g por dia por três dias, seguido por prednisona 1 mg/kg/dia, além de losartana e anlodipina. Sem melhora da função renal, iniciou terapia renal substitutiva. Exame evidenciando a presença de 28 glomérulos, todos com hiper celularidade mesangial e endocapilar difusa, e em 8 deles crescentes fibrocelulares. Área de fibrose intersticial em torno de túbulos atrofícos em 25% da amostra, com frequentes agregados linfomononucleares. Células tubulares vacuolizadas, artérias com discreta fibrose intimal e arteríolas hialinizadas.

A Classificação de Oxford MEST-C da biópsia renal acusou: M2, S0, E1, T1, C2.

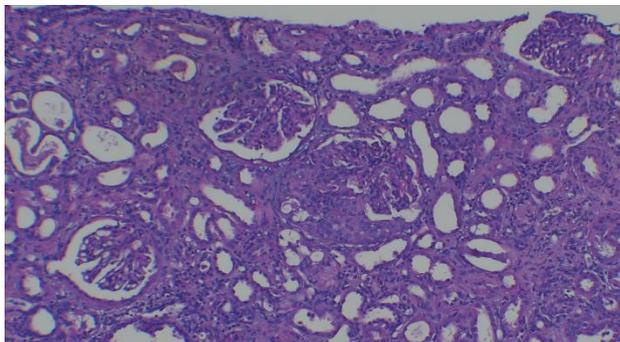


Figura 1. Exame anatomopatológico (PAS) do tecido

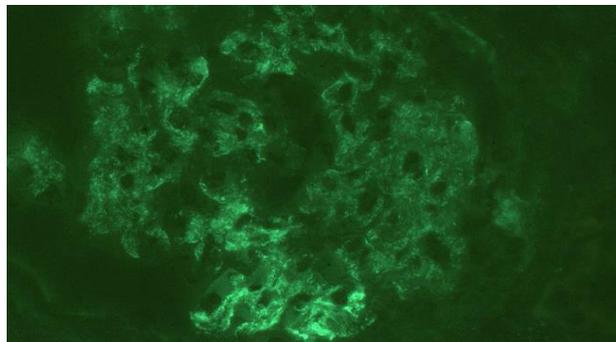


Figura 2. A imunofluorescência mostrou depósitos granulares mesangiais de IgA e C3.

Após a biópsia renal, o paciente apresentou pneumonia viral por COVID-19 com necessidade de alta demanda de oxigênio. Devido a essa complicação, optou-se por não iniciar imunossupressores e o paciente continuou em tratamento dialítico em uso de prednisona 1 mg por kg de peso.

Novos exames, após três meses em uso de corticoterapia plena, mostraram diminuição da creatinina (2,0 mg/dL), da proteinúria (1,6 gramas/24 horas) e manutenção da hematuria microscópica. Foi suspenso o tratamento dialítico, o paciente continua em uso de doses decrescentes de prednisona e foi iniciado tratamento com inibidores de SGLT-2.

DISCUSSÃO

A psoríase é uma doença crônica e autoimune, caracterizada principalmente pela ativação de linfócitos T e células fagocíticas e pelo aumento de interleucinas.^{11,20,21}

A psoríase pode ter, além do acometimento cutâneo, manifestações sistêmicas, como doenças cardiovasculares^{22,23} e glomerulopatias, em especial a nefropatia por IgA (IgAN).²⁴

É demonstrado na literatura que pacientes com psoríase apresentam maior risco de desenvolver proteinúria e doença renal crônica.²⁵⁻²⁸

Os possíveis mecanismos fisiopatológicos do acometimento renal associado à IgA pela psoríase, provavelmente são imunologicamente mediados, mas não estão elucidados. Deve-se lembrar que a associação e a possível relação entre psoríase e alteração renal podem ser devidas a fatores coexistentes, como hipertensão arterial, diabetes mellitus, síndrome metabólica e hiperuricemia, que estão comumente presentes em pacientes com psoríase.^{29,30}

Embora a IgAN secundária à psoríase seja incomum, ela é a causa mais citada de glomerulonefrite na psoríase.³¹ O quadro clínico típico é o de proteinúria, hematuria e/ou redução lenta e progressiva da taxa de filtração glomerular.^{14,16} Formas crescênticas de IgAN na psoríase são ainda mais infrequentes.

O caso clínico que descrevemos é o de uma IgAN, em um paciente com psoríase classificada como moderada a grave. Houve rápida piora da função renal e a biópsia evidenciou crescentes em cerca de 30% dos glomérulos e moderadas alterações esclero-atróficas túbulo-intersticiais. Clinicamente, o comportamento foi típico de uma glomerulonefrite rapidamente progressiva com necessidade de hemodiálise. Nosso paciente apresentou p-ANCA reagentes, 1:40. A presença de anticorpo anticitoplasma de neutrófilos padrão periférico (p-ANCA) tem sido registrada em alguns casos de IgAN em associação com a presença de crescentes.³²

O paciente evoluiu com recuperação parcial e importante da função renal após três meses do início do tratamento dialítico e da corticoterapia. Não é possível identificar se a IgAN no caso descrito deve-se de fato à psoríase.

Grewal *et al.*, em 2017, fizeram um estudo sobre o desenvolvimento de IgAN em uma população total de mais de um milhão de pessoas, das quais cerca de 13.000 tinham psoríase moderada ou grave. Eles concluíram que, embora rara, a incidência de IgAN foi maior nos pacientes com psoríase que nos não psoriásicos.²³

Essa conclusão reforça a ideia de que a associação entre a nefropatia e a psoríase seja causal.

Adicionalmente, o desenvolvimento de IgAN em paciente recebendo inibidores de TNF-alfa tem sido descrito.³³⁻³⁵ Acredita-se que esses medicamentos promovam depósitos glomerulares de imunocomplexos secundários à reação cruzada com a IgA1 aberrante.³³ O paciente em questão estava em uso prolongado de Adalimumabe e a possibilidade dessa associação não pode ser descartada.

Alertamos para a necessidade da vigilância da função renal e do surgimento de hematuria (macro ou microscópica) com ou sem proteinúria em portadores de psoríase, especialmente naqueles que estiverem recebendo inibidores de TNF.

Os autores declaram inexistência de conflito de interesses na realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Lai KN, Leung JCK, Tang SCW. Recent advances in the understanding and management of IgA nephropathy. *F1000Res*. 2016;5:F1000 Faculty Rev-161. doi: 10.12688/f1000research.7352.1. eCollection 2016.
2. Floege J, Rauen T, Tang SCW. Current treatment of IgA nephropathy. *Semin Immunopathol*. 2021;43(5):717-28. doi: 10.1007/s00281-021-00888-3.
3. Novak J, Barratt J, Julian BA, Renfrow MB. Aberrant glycosylation of the IgA1 molecule in IgA nephropathy. *Semin Nephrol*. 2018;38(5):461-476. doi: 10.1016/j.semnephrol.2018.05.016.
4. Wyatt RJ, Julian BA. IgA Nephropathy. *N Engl J Med*. 2013;368(25):2402-14. doi: 10.1056/NEJMra1206793.
5. Lv J, Yang Y, Zhang H, Chen W, Pan X, Guo Z, et al. Prediction of outcomes in crescentic IgA nephropathy in a multicenter cohort study. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(12):2118-25. doi: 10.1681/ASN.2012101017.
6. Garces CC, Hernandez Garcilazo N, Sharma A, Nader G. Severe psoriasis presenting with rapidly progressive (crescentic) IgA-predominant glomerulonephritis. *BMJ Case Rep*. 2021;14(5):e242627. doi: 10.1136/bcr-2021-242627.
7. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, Bridoux F, Burdge KA, Chan TM, et al. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int*. 2021;100(4S):S1-S276. doi: 10.1016/j.kint.2021.05.021.
8. Barbour SJ, Coppo R, Zhang H, Liu Z-H, Suzuki Y, Matsuzaki K, et al. Evaluating a new international risk-prediction tool in IgA nephropathy. *JAMA Intern Med*. 2019;179(7):942-952. doi: 10.1001/jamainternmed.2019.0600.
9. Saha MK, Julian BA, Novak J, Rizk DV. Secondary IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2018;94(4):674-681. doi: 10.1016/j.kint.2018.02.030. Epub 2018 May 24.
10. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med*. 2009;361(5):496-509. doi: 10.1056/NEJMra0804595.
11. Kamiya K, Kishimoto M, Sugai J, Komine M, Ohtsuki M. Risk factors for the development of psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2019;20(18):4347. doi: 10.3390/ijms20184347.
12. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis pathogenesis and treatment. *Int J Mol Sci*. 2019;20(6):1475. doi: 10.3390/ijms20061475.
13. Boehncke W-H, Schön MP. Psoriasis. *Lancet*. 2015;386(9997):983-94. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61909-7.
14. Guilhou J-J, Clot J, Meynadier J, Lapinski H. Immunological aspects of psoriasis. *J Invest Dermatol*. 1982;78(4):313-5. doi: 10.1111/1523-1747.ep12507392.



15. Ahuja TS, Funtanilla M, de Groot JJ, Velasco A, Badalamenti J, Wilson S. IgA nephropathy in psoriasis. *Am J Nephrol*. 1998;18(5):425-9. doi: 10.1159/000013388.
16. Grandinetti V, Baraldi O, Comai G, Corradetti V, Aiello V, Bini C, et al. Renal dysfunction in psoriatic patients. *G Ital Nefrol*. 2020;37(1):2020-vol1.
17. Dervisoglu E, Akturk AS, Yildiz K, Kiran R, Yilmaz A. The spectrum of renal abnormalities in patients with psoriasis. *Int Urol Nephrol*. 2012;44(2):509-14. doi: 10.1007/s11255-011-9966-1. Epub 2011 Apr 20.
18. Bounia CA, Theodoropoulou EN, Lioussis S-NC. Glomerulonephritis in two patients with SpA treated with TNF- α blockers and a review of the literature. *Biologics*. 2021;15:61-6. doi: 10.2147/BTT.S297712. eCollection 2021.
19. Stokes MB, Foster K, Markowitz GS, Ebrahimi F, Hines W, Kaufman D, et al. Development of glomerulonephritis during anti-TNF- α therapy for rheumatoid arthritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(7):1400-6. doi: 10.1093/ndt/gfh832. Epub 2005 Apr 19.
20. Krug B, Gonçalves C, Neves C, Barone C, Oliveira Junior H, Leite L. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Psoríase. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2020. 79 p.
21. Hugh JM, Weinberg JM. Update on the pathophysiology of psoriasis. *Cutis*. 2018;102(5S):6-12.
22. Dattilo G, Borgia F, Guarneri C, Casale M, Bitto R, Morabito C, et al. Cardiovascular risk in psoriasis: current state of the art. *Curr Vasc Pharmacol*. 2019;17(1):85-91. doi: 10.2174/1570161115666171116163816.
23. Manolis AA, Manolis TA, Melita H, Manolis AS. Psoriasis and cardiovascular disease: the elusive link. *Int Rev Immunol*. 2019;38(1):33-54. doi: 10.1080/08830185.2018.1539084. Epub 2018 Nov 20.
24. Grewal SK, Wan J, Denburg MR, Shin DB, Takeshita J, Gelfand JM. The risk of IgA nephropathy and glomerular disease in patients with psoriasis: a population-based cohort study. *Br J Dermatol*. 2017;176(5):1366-1369. doi: 10.1111/bjd.14961. Epub 2017 Mar 5.
25. Ungprasert P, Raksasuk S. Psoriasis and risk of incident chronic kidney disease and end-stage renal disease: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol*. 2018;50(7):1277-1283. doi: 10.1007/s11255-018-1868-z. Epub 2018 Apr 11.
26. Visconti L, Leonardi G, Buemi M, Santoro D, Cernaro V, Riccardi CA, et al. Kidney disease and psoriasis: novel evidences beyond old concepts. *Clin Rheumatol*. 2016;35(2):297-302. doi: 10.1007/s10067-015-3126-4. Epub 2015 Nov 28.
27. Conti A, Giovannini L, Mandel VD, Odorici G, Lasagni C, Bigi L, et al. Chronic kidney disease in psoriasis: a cohort study. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2020;18(5):438-445. doi: 10.1111/ddg.14087. Epub 2020 Apr 20.
28. Cecchi R, Seghieri G, Gironi A, Tuci F, Giomi A. Relation between urinary albumin excretion and skin involvement in patients with psoriasis. *Dermatology*. 1992;185(2):93-5. doi: 10.1159/000247420.
29. Masson W, Lobo M, Molinero G. Psoriasis and cardiovascular risk: a comprehensive review. *Adv Ther*. 2020;37(5):2017-33. doi: 10.1007/s12325-020-01346-6. Epub 2020 Apr 20.
30. Boehncke W-H. Systemic inflammation and cardiovascular comorbidity in psoriasis patients: causes and consequences. *Front Immunol*. 2018;9:579. doi: 10.3389/fimmu.2018.00579. eCollection 2018.
31. Vaz AS, Penteado R, Cordinhã C, Carmo C, Gomes C. IgA vasculitis (Henoch-Schönlein purpura) nephritis and psoriasis in a child: is there a relationship? *J Bras Nefrol*. 2021;43(4):603-607. doi: 10.1590/2175-8239-JBN-2020-0101.
32. Bantis C, Stangou M, Schlaugat C, Alexopoulos E, Pantzaki A, Memmos D, et al. Is Presence of ANCA in crescentic IgA nephropathy a coincidence or novel clinical entity? A case series. *Am J Kidney Dis*. 2010;55(2):259-68. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.09.031. Epub 2009 Dec 30.
33. Bhagat Singh AK, Jeyaruban AS, Wilson GJ, Ranganathan D. Adalimumab-induced IgA nephropathy. *BMJ Case Rep*. 2019;12(3):e226442. doi: 10.1136/bcr-2018-226442.
34. Wei SS, Sinniah R. Adalimumab therapy exacerbates IgA glomerulonephritis acute renal injury and induces lupus autoantibodies in a psoriasis patient. *Case Rep Nephrol*. 2013;2013:812781. doi: 10.1155/2013/812781. Epub 2013 Jul 24.
35. Mertelj T, Smrekar N, Kojc N, Lindič J, Kovač D. IgA Nephropathy in a patient treated with adalimumab. *Case Rep Nephrol Dial*. 2021;11(2):233-240. doi: 10.1159/000515585. eCollection 2021 May-Aug.

Como citar este artigo:

Rebelo RNS, Sano RY, Oliveira NF, Alves MAVFR, Araújo SRR, D'Avila R. Glomerulopatia por IgA com crescentes fibrocelulares e associada à psoríase: nefropatia psoriásica? *Rev Fac Ciênc Méd Sorocaba*. 2021;23(3/4):115-118. doi: 10.23925/1984-4840.2021v23i3/4a9

