

Mastócitos em biópsias renais de pacientes pediátricos com nefrite lúpica

Mast cells in the kidney biopsies of pediatric patients with lupus nephritis

Autores

Stéfany Silva Santos¹ 
 Carolina Marques Ramos¹ 
 Maria Luiza Gonçalves dos Reis Monteiro¹
 Juliana Reis Machado¹ 
 Marlene Antônia dos Reis¹ 
 Rosana Rosa Miranda Corrêa¹
 Laura Penna Rocha¹ 

¹ Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Instituto de Ciências Biológicas e Naturais, Departamento de Patologia Genética e Evolução, Setor de Patologia Geral, Uberaba, MG, Brasil.

Data de submissão: 06/11/2018.
 Data de aprovação: 15/10/2019.

Correspondência para:

Laura Penna Rocha.
 E-mail: laura.rocha@uftm.edu.br

DOI: 10.1590/2175-8239-JBN-2018-0222

RESUMO

Introdução: Mastócitos podem participar da inflamação e contribuir para fibrose na nefrite lúpica (NL). **Objetivo:** Correlacionar mastócitos em biópsias renais (BR) de pacientes pediátricos com NL com índices de atividade (IA) e cronicidade (IC), avaliando sua efetividade como fator prognóstico. **Metodologia:** Foram estudados 40 pacientes, entre 6 e 18 anos, diagnosticados com NL pelo Serviço de Nefropatologia da UFTM entre 1996 e 2015. Dados laboratoriais e epidemiológicos foram correlacionados com IA, IC e contagem de mastócitos (CM). **Resultados:** Encontramos correlação positiva e significativa entre contagem de mastócitos (CM) e IA ($p = 0,003$; $r = 0,66$) e entre CM e IC ($p = 0,048$; $r = 0,48$). Conforme a curva ROC, os mastócitos têm alta sensibilidade e especificidade na diferenciação de pacientes com IA menor ou maior do que 12. A creatinina sérica foi mais elevada na classe IV em relação à classe V [1,50 (0,40 - 20,90) versus 0,70 (0,62 - 0,90), $p = 0,04$]. Ureia sérica apresentou correlação positiva e significativa com CM ($p = 0,002$; $r = 0,75$). Observou-se tendência à correlação negativa entre CM e albumina sérica ($p = 0,06$; $r = -0,5459$). BR de pacientes com síndrome nefrótica apresentaram maior CM [2,12 (0,41 - 5,140) versus 0,53 (0,0 - 3,94), $p = 0,07$]. **Conclusão:** Não apenas o infiltrado inflamatório como também a diferenciação morfológica dos tipos celulares que o constituem são importantes para a avaliação da NL. Isso indica que a análise dos mastócitos, juntamente com a dos IA e IC, pode ajudar os nefrologistas a definirem o prognóstico de pacientes pediátricos.

Palavras-chave: Nefrite Lúpica; Mastócitos; Pediatria.

ABSTRACT

Introduction: Mast cells may be involved in inflammation and contribute to the onset of fibrosis in lupus nephritis (LN). **Objective:** This study aimed to correlate the presence of mast cells in kidney biopsy specimens of pediatric patients with LN with activity (AI) and chronicity (CI) indices and assess how effectively mast cells may be used as a prognostic factor. **Method:** The study included 40 patients aged 6-18 years diagnosed with LN at the Renal Disease Service of the Federal University of Triângulo Mineiro between 1996 and 2015. Workup and epidemiological data were evaluated vis-à-vis AI, CI, and mast cell counts (MCC). **Results:** Significant positive correlations were found between mast cell counts (MCC) and AI ($p = 0.003$; $r = 0.66$) and MCC and CI ($p = 0.048$; $r = 0.48$). The ROC curve showed that mast cells were highly sensitive and specific in the differentiation of patients with an AI > 12 from individuals with an AI ≤ 12. Serum creatinine levels were higher in individuals with class IV LN than in patients with class V disease [1.50 (0.40-20.90) vs. 0.70 (0.62-0.90), $p = 0.04$]. Blood urea nitrogen had a positive significant correlation with MCC ($p = 0.002$; $r = 0.75$). A trend toward a negative correlation was observed between MCC and serum albumin ($p = 0.06$; $r = -0.5459$). Kidney biopsies of patients with nephrotic syndrome had higher MCC [2.12 (0.41-5.140) vs. 0.53 (0.0-3.94), $p = 0.07$]. **Conclusion:** Inflammatory cell infiltration and morphological differences between cell types in the inflammatory infiltrate are relevant factors in the assessment of the LN. Mast cell analysis and AI/CI assessment may be relevant prognostic indicators for pediatric patients with LN.

Keywords: Lupus Nephritis; Mast Cells; Pediatrics.



INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune, cujo desencadeamento tem sido atribuído à perda de autotolerância de linfócitos, tornando-os autorreativos com formação de múltiplos autoanticorpos, os quais podem agredir diversos órgãos.^{1,2} O comprometimento renal pela doença é denominado nefrite lúpica (NL), e suas apresentações histopatológicas são bastante diversificadas e podem afetar todos os compartimentos renais, o que justifica o amplo espectro clínico e morfológico da doença.

A identificação de fatores que antecedem a instalação da falência renal e, conseqüentemente, da fibrose, é importante e pode ter valor prognóstico. A fibrose desenvolve-se mediante mecanismos fisiopatológicos independentes da causa primária de injúria e consiste no acúmulo excessivo de matriz extracelular em substituição ao parênquima renal normal.^{3,4,5} Tem-se demonstrado que os mastócitos contribuem para a fibrose renal e que a contagem dessas células se correlaciona com a gravidade das lesões renais túbulo-intersticiais.⁶

Mastócitos são classicamente subdivididos em quimase positivos e triptase positivos, visto que tais proteases têm funções diferentes. Sabe-se que triptases têm como funções: aumento da proliferação de fibroblastos (FB), aumento da síntese de colágeno por FB e produção de IL6, aumento da quimiotaxia de FB, aumento da diferenciação de FB em miofibroblastos, aumento da contratilidade de FB, redução da apoptose de FB, ativação de células epiteliais e TGFB1, além de promover angiogênese e o recrutamento de neutrófilos. Grânulos de quimase têm como principais funções: conversão de pró-colágeno tipo I em colágeno, conversão de angiotensina I em II e proteção contra fibrose em modelos de obstrução ureteral. Em suma, mastócitos triptase positivos estariam envolvidos em respostas imunológicas, enquanto mastócitos quimase positivos teriam como função adicional a participação na angiogênese e no remodelamento tecidual.⁷ ⁸ Nos rins, mastócitos raramente são visualizados no compartimento glomerular. Quando presentes no interstício renal, são predominantemente do fenótipo produtor exclusivamente de triptase, embora produtores de quimase e triptase também estejam presentes no compartimento túbulo-intersticial em algumas doenças renais, em menor proporção.⁸

Algumas características morfológicas na biópsia renal de pacientes com nefrite lúpica podem ter valor preditivo na evolução da doença, e essas informações podem ajudar os nefrologistas a definirem a terapêutica a ser utilizada. Por esse motivo, pesquisadores propuseram uma divisão entre lesões ativas e crônicas definindo-se os Índices de Atividade (IA) e de Cronicidade (IC).^{9,10,11}

Apesar de apresentarem alto poder de destruição tecidual, as lesões ativas são reversíveis e estão associadas a uma melhor resposta ao tratamento com imunossuppressores. Por outro lado, quanto maior o IC, maior o risco de evolução para doença renal crônica. Dessa forma, frente a IC baixo a moderado, recomenda-se imunossupressão agressiva, a fim de recuperar ao máximo a função renal.¹²

Baseado nessas informações, o presente trabalho avalia os mastócitos e a fibrose intersticial em biópsias renais de pacientes pediátricos com NL e correlaciona esses dados com os IA e IC. Além disso, correlaciona os achados histológicos e clínico-laboratoriais, considerando a classe da NL diagnosticada no laudo da biópsia, uma vez que não há muitos estudos, até o momento, sobre NL pediátrica.

OBJETIVOS

O principal objetivo deste trabalho foi avaliar o papel dos mastócitos na NL em pacientes pediátricos, sua associação com os índices de Atividade e de Cronicidade e sua efetividade como fator prognóstico.

MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Triângulo Mineiro, parecer número 1740. Foram registradas informações relativas a dados laboratoriais (proteinúria, ureia e creatinina) e epidemiológicos (idade, gênero e cor). Foram incluídas 40 crianças e adolescentes entre 6 a 18 anos, que realizaram biópsia renal no período de 1996 a 2015 no Serviço de Nefropatologia da Disciplina de Patologia Geral da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, diagnosticados com nefrite lúpica.

A classificação da NL foi realizada segundo critérios estabelecidos em 2004 pela Sociedade Internacional de Nefrologia (International Society of Nephrology - ISN) e pela Sociedade de Patologia Renal (Renal Pathology Society - RPS).

A determinação do IA e IC foi realizada apenas para a classe IV da NL, por ter sido a mais prevalente no nosso estudo. O IA é determinado por meio de análise da hiper celularidade endocapilar, infiltrado leucocitário glomerular, depósitos hialinos subendoteliais e inflamação intersticial. Essas lesões são graduadas, cada uma, de 0 a 3. Necrose fibrinoide, cariorrexe e crescentes celulares também são analisadas e graduadas de 0 a 3, cada uma, no entanto, o resultado é multiplicado por 2, por serem mais graves. Dessa forma, o IA pode apresentar variação total de 0 a 24. Já o IC baseia-se na presença de achados como esclerose glomerular, crescentes fibrosas, fibrose intersticial e atrofia tubular. Cada uma dessas lesões pode ser graduada de 0 a 3. Logo, o IC pode apresentar variação total de 0 a 12.^{8,9}

O diagnóstico anatomopatológico de todos os casos foi realizado pela mesma nefropatologista. Para a contagem de mastócitos, foi utilizada a coloração de Giemsa, que cora essas células em magenta devido ao fenômeno de metacromasia.

Mastócitos são células com características histológicas peculiares. Têm grânulos secretores no citoplasma, com propriedades de metacromasia, quando corados por alguma das combinações de Romanovsky, que inclui coloração por Giemsa, azul de toluidina, entre outros corantes. A metacromasia consiste na aquisição de coloração diferente da cor do próprio corante pela estrutura histológica estudada. Trabalhos demonstram que técnicas de coloração de Giemsa e azul de toluidina são igualmente eficientes na identificação de mastócitos, inclusive em nível renal, o que torna válido nosso estudo. Apesar disso, tais técnicas não permitem a diferenciação entre mastócitos quimase e triptases positivos.^{13,14}

Os mastócitos foram contados em toda a extensão do fragmento e expressos em número de células/área (mm²) em objetiva de 40x (aumento final de 1.600x). Para o cálculo da área, foi utilizada uma lâmina micrometrada de 1.000 µm, que permitiu saber o diâmetro da área do campo observado pela microscopia de luz comum. Posteriormente, foi obtida a área do campo em µm² por meio da fórmula $A = \pi \times r^2$, que em seguida foi convertida para mm².

Para a análise da fibrose intersticial, foi utilizada a coloração de Picro-sírius. A área constituída de colágeno, quando analisada sob luz polarizada, apresenta um aspecto birrefringente com tonalidade avermelhada, a qual foi marcada pelo observador utilizando-se

o sistema analisador de imagens interativo Leica Qwin® em objetiva de 40x (aumento final de 1.250x), apenas na região de túbulo e interstício. Toda a extensão do fragmento foi analisada. Após a marcação, o *software* expressou o resultado em porcentagem de área marcada.

Para a análise estatística, foi elaborada uma planilha eletrônica (Excel). A análise dos dados foi feita no programa GraphPad Prism, versão 5.00. As variáveis quantitativas foram testadas para verificar a distribuição normal, através do teste de Kolmogorov-Smirnov. Em casos de distribuição normal e variâncias semelhantes, foi utilizado o teste paramétrico t de Student (t) na comparação de dois grupos. Nesse caso, os resultados foram expressos em média ± desvio-padrão ($X \pm S$). Nos casos de distribuição não normal, ou normal, mas com variâncias não semelhantes, foi utilizado o teste não paramétrico Mann-Whitney (U) na comparação entre dois grupos. Nessa situação, os resultados foram expressos em mediana e valores mínimos e máximos [Med (Min-Max)]. A correlação entre duas variáveis com distribuição não normal foi analisada pelo teste de Spearman (rS) e, com distribuição normal, pelo teste de Pearson (r). A sensibilidade e especificidade do número de mastócitos para determinar os índices de atividade e de cronicidade foi verificada utilizando a curva ROC (Receiver Operating Characteristic). Foram consideradas estatisticamente significativas as diferenças em que a probabilidade (p) foi menor que 5% ($p < 0,05$).

RESULTADOS

Foram avaliados 40 pacientes pediátricos com idade média de $14,37 \pm 3,30$, que variou de 6 a 18 anos; 84,61% eram do sexo feminino. Em relação à cor da pele, 71,5% foram classificados como brancos e 28,50%, como não brancos. Houve uma correlação positiva e significativa entre as idades dos pacientes e o Índice de Cronicidade da NL ($p = 0,04$; Spearman r: 0,3948) (Figura 1C). Dados clínicos e histológicos podem ser verificados na Tabela 1.

Um paciente (2,5%) apresentou NL classe I; 1 (2,5%), NL classe II; 4 (10%) apresentaram NL classe III; 24 (60%), NL classe IV; 2 (5%), NL classe V isolada; e 6 (15%), NL classe V associada à classe III (7,5%) ou IV (7,5%). Portanto, 70% de todas as biópsias corresponderam à NL proliferativa (classe III ou IV), sendo a NL classe IV a mais prevalente em nosso estudo. Biópsias classificadas com NL IV

Figura 1. Correlações entre dados morfológicos e clínico-epidemiológicos de pacientes pediátricos com nefrite lúpica A: Correlação entre o número de mastócitos/mm² e o Índice de Atividade B: Correlação entre o número de mastócitos/mm² e o Índice de Cronicidade C: Correlação entre o Índice de Cronicidade e a idade D: Correlação entre a albumina sérica e o número de mastócitos/mm².

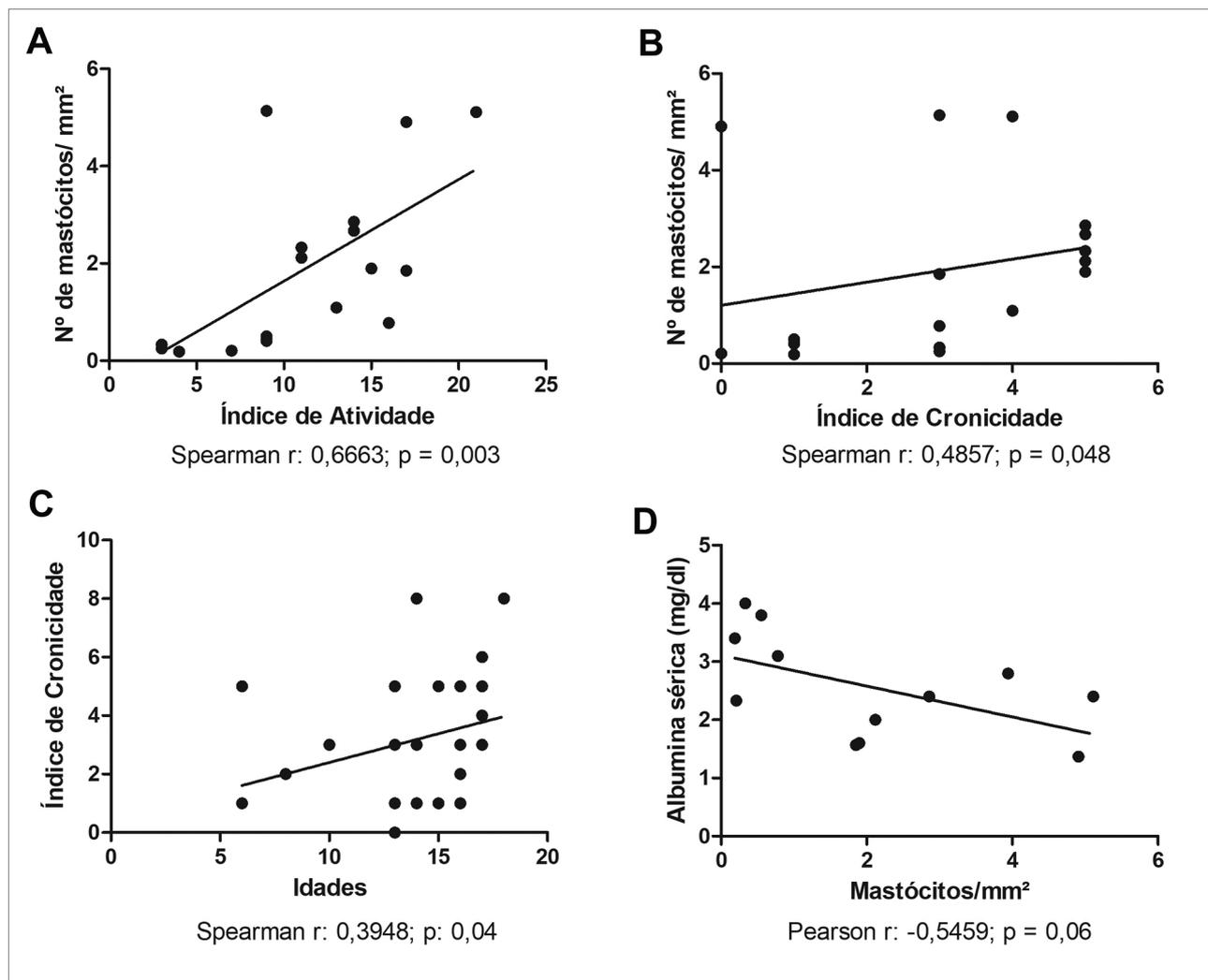


TABELA 1 PARÂMETROS CLÍNICOS E HISTOLÓGICOS DOS PACIENTES PEDIÁTRICOS COM NEFRITE LÚPICA

	Mediana (mínimo - máximo)
Proteinúria mg/24hr	2.000,00 (66,00 - 10.000,00)
Creatinina mg/dL	1,41 (0,40 - 8,700)
Ureia mg/dL	62,00 (16,00 - 262,00)
Albumina mg/dL	2,40 (1,37 - 4,00)
CKD-EPI Taxa filtração glomerular (mL/min/1.73 m²)	55,30 (6,20 - 166,00)
Contagem de mastócitos/mm²	
NL Classe IV	0,6650 (0,0 - 5,14)
NL Classe V isolada ou associada a outra classe	0,40 (0,0 - 3,94)

tiveram índice de atividade (IA) e índice de cronicidade (IC) calculados. A média do IA foi $10,58 \pm 4,49$. A média do IC foi $3,26 \pm 2,17$. Os níveis séricos de creatinina foram significativamente maiores no grupo NL classe IV quando comparado ao grupo NL classe

V isolada ou associada a outra classe [$1,50 (0,40 - 20,90)$ versus $0,70 (0,62 - 0,90)$, $p = 0,04$].

Foi observada uma correlação positiva e significativa entre o número de mastócitos no compartimento túbulo-intersticial e o Índice de Atividade ($p = 0,003$;

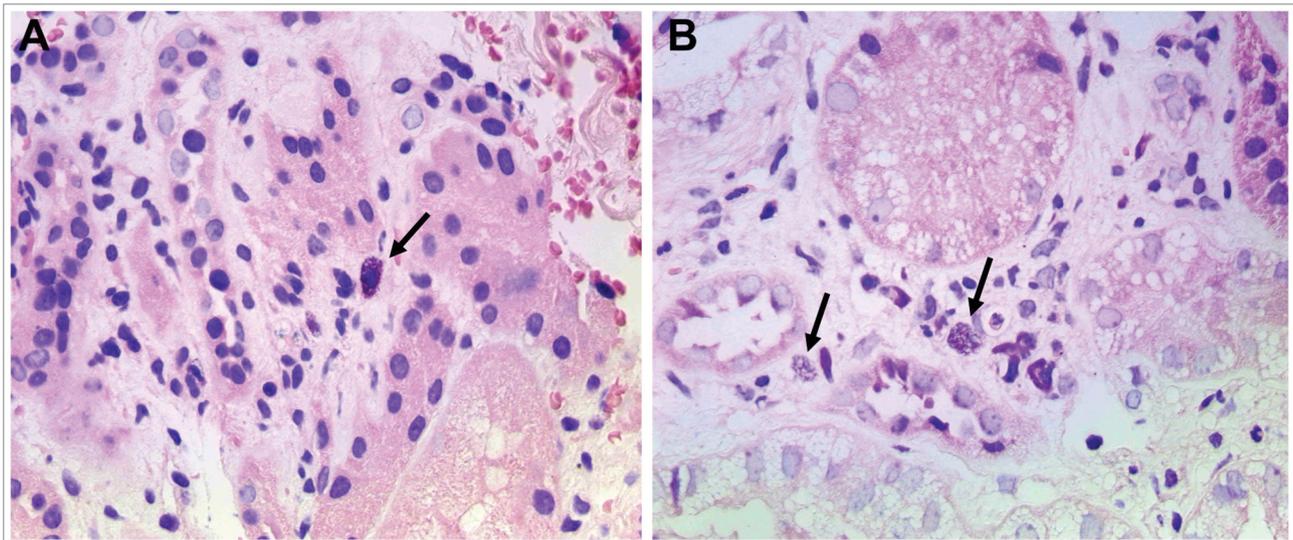
Spearman $r = 0,6663$) e entre o número de mastócitos no compartimento túbulo-intersticial e o Índice de Cronicidade ($p = 0,048$; Spearman $r = 0,4857$) (Figuras 1A e 1B). Separamos os pacientes em grupos com IA maior do que 12 e menor ou igual a 12 e com IC maior do que 4 e menor ou igual a 4, e construímos a curva ROC para verificar a sensibilidade, especificidade e acurácia do número de mastócitos em distinguir esses grupos. Para o diagnóstico de IA maior que 12, o ponto de corte ótimo de 0,66 mastócitos/mm² tem 100% de sensibilidade [intervalo de confiança de 95% (IC) entre 63,06% e 100,0%] e 80% de especificidade (IC de 95% entre 51,91% a 95,67%) com área abaixo da curva de 0,86 e $p = 0,004$ (Figura 2). Para a

determinação do índice de cronicidade maior do que 4, não houve significância estatística.

Foi observada uma correlação positiva e significativa entre o número de mastócitos no compartimento túbulo-intersticial e a ureia sérica dos pacientes ($p = 0,002$; Spearman $r = 0,7538$). Observou-se também uma tendência à correlação negativa entre o número de mastócitos no compartimento túbulo-intersticial e a albumina sérica ($p = 0,06$; Pearson $r = -0,5459$) (Figura 1D).

Ao dividir os pacientes em grupos com e sem síndrome nefrótica, foi observado que o grupo com síndrome nefrótica apresentou maior número de mastócitos no compartimento túbulo-intersticial [2,12 (0,41 - 5,140) *versus* 0,53 (0,0 - 3,94), $p = 0,07$].

Figura 2. Mastócitos de pacientes pediátricos com nefrite lúpica. A: Paciente com nefrite lúpica e índice de atividade menor ou igual a 12. B: Paciente com nefrite lúpica e índice de atividade maior do que 12



DISCUSSÃO

Em nosso trabalho, a idade média dos pacientes foi de $14,37 \pm 3,30$, similar a outros trabalhos com média que varia de 9,6 a 13,6 anos.^{15,16} Essa variação decorre, possivelmente, das diferenças geográficas, assim como critérios de inclusão. Houve correlação positiva e significativa entre as idades e o Índice de Cronicidade da NL de forma coerente com a história natural da doença, visto que lesões crônicas surgem com a evolução temporal.

Foi observado que 84,61% eram meninas. A proporção encontrada é semelhante a de estudos pediátricos em que o sexo feminino correspondeu a 80% e 81%.^{17,18} Em relação à cor da pele, 71,5% foram

classificados como brancos. Esse achado diverge da literatura atual, conforme a qual cerca de 80% dos pacientes pediátricos com LES são não brancos¹⁹ Por outro lado, há trabalhos que evidenciam maior proporção de pacientes brancos com NL.^{20,21} Ressalta-se que nosso trabalho sofre influência regional e étnica, dada a intensa miscigenação brasileira, com diferenças significativas em comparação a estudos europeus, como o que avaliou crianças e adolescentes com NL na Itália, no qual 100% são caucasianas.²¹

Quanto à distribuição das classes, nossos achados são semelhantes aos de outros estudos com grupos pediátricos em que a distribuição variou de 0 a 0,7% na classe I; de 0 a 19,3% na classe II; de 17 a 30,2% na classe

III; de 46,7 a 70% na classe IV; de 10 a 13,3% na classe V isolada; e de 0 a 18,6% na classe V mista.^{16,17,21,22} Em nosso estudo, 70% de todas as biópsias correspondem à NL proliferativa (classe III ou IV), esse achado é compatível com um estudo asiático, em que essa proporção foi de 77%.²⁰ A NL classe IV foi a mais prevalente em nosso estudo e é conhecida universalmente como a classe mais frequente na doença.²³

A média do IA foi de $10,58 \pm 4,49$ e a do IC foi de $3,26 \pm 2,17$. Semelhante ao de um estudo egípcio com crianças, em que a média do IA foi de 10,12 e a do IC foi de 2,06.²⁴ Diferente de outro estudo latino-americano com adultos, em que se observou IA com média de $6,7 \pm 4,6$, e IC com média de $2,0 \pm 2,7$.²⁵ Essas discrepâncias podem decorrer das diferentes faixas etárias avaliadas, uma vez que a NL em crianças tende a ser mais agressiva quando comparada em adultos,²⁶ apresentando, portanto, índices de cronicidade e atividade mais elevados.

Os níveis de creatinina foram significativamente maiores na NL classe IV quando comparados aos da classe V isolada ou associada. Estudo semelhante também demonstrou maior concentração sérica de creatinina na NL classe IV.²⁷ Os valores de creatinina sérica mais elevados em classes proliferativas podem ser explicados pela fisiopatologia da doença, uma vez que nas classes III e IV ocorre formação de imunocomplexos subendoteliais, os quais causam obstrução vascular por células endoteliais edemaciadas, com consequente redução da taxa de filtração glomerular, calculada em função da creatinina sérica.²⁸

Foi observada uma correlação positiva e significativa entre o número de mastócitos no compartimento túbulo-intersticial e o Índice de Atividade e o Índice de Cronicidade. Além disso, a curva Roc indicou que a presença dos mastócitos apresenta alta sensibilidade e especificidade na diferenciação de pacientes com IA menor ou maior do que 12, o que indica alta lesão tecidual, porém com maiores chances de resposta positiva ao tratamento. Um estudo semelhante também encontrou correlação similar entre a contagem de mastócitos e ambos os índices.²⁷ A correlação encontrada entre a contagem de mastócitos e o índice de atividade pode ser justificada, pois o infiltrado leucocitário, assim como a inflamação intersticial, é um importante pontuador do índice de atividade. Infiltrados de células do sistema imune são a chave para a patogênese do LES e incluem células B, T, macrófagos, células dendríticas e mastócitos.²⁹

Mastócitos ativados podem sintetizar prostaglandina e leucotrienos, que auxiliam na liberação de citocinas como fator de necrose tumoral alfa, um potente indutor de outras citocinas inflamatórias, incluindo IL-2 e IL-6. Os mastócitos, assim como seus mediadores, interagem com células do infiltrado intersticial, contribuindo para a inflamação local.³⁰ Além disso, um estudo recente demonstrou importante correlação entre o número de mastócitos no rim e a quantidade de células inflamatórias CD4, CD8 e CD68 no infiltrado intersticial.³¹ Sabe-se ainda que quimases e metaloproteinases oriundas de mastócitos são capazes de converter angiotensina I em angiotensina II, a qual está associada à inflamação túbulo-intersticial e ao aumento da expressão de citocinas e fatores de crescimento.^{32,33}

A correlação encontrada entre a contagem de mastócitos no interstício renal e o índice de cronicidade justifica-se, pois a fibrose intersticial é um importante pontuador do índice de cronicidade. Como mencionado, quando ativados, os mastócitos podem produzir numerosos mediadores, que incluem renina, quimase, triptase, metaloproteinases (MMP) e fator de crescimento transformador Beta (TGF-Beta).³⁴ A renina é um substrato para a produção de ATII; quimases e MMP-9 são capazes de converter a ATI em ATII. Desse modo, ocorre aumento local de ATII, substância que promove ativação de fibroblastos, vasoconstrição e aumento da expressão de TGFbeta no interstício renal. Esses eventos culminam na síntese de colágeno e consequente fibrose.³²

Foi observada uma correlação positiva e significativa entre o número de mastócitos no compartimento túbulo-intersticial e a ureia sérica dos pacientes, dado também encontrado em outro estudo com nefropatias primárias e nefropatia diabética.³⁵ Outro trabalho, experimental, evidenciou maior contagem de mastócitos em rins de ratos com nefropatia induzida por dieta hiperlipídica, assim como maior concentração sérica de ureia nesses animais em relação ao grupo controle.³⁶ Esses achados sugerem uma estreita relação entre mastócitos no interstício renal e a ureia sérica.

Observou-se também uma tendência à correlação negativa entre o número de mastócitos no compartimento túbulo-intersticial e a albumina sérica. Nosso achado é aparentemente inédito na literatura. Não encontramos nenhum outro estudo que apresentasse o mesmo achado num grupo de pacientes pediátricos com NL. Diferentemente do encontrado por nós, um

estudo chinês verificou uma correlação positiva entre a contagem de mastócitos no interstício renal e a albumina sérica em adultos com glomerulonefrite antimembrana basal glomerular (GMB).³¹ Já outro estudo com adultos portadores de nefropatia diabética revelou que a albumina sérica dos pacientes foi menor na doença avançada, e a contagem de mastócitos no interstício renal aumentou com a progressão da doença.³⁴ Essas discordâncias possivelmente são decorrentes dos diferentes mecanismos fisiopatológicos nas doenças renais estudadas e refletem a necessidade de mais estudos, objetivando maior entendimento do envolvimento dos mastócitos em doenças renais.

De forma semelhante, dividindo-se os pacientes em grupos com e sem síndrome nefrótica, observamos que o grupo com síndrome nefrótica apresentou maior número de mastócitos no compartimento túbulo-intersticial. A síndrome nefrótica em crianças é caracterizada pela presença de proteinúria, hipalbuminemia, edema e hiperlipidemia, devido ao aumento da permeabilidade da barreira de filtração glomerular.³⁷ Como a proteinúria é uma característica fundamental no diagnóstico sindrômico, nosso achado está em concordância com o de outros estudos, que observaram correlação positiva e significativa entre contagem de mastócitos e proteinúria, tanto em adultos com nefropatia diabética³⁴ quanto nos com NL.²⁷ Os mastócitos contêm quimase e metaloproteinases em seus grânulos citoplasmáticos, que atuam na conversão de ATI em ATII.³² O aumento local de ATII promove aumento da proteinúria.²⁷ Além disso, a associação entre proteinúria e mastócitos túbulo-intersticial ainda pode ser justificada pelas modificações no parênquima renal que ocorrem em decorrência da proteinúria. A proteinúria é um importante fator de risco para o desenvolvimento de danos túbulo-intersticiais porque leva à expressão de mediadores inflamatórios e pró-fibróticos, os quais contribuem para o influxo de células mononucleares, incluindo mastócitos.³⁸

CONCLUSÃO

Apesar dos mastócitos estarem envolvidos tanto em lesões agudas como em lesões crônicas, uma vez que se correlacionam com os IA e IC, essas células têm alta sensibilidade e especificidade na identificação de pacientes com alto IA. Isso indica que não apenas o infiltrado inflamatório intersticial como também a diferenciação morfológica dos tipos celulares que o constituem são importantes na definição do IA. Os

mastócitos podem ser mais uma ferramenta utilizada pelos nefropatologistas para a compreensão da fisiopatologia da nefrite lúpica.

AGRADECIMENTOS

À Universidade Federal do Triângulo Mineiro e aos funcionários do Laboratório de Nefropatologia da UFTM: Alberto José de Borba, Edson Aparecido dos Santos, Liliane Silvano Araújo, Lívia Alves Martins e Vandair Gonçalves Pereira. Este estudo contou com o apoio financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) e Fundação de Ensino e Pesquisa de Uberaba (FUNEPU).

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Laura Penna Rocha: *início e coordenação do estudo original, interpretação dos resultados e redação do manuscrito.*

Stéfany Silva Santos e Carolina Marques Ramos: *coleta de dados, análise morfológica e redação do manuscrito.*

Maria Luiza Gonçalves dos Reis Monteiro e Juliana Reis Machado: *conduziram a análise estatística e contribuíram na interpretação dos resultados.*

Marlene Antônia dos Reis: *diagnóstico da biópsia renal de todos os casos e contribuiu na interpretação dos resultados.*

Rosana Rosa Miranda Corrêa: *contribuiu na interpretação dos resultados e na redação do manuscrito.*

CONFLITOS DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflitos de interesses em relação à publicação deste artigo.

REFERÊNCIAS

1. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:241-50.
2. Hiraki LT, Benseler SM, Tyrrell PN, Hebert D, Harvey E, Silverman ED. Clinical and Laboratory Characteristics and Long-Term Outcome of Pediatric Systemic Lupus Erythematosus: A Longitudinal Study. *J Pediatr.* 2008;152:550-56.
3. Ehara T, Shigematsu H. Mast cells in the kidney. *Nephrology.* 2003;8:130-38.
4. Hiromura K, Kurosawa M, Yano S, Naruse T. Tubulointerstitial mast cell infiltration in glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis.* 1998;32:593-99.
5. Roberts ISD, Brenchley PEC. Mast cells: the forgotten cells of renal fibrosis. *J Clin Pathol.* 2000;53:858-62.

6. Holdsworth SR, Summers SA. Role of Mast Cells in Progressive Renal Diseases. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19:2254-2261.
7. Tomito Y. Predictors of prognosis in IgA nephropathy. *Kaohsiung Journal of Medical Sciences.* 2012;28:517-520.
8. Bradding P, Pejler G. The controversial role of mast cells in fibrosis. *Immunological Reviews.* 2018;282:198-231.
9. Wallace D, Hahn B, Dubois E. *Dubois' lupus erythematosus and related syndromes.* 8th edition, Elsevier/Saunders, Philadelphia, 2013.
10. Morel-Maroger L, Mery J, Droz D, Godin M, Veroust P, Kourilsky O, et al. The course of lupus nephritis. Contribution of serial renal biopsies. *Adv Nephrol Necker Hosp.* 1976;76:79-118.
11. Austin HA, Muenz LR, Joyce KM, Antonovich TA, Kullick ME, Klippel JH, et al. Prognostic factors in lupus nephritis: contribution of renal histologic data. *Am J Med.* 1983;75:382-91.
12. Hill GS, Delahousse M, Nochy D, Tomkiewicz E, Rémy P, Mignon F, et al. A new morphologic index for the evaluation of renal biopsies in lupus nephritis. *Kidney Int.* 2000;58:1160-73.
13. Ribatti D. The Staining of Mast Cells: A Historical Overview. *Int Arch Allergy Immunol.* 2018;176:55-60.
14. Ribeiro AS, Pimentel LD, Ferro AB, Araújo C. Azul de toluidina, giemsa e violeta de cresil na evidenciación e mastócitos. *Revista Técnica e Anatomia Patológica.* 2014; 18:5-10.
15. Singh S, Abujam B, Gupta A, Suri D, Rawat, A, Saikia B, et al. Childhood lupus nephritis in a developing country-24 years single-center experience from North India. *Lupus.* 2015;24:641-47.
16. Srivastava P, Abujam B, Misra R, Lawrence A, Agarwal V, Aggarwal A. Outcome of lupus nephritis in childhood onset SLE in North and Central India: single-centre experience over 25 years. *Lupus.* 2016;25:547-57.
17. Taheri S, Beiraghdar F. Lupus Nephritis in Iranian Children: A Review of 60 Patients. *Ren Fail.* 2011;33:499-505.
18. Batinic D, Milosevic D, Coric M, Topalovic-Grkovic M, Jelusic M, Turudic D. Lupus nephritis in Croatian children: clinicopathologic findings and outcome. *Lupus.* 2015;24:307-14.
19. Medeiros MMC, Bezerra MC, Braga FNHF, Feijão MRMJ, Gois ACR, Rebouças VCR, et al. Clinical and immunological aspects and outcome of a Brazilian cohort of 414 patients with systemic lupus erythematosus (SLE): comparison between childhood-onset, adult-onset, and late-onset SLE. *Lupus.* 2016;25:355-63.
20. Sato VAH, Marques IDB, Goldenstein PT, Carmo LPF, Jorge LB, Titan SMO, et al. Lupus nephritis is more severe in children and adolescents than in older adults. *Lupus.* 2012;21:978-83.
21. Ruggiero B, Vivarelli M, Gianviti A, Benetti E, Peruzzi L, Barbano G, et al. Lupus nephritis in children and adolescents: results of the Italian Collaborative Study. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28:1487-96.
22. Jebali H, Hajji M, Rais L, Hamida FB, Beji S, Zouaghi MK. Clinicopathological findings and outcome of lupus nephritis in Tunisian children: a review of 43 patients. *Pan Afr Med J.* 2017;27:153.
23. Wu JY, Yeh KW, Huang JL. Early predictors of outcomes in pediatric lupus nephritis: focus on proliferative lesions. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;43:513-20.
24. Elmougy A, Sarham A, Hammad A, El-Refaey A, Zedan M, Eid R, et al. Lupus nephritis in Egyptian children: a 16-year experience. *J Nephrol.* 2015;28:557-62.
25. Peñaranda LFP, Mercado ILC, Caballero VD, Hernández JDM, Franco CJV. Predictive Risk Factors for Failure to Induction Therapy of Lupus Nephritis in a Cohort of Colombian Patients. *Reumatol Clin.* 2014;10:147-51.
26. Groot N, Graeff N, Marks SD, Brogan P, Avcin T, Bader-Meunier B, et al. European evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of childhood-onset lupus nephritis: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:1965-73.
27. Kaczmarczyk K, Kosalka J, Soja J, Kuzniewski M, Musial J, Okon K. Renal interstitial mast cell counts differ across classes of proliferative lupus nephritis. *Folia Histochem Cytobiol.* 2014;52:218-24.
28. Liu Y, Anders HJ. Lupus Nephritis: From Pathogenesis to Targets for Biologic Treatment. *Nephron Clin Pract.* 2014;128:224-31.
29. Kaczmarczyk K, Musial J, Soja J, Kuzniewski M, Gala-Bladzinska A, Bialas M, et al. Renal interstitial mast cell count is significantly higher in membranoproliferative glomerulonephritis than in class IV lupus nephritis. *Pol J Pathol.* 2015;66:149-53.
30. Sashidhara KV, Rosaiah JN, Tyagi E, Shukla R, Raghurib R, Rajendran SM. Rare dipeptide and urea derivatives from roots of *Moringa oleifera* as potential anti-inflammatory and antinociceptive agents. *Eur J Med Chem.* 2009;44:432-36.
31. Wu XM, Zhang YY, Zhang MC, Zhang LH, Zeng CH, Liu ZH, et al. Significance of mast cell renal infiltration in patients with anti-GBM nephritis. *Renal Fail.* 2016;38: 906-13.
32. Veerappan A, Reid AC, O'Connor N, Mora R, Brazin JA, Estephan R, et al. Mast cells are required for the development of renal fibrosis in the rodent unilateral ureteral obstruction model. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2012;302:192-204.
33. Durán-Barragán S, McGwin Jr J, Vilá LM, Reveille JD, Alarcón GS. Angiotensin-converting enzyme inhibitors delay the occurrence of renal involvement and are associated with a decreased risk of disease activity in patients with systemic lupus erythematosus-results from LUMINA (LIX): a multiethnic US cohort. *Rheumatology.* 2008;47:1093-96.
34. Zheng ZH, Zhang LJ, Liu WX, Lei YS, Xing GL, Zhang JJ, et al. Predictors of survival in Chinese patients with lupus nephritis. *Lupus.* 2012;21:1049-56.
35. Okón K, Stachura J. Increased Mast Cell Density in Renal Interstitium is Correlated with Relative Interstitial Volume, Serum Creatinine and Urea Especially in Diabetic Nephropathy but also in Primary Glomerulonephritis. *Pol J Pathol.* 2007;58:193-97.
36. Reena TK, Kaur A, Singh M, Buttar HS, Pathak D, Singh AP. Mast cell stabilizers obviate high fat diet-induced renal dysfunction in rats. *Eur J Pharmacol.* 2016;777:96-103.
37. Andolino TP, Reid-Adam J. Nephrotic Syndrome. *Pediatr Rev.* 2015;36:117-25.
38. Li Y, Zhou L, Liu F, Peng Y, Li J, Sun L, et al. Mast Cell Infiltration Is Involved in Renal Interstitial Fibrosis in a Rat Model of Protein-Overload Nephropathy. *Kidney Blood Press Res.* 2010;33:240-48.