

Uma breve contextualização sobre a nefrite tubulo-intersticial por IgG4 com base em um relato de caso no sul do Brasil

A brief contextualization on IgG4 tubulointerstitial nephritis based on a case report in south Brazil

Autores

Karla Lais Pêgas^{1,2}

Eduardo Cambuzzi^{3,4,5}

Gisele Lobato⁶

¹ Santa Casa de Porto Alegre.

² Hospital N. Sra. da Conceição.

³ Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

⁴ Universidade Luterana do Brasil.

⁵ Instituto de Cardiologia Fundação Universitária de Cardiologia.

⁶ Hospital Ernesto Dornelles.

Data de submissão: 25/08/2015.

Data de aprovação: 27/10/2015.

Correspondência para:

Karla Lais Pêgas.
Santa Casa de Porto Alegre.
Rua Sarmento Leite, nº 187,
2º Andar, Porto Alegre, RS,
Brazil. CEP: 51-3214-8409
E-mail: lfp.voy@terra.com.br

RESUMO

A Doença relacionada a IgG4 (IgG4RD) é um processo inflamatório recente de etiologia supostamente autoimune, que se caracteriza por níveis séricos elevados de IgG4, um denso infiltrado mononuclear rico em plasmócitos IgG4 positivos e fibrose estoriforme. A nefrite túbulo-intersticial é a manifestação renal mais comum, com diferentes graus de disfunção renal e achados clínicos variáveis. Aqui, os autores descrevem um novo caso de nefrite túbulo-intersticial associada a IgG4 (NTIgG4), e discutem critérios clínicos e patológicos. Paciente masculino, 72 anos, foi admitido no serviço hospitalar com queixa clínica de astenia, perda de força, emagrecimento e anosmia. A história prévia incluía *Diabetes mellitus* tipo 2. Os dados laboratoriais incluíam anemia normocrômica, proteinúria e elevação da creatinina. A ultrassonografia/tomografia computadorizada renal bilateral revelou um parênquima heterogêneo, com zonas densas e difusas irregulares, áreas de fibrose nos polos superiores e hidronefrose. A biópsia renal mostrou um infiltrado mononuclear intersticial denso, com mais de 50 plasmócitos por campo de grande aumento, áreas irregulares de fibrose fibroblástica e colagênica, tubulite focal e glomerulos normais. A imunofluorescência revelou deposição granular leve de IgG e C3c na membrana basal tubular. A imuno-histoquímica foi positiva para CD138, cadeias leves Kappa e lambda, e IgG4 (cerca de quarenta e cinco plasmócitos IgG4 positivos por campo de grande aumento). O nível sérico de IgG4 estava aumentado. O diagnóstico de NTIgG4 foi então estabelecido. O paciente recebeu corticoterapia e controle rigoroso da glicemia com insulina, com melhora significativa dos sintomas e dos níveis de creatinina.

Palavras-chave: diagnóstico; imunidade; patologia; rim.

ABSTRACT

IgG4-related disease (IgG4RD) is a recent inflammatory process of supposed autoimmune etiology, which is characterized by elevated serum IgG4 levels, dense lymphoplasmacytic infiltration rich in IgG4-positive plasma cells and storiform fibrosis. Tubulointerstitial nephritis is the most common renal manifestation, with different degrees of kidney dysfunction and variable clinical findings. Herein, the authors describe a new case of IgG4 tubulointerstitial nephritis (IgG4TN), and discuss clinic and pathologic criteria. Male patient, 72 years-old, was admitted on hospital service with clinical complaint of asthenia, loss of strength, emaciation, and anosmia. Previous history included type 2 *diabetes mellitus*. Laboratorial data included normochromic anemia, proteinuria, and creatinine elevation. Bilateral kidney ultrasonography/computed tomography revealed a heterogenous parenchyma, with diffuse irregular dense zones, areas of fibrosis on upper poles, and hydronephrosis. Kidney biopsy showed a dense interstitial lymphoplasmacytic infiltrate, with more than 50 plasma cell per high power field, irregular areas of fibroblastic and collagenous fibrosis, focal tubulitis, and normal glomeruli. Immunofluorescence revealed mild granular deposition of C3c and IgG in the tubular basement membrane. Immunohistochemistry was positive for CD138, lambda and Kappa light chains, and IgG4 (around forty five IgG4 positive plasma cells per high power field). IgG4 serum level was increased. The diagnosis of IgG4TN was then established. The patient received corticotherapy and strict control of glycemia with insulin, with marked improvement of symptoms and creatinine levels.

Keywords: diagnosis; immunity; kidney; pathology.

INTRODUÇÃO

Doença relacionada à IgG4 (IgG4RD) é uma síndrome inflamatório sistêmica recentemente descrita, que pode envolver vários órgãos e/ou determinar a elevação sérica total da IgG ou IgG4.^{1,2} Sarles *et al.*³ foram os primeiros a descrever pacientes com pancreatite esclerosante e hiperglobulinemia, e sugeriram que o processo estava relacionado a uma doença autoimune. Doença relacionada à IgG4 pode comprometer o fígado, glândulas lacrimais, gânglios linfáticos, mediastino, mamas, meninges, olhos, pele, bexiga, trato gastrointestinal, e glândulas salivares. A nefrite tubulointersticial por IgG4 (NTIgG4) pode determinar disfunção renal e exibir fibrose estoriforme e infiltração por elevado número de células plasmáticas positivas para IgG4.⁴⁻⁶ Aqui, os autores descrevem um novo caso de NTIgG4 e descrevem achados clínicos e morfológicas e critérios de diagnóstico deste raro acometimento.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, 72 anos, foi admitido no serviço do hospital com queixa clínica de astenia, perda de força, emagrecimento e anosmia. Ao exame físico, não foram identificadas alterações significativas. A história prévia incluiu diabetes mellitus tipo 2, e foi negativa para hipertensão, tabagismo e infecções urinárias. Dados laboratoriais incluíram anemia normocrômica (hemoglobina: 10,8 g/dL), linfocitose (62%), glicemia de 174 mg/dL, proteinúria (2,3 g/dia), elevação da creatinina (2,1 mg/dL), clearance de creatinina de 48 mL/min, proteínas totais iguais a 9,3 g/dL, albumina de 3,73 g/dL, IgG de 1,080 mg/dL, e IgA de 327 mg/dL.

Os testes de função hepática mostraram níveis normais. Fator reumatóide, anticorpos anticitoplasma de neutrófilos, anticorpo antimicrosomal, HIV, HCV e HBsAg estavam todos negativos. Imagens radiológicas do tórax identificaram linfadenopatia mediastinal e opacidades bilaterais focais, sugestivas de doença granulomatosa. A tomografia computadorizada do sistema nervoso central não revelou alterações significativas.

Ultrassonografia/tomografia computadorizada renal revelaram parênquima heterogêneo, com zonas difusas densas irregulares, áreas de fibrose nos polos superiores e hidronefrose. Não foram identificados sinais de doença urinária obstrutiva ou neoplasia. A biópsia renal mostrou denso infiltrado intersticial

linfoplasmocitário (Figuras 1 e 2), com mais de 50 células plasmáticas por campo de alta potência, áreas irregulares fibroblásticas e fibrose colagenosa (Figura 3), tubulite focal e glomerulos normais. O exame por imunofluorescência revelou deposição granular leve de IgG e C3c na membrana basal tubular. A imunohistoquímica foi positiva para CD138, e cadeias leves lambda e kappa e IgG4 (cerca de quarenta e cinco células plasmáticas positivas para IgG4 por campo de alta potência/figura 4).

Figura 1. Nefrite tubulointersticial por IgG4: biópsia renal mostrando denso infiltrado inflamatório e fibrose, hematoxilina-eosina, 40x.

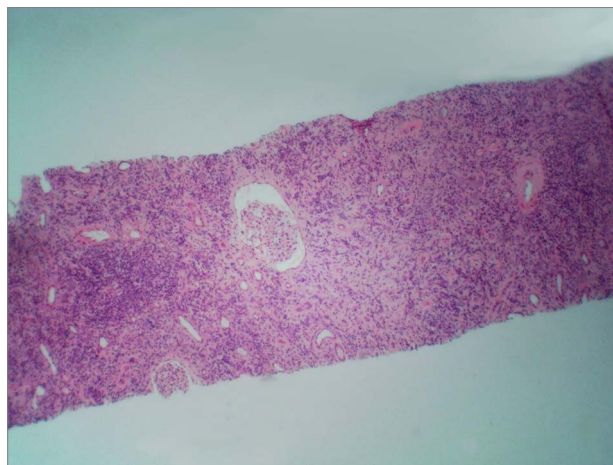
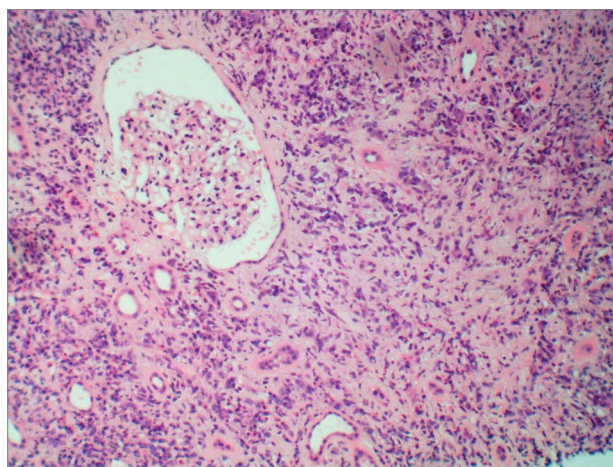


Figura 2. Nefrite tubulointersticial por IgG4: parênquima renal exibindo denso infiltrado linfoplasmocitário intersticial e fibrose estoriforme, com glomerulos normais, hematoxilina-eosina, 100x.



O nível sérico de IgG4 foi igual a 376 mg/dL (níveis de referência: 8-140 mg/dL). O diagnóstico da nefrite tubulointersticial por IgG4 foi então estabelecido. O paciente recebeu prednisolona 54 mg/dia (0,6 mg/Kg/dia) e controle rigoroso da glicemia com insulina, com melhora significativa dos sintomas. A proteinúria real correspondeu a 420 mg/dia e creatinina igual a 1,25 mg/L.

Figura 3. Nefrite tubulointersticial por IgG4: numerosas células plasmáticas em um campo de alta potência, hematoxilina-eosina, 400x.

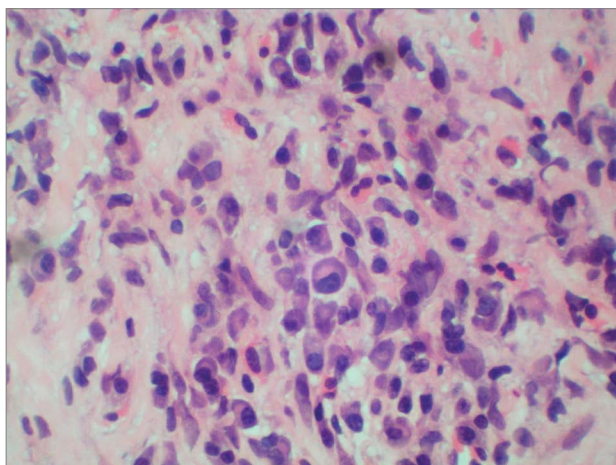
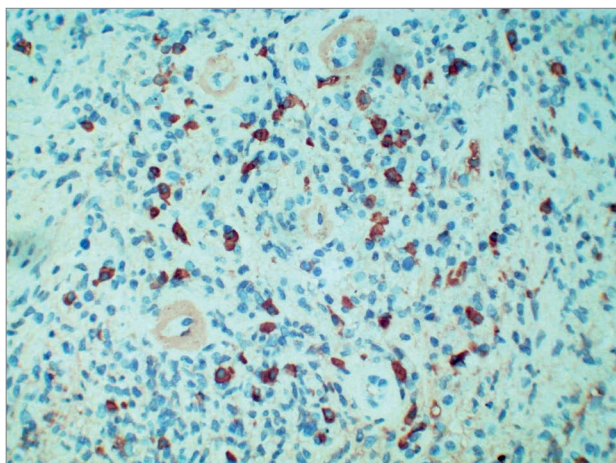


Figura 4. Nefrite tubulointersticial por IgG4: células plasmáticas positivas para IgG4 no interstício renal, polímero de estreptavidina-peroxidase, 200x.



DISCUSSÃO

A nefrite tubulointersticial é caracterizada pela infiltração inflamatória que afeta os túbulos e o interstício do parênquima renal, sem comprometer glomérulos e vasos.^{1,2,5,6} A nefrite tubulointersticial tem duas formas principais de apresentação clínica: aguda, que se caracteriza por início súbito e rápido declínio da função renal, e crônica, que é caracterizada por diminuição lenta da função renal. Os fatores etiológicos mais comuns incluem a toxicidade de fármacos, distúrbios metabólicos, metais pesados, infecções e distúrbios de caráter imunológico.^{1,2,5,6}

A NT por IgG4 é uma nefropatia intersticial recentemente descrita, que pode estar associada ao envolvimento de múltiplos órgãos, e alguns dados

sugerem que a IgG4 pode ser relacionada a um distúrbio autoimune.^{1,2,7,8} O diagnóstico de NT por IgG4 pode ser estabelecido com base na clínica, imagens radiológicas, exames laboratoriais e parâmetros morfológicas. A produção de IgG4 está associada à atividade de linfócitos T-helper do tipo 2 e desequilíbrios em IL4, IL13, IL10 e IL12.^{1,2,7,8}

Raissian *et al.*⁹ descreveram que os principais critérios diagnósticos para NT por IgG4 incluem: a) evidência histológica de nefrite tubulointersticial, exibindo inúmeras células plasmáticas, em que se encontram 10 células plasmáticas positivas para IgG4 em campos de alta potência nas zonas mais exuberantes, b) presença obrigatória de depósitos de imunocomplexos em uma nefrite tubulointersticial identificado por imunofluorescência, microscopia com imunohistoquímica ou por microscopia eletrônica, c) IgG4 sérico elevado ou níveis totais de IgG elevados, d) estudos de imagens que revelam pequenos nódulos corticais periféricos de baixa atenuação, envolvimento irregular dos rins, lesões arredondadas/em forma de cunha, ou hipertrofia renal difusa e, e) evidências de envolvimento de outros órgãos, tais como pancreatite autoimune, colangite esclerosante, sialadenite, aneurisma inflamatório da aorta, ou massa inflamatória em qualquer órgão.

A maioria dos pacientes que desenvolveram NTIgG4 são do sexo masculino, com uma idade média de 65 anos, com achados clínicos de doença renal crônica progressiva ou aguda.^{2,5,9,10} Os dados clínicos incluem febre, fadiga, dor abdominal, proteinúria e anorexia.^{2,5,10} A ressonância magnética pode revelar lesões de iso/hipossinal nos rins nas imagens ponderadas em T1 e áreas hipointensas em imagens ponderadas em T2.^{8,10,11,12} Os níveis séricos de IgG4/IgG estão altos em aproximadamente 85% dos pacientes, que pode ser acompanhado por nível elevado de creatinina sérica e níveis reduzidos de C3, C4 ou CH50.^{8,10,11,12}

Ao exame macroscópico, o rim envolvido revela áreas brancas, firmes e homogêneas. A principal característica histológica da NT por IgG4 é a presença de mais de 10 células plasmáticas positivas para IgG4 por campo de alta potência nas áreas comprometidas; porém pode-se também encontrar mais de 30 células plasmáticas positivas para IgG4 por campo de alta potência.^{2,7,9,11} Os achados histológicos também incluem infiltrado linfocítico, alguns eosinófilos e grau variado de fibrose. As células inflamatórias geralmente diminuem em número com o aumento da fibrose.^{2,7,9,11}

TABELA 1 RESUMO DE ALGUNS CASOS PUBLICADOS DE NEFRITE TUBULOINTERSTICIAL POR IgG4

Autores	Idade/ Gênero	Achados clínicos	Nível sérico de IgG4	História prévia	Tratamento
Fukuhara <i>et al.</i> ⁷	63/F	Tumor cístico incidental no polo superior do rim direito e múltiplas áreas de baixa atenuação no rim esquerdo	218 mg/dL	Sem história clínica prévia	Cirurgia/Prednisolona 30 mg/dia/assintomático
Miyata <i>et al.</i> ⁶	69/M	Anorexia, perda de peso, dor abdominal inferior	2.750 mg/dL	Hipertensão, câncer de colo nos estágios iniciais	Prednisolona 55 mg/dia/Proteinúria persistiu por mais de 2 meses
Nishikawa <i>et al.</i> ¹⁵	51/F	Transplante renal incompatível	426 mg/dL	Asma brônquica, transplante renal	Metilprednisolona 16mg/dia/seguimento biópsia renal revelou importante redução no infiltrado celular plasmático
Wu <i>et al.</i> ⁸	71/M	Nefropatia diabética, poliartralgia, alta gamaglobulinemia, linfonodo palpável, linfonodos no pescoço e nas regiões axilares	532 mg/dL	<i>Diabetes mellitus</i>	Prednisolona 30 mg/dia, Ciclofosfamida 50 mg/dia/Parâmetros laboratoriais retornaram à faixa de referência
Stylianou <i>et al.</i> ¹³	63/M	Fraqueza, anorexia, perda de peso, linfadenopatia cervical, sialadenite	1.210 mg/dL	Hipertensão, vitiligo, colecistite alitiásica	Metilprednisolona 36mg/dia/melhoria rápida dos sintomas e da função renal
Wada <i>et al.</i> ¹⁴	59/M	Edema das extremidades inferiores, icterícia, dor na região alta do abdômen	1.920 mg/dL	Sem história médica anterior	Prednisolona 40 mg/dia/melhora rápida dos sintomas
Otani <i>et al.</i> ¹²	58/M	Câncer retal, linfadenopatia	2.990 mg/dL	Sinusite, rinite alérgica	Prednisolona 20 mg/dia/Melhora dos sintomas
Present Report	72/M	Astenia, perda de força, emagrecimento e anosmia	376 mg/dL	<i>Diabetes mellitus</i>	Prednisolona 54 mg/dia/melhora dos sintomas

A fibrose intersticial é frequentemente zonal, determina a deposição de feixes de colágeno que rodeiam as células inflamatórias mononucleares, com demarcação clara entre áreas afetadas comprometidas e não, e é mais proeminente no centro do que nas zonas periféricas. É obrigatória essa correlação de dados de imagem com a biópsia renal devido a estes aspectos.^{2,5,7,9,11}

A tubulite linfoplasmocitária focal é frequente. Ocasionalmente os túbulos renais estão atrofizados, com possibilidade de espessamento da membrana basal. As alterações glomerulares são inespecíficas, exceto em casos relacionados à glomerulonefrite membranosa.^{7,6,9,11,13} Nenhuma alteração vascular específica está associada à NT por IgG4. Depósitos de IgG/IgG4 na membrana

basal tubular em padrão granular são normalmente identificadas na NT por IgG4. As cadeias leves kappa e lambda também podem ser encontradas com coloração focal para C1q e IgM, e os depósitos na membrana basal tubular estão restritos às áreas afetadas.^{1,2,5,8,11}

A extensão das áreas de fibrose é acompanhada por maior deposição de IgG4 na membrana basal tubular. Técnicas de imunohistoquímica em cortes de parafina são fundamentais para quantificar a infiltração por células positivas para IgG4.^{2,8,9,11,14} Raissian *et al.*⁹ propuseram três padrões para classificar o padrão de inflamação e a fibrose. O padrão A caracteriza-se por menos de 10% da fibrose intersticial sem processo expansivo. O padrão B apresenta fibrose intersticial expansiva e um infiltrado

mononuclear intersticial mais intenso. O padrão C mostra uma fibrose rica em colágeno com células inflamatórias ocasionais. A microscopia eletrônica pode ser empregada para avaliar a deposição de colágeno entre fibroblastos. A Tabela 1 mostra alguns casos de NT por IgG4 encontrados na literatura internacional e comparável ao caso relatado.

O diagnóstico diferencial inclui nefrite lúpica, nefropatia diabética, glomerulonefrite associada a anticorpo citoplasmático contra neutrófilos, síndrome de Sjögren, pielonefrite crônica, glomerulonefrite membranosa, fibrose intersticial induzida por fármacos, lesões granulomatosas, e nefrite tubulointersticial idiopática.^{5,9,11,12,13,15} Os pacientes comprometidos com NT por IgG4 podem responder a corticosteróides/imunoterapia em cerca de 90% dos casos. Uma nova biópsia pode mostrar áreas de fibrose atenuadas e diminuição de infiltrados linfoplasmocitários.^{5,8,10,13,14,15}

REFERÊNCIAS

1. Kawamura E, Hisano S, Nakashima H, Takeshita M, Saito T. Immunohistological analysis for immunological response and mechanism of interstitial fibrosis in IgG4-related kidney disease. *Mod Rheumatol* 2015;25:571-8. DOI:http://dx.doi.org/10.3109/14397595.2014.1001474
2. Kuroda N, Nao T, Fukuhara H, Karashima T, Inoue K, Taniguchi Y, et al. IgG4-related renal disease: clinical and pathological characteristics. *Int J Clin Exp Pathol* 2014;7:6379-85.
3. Sarles H, Sarles JC, Muratore R, Guieu C. Chronic inflammatory sclerosis of the pancreas-an autonomous pancreatic disease? *Am J Dig Dis* 1961;6:688-98.
4. Deshpande V, Chicano S, Finkelberg D, Selig MK, Mino-Kenudson M, Brugge WR, et al. Autoimmune pancreatitis: a systemic immune complex mediated disease. *Am J Surg Pathol* 2006;30:1537-45. DOI:http://dx.doi.org/10.1097/01.pas.0000213331.09864.2c
5. Kawano M, Saeki T. IgG4-related kidney disease-an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2015;24:193-201. DOI:http://dx.doi.org/10.1097/MNH.0000000000000102
6. Miyata KN, Kihira H, Haneda M, Nishio Y. IgG4-Related Tubulointerstitial Nephritis Associated with Membranous Nephropathy in Two Patients: Remission after Administering a Combination of Steroid and Mizoribine. *Case Rep Nephrol* 2014;2014:678538. DOI: http://dx.doi.org/10.1155/2014/678538
7. Fukuhara H, Taniguchi Y, Matsumoto M, Kuroda N, Fukata S, Inoue K, et al. IgG4-related tubulointerstitial nephritis accompanied with cystic formation. *BMC Urol* 2014;14:54. DOI: http://dx.doi.org/10.1186/1471-2490-14-54
8. Wu Q, Nakazawa R, Tanaka H, Endoh M, Fukagawa M. A Retrospectively Diagnosed Case of IgG4-Related Tubulointerstitial Nephritis Showing Good Renal Outcome and Pathological Progress. *Case Rep Nephrol* 2013;2013:953214. DOI: http://dx.doi.org/10.1155/2013/953214
9. Raissian Y, Nasr SH, Larsen CP, Colvin RB, Smyrk TC, Takahashi N, et al. Diagnosis of IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1343-52. DOI: http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2011010062
10. Saeki T, Kawano M, Mizushima I, Yamamoto M, Wada Y, Nakashima H, et al. The clinical course of patients with IgG4-related kidney disease. *Kidney Int* 2013;84:826-33. PMID: 23698232 DOI: http://dx.doi.org/10.1038/ki.2013.191
11. Tang X, Zhu B, Chen R, Hu Y, Zhang Y, Zhu X, et al. Evaluation of diagnostic criteria for IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *Diagn Pathol* 2015;10:83. DOI: http://dx.doi.org/10.1186/s13000-015-0311-3
12. Otani M, Morinaga M, Nakajima Y, Tomioka H, Nishii M, Inoue Y, et al. IgG4-related Kidney Disease in Which the Urinalysis, Kidney Function and Imaging Findings Were Normal. *Intern Med* 2015;54:1253-7. DOI:http://dx.doi.org/10.2169/internalmedicine.54.3259
13. Stylianou K, Maragkaki E, Tzanakakis M, Stratakis S, Gakio-poulou H, Daphnis E. Acute Interstitial Nephritis and Membranous Nephropathy in the Context of IgG4-Related Disease. *Case Rep Nephrol Dial* 2014;5:44-8. DOI:http://dx.doi.org/10.1159/000369924
14. Wada Y, Saeki T, Yoshita K, Ayalon R, Kamimura K, Nakano M, et al. Development of IgG4-related disease in a patient diagnosed with idiopathic membranous nephropathy. *Clin Kidney J* 2013;6:486-90. DOI:http://dx.doi.org/10.1093/ckj/sft062
15. Nishikawa K, Takeda A, Masui S, Kanda H, Yamada Y, Arima K, et al. A case of IgG4-positive plasma cell-rich tubulointerstitial nephritis in a kidney allograft mimicking IgG4-related kidney disease. *Nephrology (Carlton)* 2014;19:52-6. DOI: http://dx.doi.org/10.1111/nep.12250