

**LUPUS COM FAN NEGATIVO E GLOMERULONEFRITE.*****LUPUS ANA NEGATIVE IN A PATIENT WITH GLOMERULONEPHRITIS.***

Chiara **CREMA**<sup>2</sup>, Thelma Larocca **SKARE**<sup>1</sup>, Carlos Eduardo P. **CARDOSO**<sup>1</sup>, Marília Barreto G. **SILVA**<sup>1</sup>,  
Sergey **LERNER**<sup>1</sup>, Odery **RAMOS JÚNIOR**<sup>1</sup>, Bruno **PEROTTA**<sup>1</sup>, Paulo Roberto Ferreira **ROSSI**<sup>1</sup>,  
Ivan José Paredes **BARTOLOMEI**<sup>1</sup>, Joachim **GRAF**<sup>1</sup>.

Rev. Méd. Paraná/1386

Crema C, Skare TL, Cardoso CEP, Silva MBG, Lerner S, Ramos Júnior O, Perotta B, Rossi PRF, Bartolomei IJP, Graf J. Lupus com FAN Negativo e Glomerulonefrite. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2015;73(2)78-80.

**RESUMO** - O lúpus eritematosos sistêmico (LES) é uma doença autoimune, inflamatória e crônica com manifestações sistêmicas. A glomerulonefrite é conhecida como uma das complicações mais comuns do LES. As manifestações renais são difíceis de caracterizar e a nefrite lúpica é um preditor importante do prognóstico. O fator antinuclear (FAN) geralmente é detectado em 95% dos pacientes com LES. Em casos de FAN negativo, a biópsia renal, é necessária porque, além de estabelecer a classificação histológica, tem implicações prognósticas e terapêuticas e exclui outras possibilidades diagnósticas. No presente trabalho é apresentado um caso de uma paciente feminina, 30 anos, com glomerulonefrite FAN negativa após uma gravidez complicada por doença hipertensiva associada à gravidez, sendo diagnosticada com LES por ter biópsia renal característica.

**DESCRITORES** - Lúpus Eritematoso Sistêmico, Nefrite Lúpica, Anticorpo Antinuclear.

**INTRODUÇÃO**

Lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença de etiologia desconhecida, na qual células e tecidos são danificados por auto-anticorpos patogênicos e complexos antígeno-anticorpos. Embora ambos os sexos possam estar afetados, esta doença atinge predominantemente mulheres (numa proporção de 9 mulheres para 1 homem), em idade reprodutiva. Crianças e velhos podem estar afetados mais raramente. A doença tende a ser mais comum e mais grave em pessoas de raça negra; chineses e certos asiáticos também demonstram uma incidência mais alta. <sup>(1)</sup> Essa doença é caracterizada pela produção de vários auto-anticorpos sendo os mais comuns aqueles contra os componentes do núcleo das células. <sup>(2)</sup> Seu diagnóstico é baseado na presença de 4 entre 11 Critérios Classificatórios do *American College of Rheumatology* (ACR) de 1997 ou, mais recentemente ou por 4 critérios do SLICC/ACR 2012. <sup>(1,2)</sup>

A glomerulonefrite é conhecida como uma das complicações mais comuns e mais graves do LES e está frequentemente associada à presença do anticorpo antinuclear (FAN) e do anti ds DNA. <sup>(2)</sup> A

nefrite lúpica é um preditor importante do prognóstico <sup>(3)</sup>.

As glomerulonefrites lúpicas são classificadas de acordo com a *International Society of Nephrology* (ISN) e a *Renal Pathology Society* (RPS) ou, ainda pela classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS). Em pacientes com análise urinária alterada ou função renal diminuída, a biópsia pode ajudar a estabelecer uma conduta terapêutica adequada e a julgar o prognóstico. O uso de ciclofosfamida e azatioprina e, mais recentemente, do mofetil micofenolato mostraram reduzir a morbidade associada a esta doença; a terapia de manutenção reduz o risco da doença evoluir para estágio final. <sup>(2)</sup> Todavia estas medicações são tóxicas e o seu uso deve ser judicioso, ficando reservado para as classes histológicas mais graves e com pior evolução. <sup>(4)</sup>

O FAN é geralmente detectado em 95% dos pacientes com LES. <sup>(1)</sup> Quando a imunofluorescência era feita utilizando-se fígado de rato como substrato, os 5% restantes, apesar de FAN negativo, poderiam ser anti-Ro (SS-A) positivos uma vez que os tecidos desse animal são destituídos desse antígeno. <sup>(3)</sup> Entretanto, em estudos recentes, nos quais FAN é analisado por técnica de imunofluorescência indi-

Trabalho realizado no Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, Curitiba, PR, Brasil.

1 - Professor do Curso de Medicina da Faculdade Evangélica do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

2 - Acadêmico do Curso de Medicina da Faculdade Evangélica do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

reta usando células humanas como as Hep-2, somente 0,14% dos casos apresentam esse marcador sorológico negativo. <sup>(4)</sup> Nesses casos, a biópsia renal, é necessária porque, além de estabelecer a classificação histológica, pode ter implicações prognósticas e terapêuticas além de excluir outras possibilidades diagnósticas. <sup>(3)</sup>

Relata-se aqui um caso raro de LES com FAN negativo cujo diagnóstico foi feito pela biópsia renal com o intuito de alertar os médicos que tratam estes pacientes para esta possibilidade.

## DESCRIÇÃO DO CASO

Paciente feminina, 30 anos, procurou o serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba. A paciente relatou história de insuficiência renal aguda devido doença hipertensiva relacionada à gravidez (DHEG) quando estava grávida de trigêmeos. Nesta ocasião duas das crianças morreram e um filho nasceu com 33 semanas de gestação de parto cesáreo. Relatou também já ter tido um aborto com 8 semanas de gestação anteriormente e que a história familiar era positiva para LES, já que duas primas tinham a doença.

De queixas referentes a outros aparelhos tinha dor articular em cotovelos e punhos e parestesia em membros superiores, dispneia e um *rash* eritematoso em face sem alteração com exposição solar.

De antecedentes contava história de hipotireoidismo por tireoidite de Hashimoto em tratamento com reposição hormonal.

A paciente encontrava-se em uso de sinvastatina, diuréticos, corticoide (deflazacorte 30 mg/dia) e reposição de levotiroxina 75 mcg/dia.

O exame físico era normal exceto pela presença de edema importante de membro inferior. Exames feitos anteriormente mostravam uma proteinúria de 5,09 g/24h e um parcial de urina com 7 hemácias/campo, 5 leucócitos/por campo e sem cilindros. O VHS era de 73mm; PCR 1,36 mg/dL ; C3 169mg/dL; C4 3mg/dL; CH50 221U/ml.

O FAN, anti ds DNA, anti Ro, anti La e fator reumatoide eram não reagentes. Anticorpos anticardiolipinas (IgG, IgM) e anticoagulante lúpico foram repetidamente negativos.

Foi então realizada uma biópsia renal na qual constatou a presença de nefrite lúpica, classe V da OMS modificada e classe V da ISN/RPS 2003. A imunofluorescência apresentou IgG: +++/+++ granular periférico em alças capilares; IgA: traços; IgM: +/+++ granular periférico em alças capilares e no mesângio; C3: +/+++ granular periférico em alças capilares e no mesângio; C1q: +/+++ granular periférico em alças capilares com uma interpretação de padrão imune compatível com nefrite lúpica.

Com base na história e na biópsia, foi iniciado hidroxiquina e azatioprina. Dois meses após a in-

trodução da azatioprina a paciente ainda apresentava proteinúria importante (em torno de 6 g/24h) sendo então suspenso este medicamento e instalado o uso de mofetil micofenolato com boa melhora.

## DISCUSSÃO

O comprometimento renal ocorre em até 60% dos pacientes com LES, podendo ser a manifestação inicial em muitos dos casos. <sup>(3)</sup> O caso relatado foi diagnosticado através de uma biópsia de rim, na qual se observou nefrite lúpica classe V com imunofluorescência do tipo *full house*.

A biópsia renal no LES é necessária para estabelecer a classificação histológica a qual tem implicações prognósticas e terapêuticas. Serve também para excluir outras manifestações da doença, como a microangiopatia trombótica; determinar os índices de atividade e cronicidade da lesão; e estabelecer possíveis causas de insuficiência renal aguda coexistentes. <sup>(3)</sup> Neste caso, em particular, a biópsia renal, permitiu o diagnóstico. O aspecto histopatológico da nefrite lúpica tem um padrão de imunofluorescência característico conhecido como *full house* que é descrito como sendo um padrão no qual se detectam simultaneamente depósitos de IgA, IgG, IgM, C1q e C3.<sup>(1)</sup> A paciente descrita apresentava FAN negativo, mas possuía história familiar positiva, artrite aditiva, um rash malar e história de abortos.

Como sabemos, o LES é uma doença autoimune que comumente se exacerba durante a gravidez, <sup>(5)</sup> uma vez que os hormônios femininos estão implicados na sua etiopatogenia. Na gravidez humana normal existe uma relativa supressão de citocinas tipo Th1 na resposta dos linfócitos, levando a uma prevalência na resposta do tipo Th2. No LES, onde prevalece a resposta imune do tipo Th2, a gravidez pode estar relacionada com a ativação ou aparecimento da doença como no caso descrito. <sup>(7)</sup>

A prevalência do LES na população é de 1 em 200, a incidência relativamente alta de 10 a 16% de mais de um caso na família sugere uma base genética para o LES.<sup>(6)</sup> Assim como muitas doenças multifatoriais complexas, é presumido que múltiplos genes resultem no desenvolvimento da doença.<sup>(6)</sup> Nos humanos, genes de componentes de complementos e também genes polimórficos (incluindo MHC classe II e III, genes FcγR, IL-6, Bcl-2 e IL-10) são associados com o LES e nefrite lúpica. <sup>(6)</sup> Existem evidências que ligam regiões de cromossomos para a susceptibilidade a doença, como na região 1q41-42 que foi observado em resultados de *scan* de genoma de afetados em um determinado *pedigree*.<sup>(6)</sup> No caso descrito, a paciente apresentava dois familiares com a mesma doença.

Concluindo, os autores gostariam de ressaltar o fato que embora raro, o LES pode ser FAN negativo e que, nos casos com lesão renal, a biópsia deste órgão pode permitir o diagnóstico.

Crema C, Skare TL, Cardoso CEP, Silva MBG, Lerner S, Ramos Júnior O, Perotta B, Rossi PRF, Bartolomei IJP, Graf J. Lupus Ana Negative in a Patient With Glomerulonephritis. *Rev. Méd. Paraná, Curitiba*, 2015;73(2):78-80.

**ABSTRACT** - Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease, and inflammatory disorder with systemic characteristics. Glomerulonephritis is known as one of the most common complications of SLE. The renal manifestations are difficult to characterize and lupus nephritis is an important predictor of prognosis. The antinuclear antibodies (ANA) are usually detected in 95% of patients with SLE. In cases of ANA negative, renal biopsy is necessary because, in addition to establishing the histological classification, has prognostic and therapeutic implications and exclude other diagnostic possibilities. In this paper we present a case of a 30 years old female, with an ANA negative glomerulonephritis after a Specific Hypertensive Disease of Pregnancy that was diagnosed as lupus because of a characteristic renal biopsy.

**KEYWORDS** - Systemic Lupus Erythematosus, Lupus Nephritis, Antinuclear Antibody.

---

## REFERÊNCIAS

1. Caltik A, Demircin G, Bülbül M, Erdogan O, Akyüz SG, Arda N. An unusual case of ANA negative systemic lupus erythematosus presented with vasculitis, long-standing serositis and full-house nephropathy. *Rheumatol Int*. 2010; 32: 2345-2347.
  2. Ortega LM, Schultz DR, Lenz O, Pardo V, Contreras GN. Lupus nephritis: pathologic features, epidemiology and a guide to therapeutic decisions. *Lupus*. 2010; 19: 557-74.
  3. Diógenes SS, Moura TB, Freitas MVC et al. Glomerulonefrite lúpica e ausência de anticorpos antinucleares. Relato de caso *Rev Bras Clin Med*, 2009;7:272-275
  4. Baskin E, Pinar IA, Meneks N, Ozdemir H, Cengiz N. Full house nephropathy in a patient with negative serology for lupus. *Rheumatol Int* 2007; 27:281-284.
  5. FN Ozdemir , Elsurer R, Akcay A et al. Seronegative systemic lupus erythematosus: etiology of nephrotic syndrome and acute renal failure in early postpartum period. *Lupus* 2005; 14, 629-631.
  6. Pereira AC, Jesús NR, Lage LV, Levy RA. Imunidade na gestação normal e na paciente com lúpus eritematoso sistêmico (LES). *Rev Bras Reumatol*. 2005; 45: 134-140.
  7. Tsao BP. Genetics of lupus nephritis. *Trends Immunol*. 2003 ; 24: 595-602.
-