

ARTIGO ORIGINAL

Associação entre anticorpos antifosfolípidos e fator reumatóide em pacientes com nefrite lúpica: um estudo de 187 casos¹Thelma Larocca Skare², Ana Paula Holler³, Priscila Chaves Alves³**Resumo**

Introdução: Nefrite é uma manifestação freqüente no lúpus eritematoso sistêmico (LES), tendo uma prevalência de 40 a 75%. Embora esteja associada com a ocorrência de anticorpo anti-DNA, outros auto-anticorpos podem estar ligados ao seu aparecimento tais como o fator reumatóide (FR) e os anticorpos antifosfolípidos (aPI).

Objetivos: verificar a prevalência de nefrite lúpica local e sua associação com a presença do FR e aPIs.

Métodos: Revisaram-se 187 prontuários de pacientes com LES para presença de nefrite, FR e aPI.

Resultados: Encontrou-se uma prevalência de 35,3% de glomerulonefrite. Houve correlação negativa entre nefrite e FR ($p=0.001$). Não se encontrou associação entre aparecimento de aPI e nefrite, já que o número de pacientes com glomerulonefrite que apresentaram esses testes positivos foram de 8 (32%) em 59; 5 (27,7%) em 58 e 6 (46,1%) em 29, respectivamente.

Conclusão: Existe uma prevalência de 35% de nefrite na população local de LES a qual tem uma associação negativa com aparecimento do FR. Presença de aPIs não influenciaram no aparecimento da nefrite lúpica.

Descritores: 1. Nefrite Lúpica;
2. Fator Reumatóide;
3. Anticorpos Anticardiolipina.

Abstract

Summary: Nephritis is a frequent manifestation of systemic lupus erythematosus (SLE), with an average of 40 to 75%. It's associated with the presence of anti-DNA antibodies; other antibodies may also be involved, such as rheumatoid factor (RF), and antiphospholipid antibodies (aPI).

Objectives: to verify the prevalence of lupus nephritis and its association with RF and aPI antibodies.

Methods: The charts of 187 patients with SLE were reviewed for the presence of nephritis, RF and aPI.

Results: A prevalence of 35.3% of nephritis was found. There was a negative correlation between nephritis and presence of rheumatoid factor ($p=0,001$). No association between the presence of aPI and nephritis was found, since the number of patients with glomerulonephritis that were positive for these tests was of 8 (32%) in 59, 5 (27,77%) in 58 and 6 (46,1%) in 29, respectively.

Conclusion: There is a prevalence of glomerulonephritis of 35% in the local SLE population, which has a negative association with rheumatoid factor presence. Antiphospholipid antibodies aren't associated to the occurrence of lupus nephritis.

Key Words: 1. Lupus nephritis;
2. Rheumatoid factor;
3. Anticardiolipin antibodies.

1. Trabalho realizado no Ambulatório de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba.

2. Profa Titular da Disciplina de Reumatologia da Faculdade Evangélica do Paraná.

3. Acadêmicas do 5º ano de Medicina da Faculdade Evangélica do Paraná.

Introdução

No lúpus, uma auto-imunidade generalizada está presente com anticorpos dirigidos contra uma grande variedade de componentes do próprio organismo. As manifestações clínicas dependem do tipo de anticorpo presente, dos órgãos, células ou produtos de células atingidos e da capacidade do organismo corrigir esses defeitos (1).

A nefrite é uma manifestação freqüente do LES, tendo uma prevalência de 40 a 75% (2). Essa manifestação oferece um forte impacto no prognóstico geral da doença devido ao risco de falência renal terminal. Atualmente, graças aos novos recursos terapêuticos, a taxa de doença renal terminal em LES está em torno de 5 a 10%, o que é consideravelmente menor do que em décadas anteriores (3,4). É raro que, nos tempos modernos, um paciente venha a óbito por uremia. Porém, o tratamento precoce da nefrite lúpica e a prevenção de estágios terminais da doença são objetivos importantes no manejo do paciente, com o fim de evitar uma deterioração da qualidade de vida do mesmo, o qual poderia evoluir para terapia com diálise ou transplante renal. As chances de que um indivíduo com LES desenvolva lesão renal diminui à medida que avança a idade de aparecimento da doença, sendo que, naqueles pacientes com 50 anos ou mais de idade na ocasião do diagnóstico, menos do que 5% apresentam nefrite (5). Infelizmente, algumas formas de doença renal lúpica, incluindo formas graves de glomerulonefrites, são assintomáticas e de progressão insidiosa (4), podendo assim ser facilmente negligenciadas pelo clínico. Nesse contexto, é imperativo que os médicos que tratam de pacientes com LES tenham conhecimento profundo acerca das manifestações clínicas e patológicas da nefrite lúpica e que procedam a uma busca ativa periódica desta forma de envolvimento.

São vários os mecanismos envolvidos na patogênese da nefrite do LES. Estes podem atuar sozinhos ou em conjunto para produzir os padrões pleomórficos da doença. Auto-anticorpos podem levar à injúria celular e tecidual pela inflamação mediada por receptor Fc, assim como por citotoxicidade direta, a qual é geralmente complemento-dependente (4). O significado clínico dos auto-anticorpos e sua relação com a patogênese das doenças reumáticas tem sido assunto de estudos e discussões (2). Os altos títulos de anticorpos anti-dsDNA são verificados em pacientes com nefrite lúpica e seus níveis tendem a acompanhar a atividade da doença (2). Em um estudo foi encontrada uma prevalência de 82%

de anti-dsDNA em pacientes com nefrite lúpica (7). A relação dos auto-anticorpos anti-dsDNA, anti-Sm, anti-La, anti-Ro e anti-C1q com a nefrite lúpica já foi bem documentado (7).

O FR tem sido encontrado em 20 a 60% dos pacientes com LES (8,12), embora em títulos bem menores do que em pacientes com artrite reumatóide (9). Pacientes lúpicos com FR têm uma incidência maior de Síndrome de Sjögren, anticorpos anti-Ro, vasculite mesentérica e hipertensão pulmonar (1). Na literatura, há um conflito de opiniões a respeito de um possível fator protetor do FR na nefrite lúpica, assim como na proteinúria, anemia e lesões de pele (1). Observações clínicas têm sugerido que a presença do FR em pacientes com LES está associada com formas brandas ou total ausência da nefropatia lúpica (13).

Em relação aos anticorpos antifosfolípidos (aPL), eles estão presentes em larga escala em doenças auto-imunes e infecciosas (14). Os aPL mais caracteristicamente encontrados no LES são o lúpus anticoagulante (LAC) e o anticorpo anticardiolipina (aCl), encontrados em cerca de 20 a 60% dos pacientes com LES (4,15). A presença destes anticorpos agrava o prognóstico do LES mas o seu papel sobre a ocorrência de glomerulonefrite também não está bem claro.

Este trabalho foi feito com o intuito de verificar a prevalência de nefrite lúpica nos pacientes locais e se auto-anticorpos como fator reumatóide e antifosfolípidos influem no aparecimento de glomerulonefrite lúpica.

Métodos

Este é um estudo retrospectivo no qual foram estudados os prontuários de todos os pacientes com diagnóstico de LES, pertencentes ao ambulatório de Reumatologia do HUEC, que freqüentaram este ambulatório no período de 2000 a 2007, num total de 187 pacientes. Como critério de inclusão, esses pacientes deveriam ter, no mínimo, 4 critérios classificatórios utilizados pelo Colégio Americano de Reumatologia para diagnóstico de LES (1). Os pacientes tiveram seus prontuários revisados para: identificação, idade ao diagnóstico, tempo de doença, presença ou não de glomerulonefrite, tipo de glomerulonefrite, presença de fator reumatóide, presença de anticorpo aCl IgG, IgM. A dosagem do fator reumatóide foi feita pelo método de imunoturbidimetria, sendo considerados como positivos os valores acima de 8 UI/ml. Os anticorpos anticardiolipina foram pesquisados por ELISA, sendo

considerados positivos os valores acima de 15 MPL para aCl IgM e de 15 GPL para aCl IgG. No ambulatório de reumatologia do HUEC, a avaliação de função renal é feita, de rotina, em todo paciente que recebe o diagnóstico de LES, sendo repetida, no mínimo, a cada 6 meses nos casos em que esta é normal. Pacientes com hematúria, cilindúria, proteinúria acima de 0,5 g/l ou disfunção renal são submetidos à biópsia de rim para análise do material por microscopia ótica e para depósitos de imunoglobulinas e complemento por imunofluorescência indireta. Apenas os pacientes que já se apresentam com insuficiência renal crônica não são biopsiados sendo considerados, automaticamente, como portadores de classe VI. Através do resultado histológico obtido, as glomerulonefrites são classificadas de acordo com os critérios da OMS, conforme a tabela 1. (Tabela 1).

Os dados obtidos foram agrupados em tabelas de frequência e de contingência e estudados estatisticamente com auxílio do software GraphPad Prism, versão 4.0. utilizando-se testes Qui-quadrado, Fisher para variáveis nominais e Mann Whitney para variáveis contínuas. O nível de significância adotado foi de 5%.

Resultados

A amostra estudada compunha-se de 6 homens e 181 mulheres com idade de diagnóstico entre 5 e 73 anos (média de $30,6 \pm 11,3$ anos). O tempo de médio de duração da doença foi de $86,5 \pm 60,3$ meses.

Em relação ao estudo das glomerulonefrites, dos 187 pacientes analisados, 66 deles (ou 35,39%) apresentaram resultado de biópsia confirmando a nefrite lúpica. Naqueles com glomerulonefrite, existia classe IV em 50%, classe III em 16,6%, classe V em 16,6%, classe II em 10,6% e 6,06% foram classificadas como com classe VI. (Gráfico 1).

Na população com glomerulonefrite, a idade média ao diagnóstico foi de 27,5 anos; já para os sem glomerulonefrite, a idade média foi de 32 anos ($p=0.0009$, Mann Whitney). Quanto ao tempo de doença, não houve diferença estatística entre os pacientes com e sem glomerulonefrite, já que o tempo médio de doença para os pacientes com doença renal foi de $85,6 \pm 7,8$ meses e para os pacientes sem foi de $87,0 \pm 5,3$ meses ($p=0,87$, Mann Whitney).

Em 163 pacientes existia pesquisa de FR, sendo 42 (25,7%) positivos; 169 tinham pesquisa de aCl IgG, sendo

25 (14,7%) positivos; 168 tinham pesquisa de aCl IgM, sendo 18 positivos (10,7%).

Estudando-se a associação entre presença do FR e ocorrência de glomerulonefrite observou-se que, dos pacientes com glomerulonefrite, 6,8% (4/58) eram FR positivos enquanto 93,1% (54/58) eram negativos para esse auto-anticorpo. (Tabela 2)

Quanto à pesquisa de anticorpos anticardiolipinas, 87,7% dos pacientes com glomerulonefrite era negativos para aCl IgG e 92,4% para aCl IgM (Tabela 3).

Discussão

A doença renal ocorre em 40 a 75% dos pacientes com LES, geralmente dentro de cinco anos após o início da doença, e é um dos fatores preditivos de um prognóstico pobre (2). Uma prevalência aproximada foi encontrada no presente estudo, sendo de 35,39% em 187 pacientes. Nefrite é a característica mais importante do lúpus assim como o dano ao rim é a maior ameaça à sobrevida do paciente a longo termo (5,7,22). Aproximadamente 10 a 15% dos pacientes com nefrite lúpica evoluem para doença renal terminal (5), o que por si só mostra a grande importância do conhecimento sobre todos os fatores que nela influem. Neste estudo foi verificada uma maior prevalência do tipo proliferativa difusa, a qual apareceu em 50% dos casos, sendo esse achado concordante com o de outros estudos (1,19,23,24).

Um outro dado encontrado é o de que o tempo de doença não interferiu na ocorrência de glomerulonefrite. Isto deve manter o médico alerta, desde as fases iniciais da doença, para a possibilidade dessa complicação.

Esse estudo encontrou, também, que os pacientes com nefrite são significativamente mais jovens do que os sem, o que contribui para a afirmação de que a pouca idade ao diagnóstico influi no aparecimento da nefrite. Cameron (5) encontrou resultados semelhantes, sendo que a idade média ao diagnóstico do grupo com nefrite foi de 25,6 anos contra 33,7 anos do grupo sem nefrite. Há relato de que naqueles pacientes com mais de 50 anos ao diagnóstico do LES, menos do que 5% apresentam nefrite (5).

Em relação aos auto-anticorpos, um papel protetor do FR na patogênese da nefrite lúpica foi inicialmente proposto por Davis e Bollet (27). Essa hipótese pode ser reforçada pelo fato de que, pacientes com artrite reumatóide (AR) e FR positivo, quando tratados com sais de ouro, estavam mais protegidos de seus efeitos

colaterais renais do que os sem FR (28). A nefropatia por administração de sais de ouro representa um exemplo típico de nefrite por imunocomplexos (29), semelhante a que aparece no LES. Skrifvars e cols (28) relataram que, todos os pacientes com AR que desenvolveram proteinúria após terapia com sais de ouro eram FR negativos (28), reforçando essa teoria.

No presente estudo constatou-se que a presença do FR se correlaciona de maneira negativa com a GNF caracterizando um efeito protetor desse anticorpo. Esse resultado é similar ao de Davis e Bollet (27) e Helin e cols (13), sendo que nesse último somente 3 dos 35 pacientes com glomerulonefrite tiveram FR positivo. Já Turner-Stokes e cols (11) relataram não ter encontrado diferenças estatisticamente significativas na detecção de FR entre os pacientes com e sem nefrite lúpica. Helin e cols (13) sugeriram que a discrepância entre os resultados dos estudos possa decorrer de diferentes métodos utilizados na detecção do FR, e por diferenças de amostra de pacientes com LES.

Quanto aos anticorpos aPI, não foi encontrado nesse trabalho associação entre o aparecimento de aCI IgG e aCI IgM e a ocorrência de nefrite lúpica. Resultados semelhantes foram relatados por Alba e cols (2), e por Frampton, Hicks e Cameron (30), que demonstraram não existir associação de qualquer isotipo de anticorpo aCI com a presença da nefrite lúpica. Ao contrário, no estudo realizado por Loizou e cols (14), foi encontrada uma prevalência muito maior de níveis de aCI IgG e/ou IgM nos pacientes lúpicos com nefrite ativa em relação àqueles sem nefrite. Outro estudo que reforça a hipótese de uma associação entre a presença dos anticorpos aCI IgG e IgM com a nefrite lúpica foi realizado por Fialova e cols (31). Esse autor encontrou uma incidência maior de aCI nos pacientes com nefrite, sendo a incidência de aCI IgG de 54% nos pacientes com nefrite (n=22) e de 6.5% no grupo controle. Para o aCI IgM a incidência foi de 23% nos pacientes com nefrite e de 3.2% no grupo controle.

Em resumo, a prevalência de nefrite lúpica em nosso meio é de 35,39% sendo a classe IV da OMS a mais prevalente. Verificou-se que os pacientes com nefrite são significativamente mais jovens do que os sem nefrite e que o tempo de doença não interferiu no aparecimento dessa complicação.

Quanto às associações entre os anticorpos pesquisados e a glomerulonefrite, foi encontrado que a presença do FR teve um papel protetor sobre o rim e os anticorpos aCI IgG e IgM não mostraram nenhuma associação com aparecimento da lesão renal.

Referências Bibliográficas:

1. Skare TL. Lúpus eritematoso sistêmico. In Skare LT, ed. Reumatologia, Princípios e Prática. Rio de Janeiro (RJ): Ed Guanabara Koogan; 1999. p. 135-5.
2. Alba P, Bento L, Cuadrado MJ. Anti-dsDNA, anti-Sm antibodies, and the lupus anticoagulant: significant factors associated with lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 556-60.
3. Fiehn C. Early Diagnosis and treatment in lupus nephritis. *J Rheumatol* 2006; 33: 1464-6.
4. Balow JE, Boumpas DT, Austin III HA. Systemic lupus erythematosus and the kidney. In: Lahita RG, ed. *Systemic Lupus Erythematosus*. 4º ed. San Diego: Elsevier; 2004. p. 877-912.
5. Cameron JS. Lupus Nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 413-24.
6. Barr RG, Seliger S, Appel GB. Prognosis in proliferative lupus nephritis *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 2039-46.
7. Ravirajan CT, Rowse L, MacGowan JR, Isenberg DA. An analysis of clinical disease activity and nephritis-associated serum autoantibody profiles in patients with systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study. *Rheumatology* 2001; 40: 1405-12.
8. Schur PH. Laboratory evaluation of patients with systemic lupus erythematosus. In: Lahita RG, ed. *Systemic Lupus Erythematosus*. 4º ed. San Diego: Elsevier; 2004. p 644.
9. Skare TL. Laboratório em reumatologia. In Skare T, ed. *Reumatologia, Princípios e Prática*. Rio de Janeiro (RJ): Ed Guanabara Koogan; 1999. P. 135-55.
10. Westwood OMR, Nelson PN, Hay FC. Rheumatoid factors: what's new? *Rheumatology* 2006; 45: 379-85.
11. Turner-Stokes L, Jones M, Addison I, Mansell M, Isenberg DA. Does rheumatoid factor protect lupus patients from the development of nephritis? *Ann Rheum Dis* 1989; 48: 14-16.
12. Quismorio Jr FP. Other serologic abnormalities in systemic lupus erythematosus. In Dubois, ed. *Lupus erythematosus*, 1987. P. 244.
13. Helin H, Korpela M, Mustonen J, Pasternack A. Rheumatoid factor in rheumatoid arthritis associated renal disease and in lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 1986; 45: 508-511.
14. Loizou S, Samarkos M, Norsworthy PJ, Cazabon JK, Walport MJ, Davies KA. Significance of

- anticardiolipin and anti- β_2 glycoprotein I antibodies in lupus nephritis. *Rheumatology* 2000; 39: 962-8.
15. Gezer S. Antiphospholipid syndrome. *Dis Mon* 2003; 49: 691-742.
 16. Atsumi T, Matsuura E, Koike T. Immunology of antiphospholipid antibodies and cofactors. In: Lahita RG, ed. *Systemic Lupus Erythematosus*. 4º ed. San Diego: Elsevier; 2004. P 1081-1105.
 17. Bermas BL, Erkan D, Schur PH. Clinical manifestations and diagnosis of antiphospholipid syndrome. *UpToDate* 2007. Capturado em www.uptodate.com em junho de 2007.
 18. Hughes GR, Harris MN, Gharavi AE. The anticardiolipin syndrome. *J Rheumatol* 1986; 13: 486-9.
 19. Moroni G, Ventura D, Riva P, et al. Antiphospholipid antibodies are associated with an increased risk for chronic renal insufficiency in patients with lupus nephritis. *Am J Kid Dis* 2004; 43: 28-36.
 20. Fofi C, Cuadrado MJ, Godfrey T, Abbs I, Khamashta MA, Hughes GR. Lack of association between antiphospholipid antibody and WHO classification in lupus nephritis. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19: 75-7.
 21. Pierangeli SS, Chen PP, Gonzalez EB. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid síndrome: an update on treatment and pathogenic mechanisms. *Curr Opin Hematol* 2006; 13: 3066-75.
 22. Le Page S, Williams W, Parkhouse D. Relationship between lymphocytotoxic antibodies, anti-DNA antibodies and a common anti-DNA idiotype PR4 in patients with SLE, their relatives and spouses. *Clin Exp Immunol* 1989; 77: 314-8.
 23. Bhandari S, Harnden P, Brownjohn AM, Turney JH. Association of anticardiolipina antibodies with intraglomerular thrombi and renal dysfunction in luous nephritis. *Q J Med* 1998; 91: 401-9.
 24. MacGowan JR, Ellis S, Griffiths M, Isenberg DA. Retrospective analysis of outcome in a cohort of patients with lupus nephritis treated between 1977 and 1999. *Rheumatology* 2002; 41: 981-7.
 25. Mok CC. Prognostic factors in lupus nephritis. *Lupus* 2005; 14(1): 39-44.
 26. McAlindon T, Giannotta L, Taub N, D´Cruz D, Hughes D. Environmental factors predicting nephritis in systemic lupus erythematosus. *An Rheum Dis* 1993; 52: 720-724.
 27. Davis JS, Bollet AJ. Complement levels, rheumatoid factor, and renal disease in systemic lupus erythematosus (SLE). *Arthritis Rheum* 1966; 9: 499-500.
 28. Skrifvars BV, Törnroth TS, Tallqvist GN. Gold-induced immune complex nephritis in seronegative rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1977; 36: 549.
 29. Teruel JL, Mampaso F, Escobar EM, Hernández RM, Orte J, Ortuño J. Nefropatía por oro. *Rev Esp Reumatol* 1983; 10: 8-11.
 30. Frampton G, Hicks J, Cameron JS. Significance of anti-phospholipid antibodies in patients with lupus nephritis. *Kidney Int* 1991; 39(6): 1225-31.
 31. Fialová L, Zima T, Tesar V, et al. Antiphospholipid antibodies in patients with lupus nephritis. *Renal Failure* 2003; 25(5): 747-58.

Tabela 1 – Classificação da OMS para Glomerulonefrite Lúpica (1)

Classe I	Glomérulo normal
Classe II	Nefrite mesangial pura
Classe III	Glomerulonefrite focal
Classe IV	Glomerulonefrite proliferativa difusa
Classe V	Glomerulonefrite membranosa

Tabela 2 – Associação entre glomerulonefrite e a presença de fator reumatóide em 163 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico

	Com glomerulonefrite	Sem glomerulonefrite
Látex + (n*=42)	4 (9,9%)	38 (90,47%)
Látex - (n*=121)	54 (44,62%)	68 (56,19%)

Teste de Fisher < 0,001

*n= número da amostra estudada

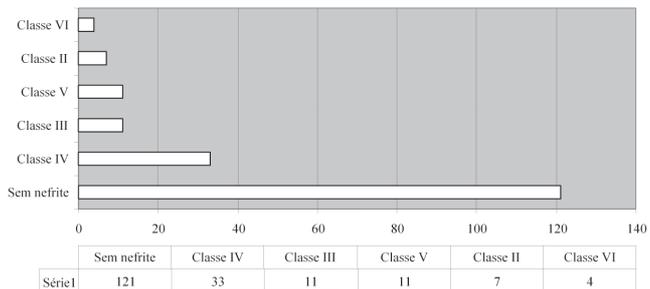
Tabela 3 – Associação entre a ocorrência de glomerulonefrite e anticorpos anticardiolipina

Anticorpos anticardiolipina (aCl)	GNF +	GNF -	p
aCl IgG + (n*=25)	8 (32%)	17 (68%)	0,82**
aCl IgM+ (n*=18)	5 (27,7%)	13 (72,2%)	0,52**

*n= número da amostra

**Teste do qui quadrado

Tabela 3 – Associação entre a ocorrência de glomerulonefrite e anticorpos anticardiolipina



Endereço para Correspondência:

Thelma Larocca Skare

Rua João Alencar Guimarães, 796

Curitiba – Paraná

CEP: 80310-420

E-mail: tskare@onda.com.br