

Síndrome Nefrótica na Diabetes Mellitus: Um *Verfremdungseffekt*

Vitor Ramalho, Pedro Pessegueiro, João Aniceto, Conceição Barata*,
Francisco Azevedo* , Carlos Pires

Unidade de Nefrologia, *Serviço de Medicina I.
Hospital do Espírito Santo, Évora.

RESUMO

Os autores apresentam um caso de uma doente diabética tipo 2 (diagnosticada há 5 anos), hipertensa, internada com os diagnósticos presuntivos de pielonefrite aguda e síndrome nefrótica por nefropatia diabética. Fez terapêutica antibiótica, diurética e restrição salina com melhoria clínica e laboratorial mantendo hematúria e proteinúria nefrótica. O estudo imunológico revelou C3 diminuído com C4 normal. Fez biopsia renal que revelou glomerulonefrite proliferativa endocapilar com depósitos

de C3 - glomerulonefrite pós infecciosa. O teste anti-estreptolisina O e anti-hialuronidase com valores três vezes o considerado normal permitiu o diagnóstico de glomerulonefrite pós estreptocócica.

Serve o presente caso para confirmar a exceção à regra: nem todo o síndrome nefrótico em doente diabético resulta da nefropatia diabética, nem todas as glomerulonefrites pós estreptocócicas se apresentam com um quadro de síndrome nefrítico *tout court*.

Palavras chave: diabetes mellitus, glomerulonefrite pós-estreptocócica, síndrome nefrótica.

Recebido em 14/07/2005

Aceite em 05/11/2005

SUMMARY

Nephrotic Syndrome in Diabetes Mellitus: A *Verfremdungseffekt*

The authors present a case of a patient with hypertension, type 2 diabetes (diagnosed 5 years previously), admitted with acute pyelonephritis and nephrotic syndrome, possibly caused by diabetic nephropathy. Clinical and analytical improvement after treatment with antibiotics, diuretics and saline restriction was seen, but haematuria and nephrotic proteinuria persisted. The immunology study revealed diminished C3 with normal C4. The renal biopsy showed proliferative endocapillary glomerulonephritis with C3 deposits – infection related glomerulonephritis. The presence of antibodies against streptococcal components (antistreptolysin O and antihyaluronidase) allowed the diagnosis of post streptococcal glomerulonephritis to be made.

This case represents an exception to a usual rule: a diabetic patient with nephrotic syndrome does not always have diabetic nephropathy and poststreptococcal glomerulonephritis does not always present as a pure nephritic syndrome.

Key Words: diabetes mellitus, nephrotic syndrome, poststreptococcal glomerulonephritis.

INTRODUÇÃO

A diabetes mellitus (DM) é frequentemente complicada por nefropatia. Após o aparecimento de macroalbuminúria, cerca de 30 a 40% dos diabéticos vão desenvolver doença renal progressiva, frequentemente com proteinúria nefrótica, necessitando de terapêutica substitutiva da função renal em 8-10 anos¹.

Um síndrome nefrótico em doente com DM

é frequentemente assumido como secundário à nefropatia diabética. Na maioria dos casos isto é verdade. No entanto em alguns doentes, sobretudo nos diabéticos tipo 2, podem ser identificadas outras doenças glomerulares¹. Estudos retrospectivos mostram uma incidência entre 12 e 81% de doença renal não relacionada com a diabetes mellitus (DRND). Esses trabalhos também revelam a existência de factores preditivos da presença de DRND levando ocasionalmente a formas de tratamento alternativas numa tentativa de reverter ou evitar a progressão da insuficiência renal^{1,2}.

CASO CLÍNICO

Doente de 46 anos, sexo feminino, com antecedentes de hipertensão arterial e diabetes mellitus tipo 2 (diagnosticada há 5 anos) e síndrome gripal três semanas antes do início das queixas. Três dias antes do internamento inicia quadro clínico de edema generalizado, cansaço fácil, disúria, poliúria, calafrios, sem febre, tendo iniciado antibioterapia com quinolona *per os*. Perante agravamento clínico recorre ao serviço de urgência tendo sido internada com os diagnósticos presuntivos de pielonefrite aguda em resolução e síndrome nefrótica por nefropatia diabética. Ao exame objectivo constatou-se anasarca e hipertensão arterial grau 1 e analiticamente tinha leucocitose 13000/ μ L com 83% neutrófilos, proteína c reactiva de 4,5 mg/dL, creatinina 1,4 mg/dL, hipercolesterolemia 238 mg/dL, hipoalbuminemia 3,1 g/dL, hiper- α 2-globulinemia, hematúria 3+, proteinúria 3+ e leucocitúria 1+. Não foram observados cilindros eritrocitários e glóbulos vermelhos dismórficos.

Durante o internamento fez terapêutica antibiótica, diurética e restrição salina com resolução das queixas urinárias e melhoria progressiva da função renal e dos parâmetros

inflamatórios. Manteve contudo sedimento urinário activo com proteinúria nefrótica (4,4g/24h). Realizou fundoscopia e exame neurológico que não tinham alterações. Os doseamentos de crioglobulinas, ANCA e anticorpos anti-nucleares (ANA e anti dsDNA) foram negativos. O nível do factor do complemento C3 apresentava-se baixo com C4 normal. A biopsia renal revelou a presença de uma glomerulonefrite proliferativa endocapilar com depósitos de C3.

Realizou ecocardiograma que não mostrou alterações. O teste anti-estreptolisina O e anti-hialuronidase revelaram valores três vezes o normal, permitindo assim o diagnóstico de glomerulonefrite pós-estreptocócica.

Após a alta hospitalar foi seguida em consulta de nefrologia, observando-se aos 3 meses completa recuperação da função renal, resolução do síndrome nefrótico e sedimento urinário com microalbuminúria de 180mg/24h.

DISCUSSÃO

Este caso representa uma forma atípica de apresentação de um síndrome nefrótico numa doente com diabetes mellitus não insulino dependente (DMNID).

A anasarca e a presença de proteinúria nefrótica (com aumento da α 2-macroglobulina e hipercolesterolemia) apontava para a existência de um síndrome nefrótico evoluído. No entanto este facto não podia ser explicado no contexto de diabetes com cinco anos de evolução, sobretudo admitindo que o diagnóstico não excedeu em muito o início da doença.

A presença de um sedimento urinário activo na altura do internamento poderia ser consequência da pielonefrite aguda, e a inexistência de cilindros eritrocitários ou de glóbulos vermelhos dismórficos poderia, de algum modo, presumir isso mesmo. Contudo, após a cura

da intercorrência infecciosa urinária, além do síndrome nefrótico, o sedimento urinário manteve-se activo, tornando-se mais provável a sobreposição de outra doença renal não relacionada com a diabetes mellitus (DRND).

Numa metanálise verificou-se a presença de DRND em doentes com diabetes mellitus (DM) em número muito variável de casos, com incidências entre 12% e 81%². Tais números reflectem certamente vários enviesamentos das amostras, já que tendem a incluir selectivamente doentes com apresentações clínicas incaracterísticas da glomerulosclerose diabética^{3,4}.

Esses trabalhos permitiram a identificação de diferentes factores preditivos da presença de outra doença renal não associada a DMNID, tais como: o início tardio da DM³, o tempo de duração da DM inferior a 5 anos⁵, a presença de hematuria⁵, a ausência de neuropatia autónoma^{3,4,6-8}, ausência de retinopatia³⁻⁸ e a presença de outras doenças sistémicas³.

Num estudo prospectivo para a avaliação da frequência da complicação de doença não diabética em doentes com DMNID, foram avaliadas 33 biopsias consecutivas em doentes diabéticos com proteinúria. Os autores verificaram que nenhum doente exibia sinais inequívocos de doença glomerular não diabética, concluindo que a proteinúria não parece constituir factor preditivo de doença renal não diabética, pelo que não é indicação para biopsia renal nestes doentes, não devendo este procedimento ser efectuado por rotina⁹.

No caso da nossa doente, tínhamos a presença de uma DMNID com cinco anos de evolução. A ausência de neuropatia autónoma e de retinopatia, tal como a presença de hematuria microscópica e leucocitúria como factores que faziam predizer a existência de uma doença renal não relacionada com a DM.

As DRND mais frequentemente encontradas em doentes com DMNID são a nefropatia IgA

(19%), a glomerulopatia membranosa (19%), pós infecciosa (16%), doença de lesões mínimas (14%) e glomerulonefrite rapidamente progressiva (9%)¹.

Os doentes com nefropatia IgA usualmente apresentam-se com hematúria. Cerca de 40-50% dos doentes têm hematúria macroscópica associada frequentemente a infecções do tracto respiratório alto e, menos frequentemente com pneumonia, gastroenterite ou infecções do tracto urinário. A presença de hematúria microscópica, usualmente com proteinúria, constitui outra apresentação em cerca de 30-40% dos doentes e é mais comum nos maiores de 40 anos. O síndrome nefrótico é muito mais raro (cerca de 5%) e é mais frequente entre crianças e adolescentes¹⁰⁻¹³.

Os doentes com glomerulopatia membranosa apresentam-se em mais de 80% dos casos com um síndrome nefrótico. A maioria dos outros casos apresenta-se sob a forma de proteinúria assintomática detectada numa análise de urina de rotina. A hematúria macroscópica é rara, mas assiste-se à presença de hematúria microscópica em até cerca de metade dos doentes^{14,15}.

Apesar de qualquer das duas situações nosológicas mais frequentemente associadas à DM poder estar presente, no caso em estudo existia um dado que apenas foi conhecido após a execução da biopsia renal – a presença de níveis baixos de C3, com C4 normal, apontando para a presença de uma doença com consumo de complemento e da sua activação pela via alterna. Definitivamente não se tratava de nenhuma das causas mais frequentes de DRND e a nefropatia IgA e a glomerulopatia membranosa foram excluídas.

Na ausência de doença sistémica, a presença de níveis baixos de C3 levam de imediato a colocar a hipótese de se tratar de uma glomerulonefrite membrano-proliferativa ou de

uma glomerulonefrite pós-infecciosa.

A glomerulonefrite membrano-proliferativa apresenta-se na maioria das vezes como um síndrome nefrótico (>50%), sendo o síndrome nefrótico (10-20%), a hematúria macroscópica (<10%) e a hematúria microscópica (20-30%) outras formas de apresentação. Contudo, a associação de síndrome nefrótico com hematúria microscópica é a forma mais comum de apresentação. Aquando do diagnóstico, existe concomitantemente, hipertensão arterial e retenção azotada em cerca de 1/5 dos casos¹⁶.

A presença de níveis baixos de C3 na altura da apresentação da glomerulonefrite membrano-proliferativa tipo II é identificada em 60-80% dos casos, ocorrendo menos frequentemente no tipo I (30-50%). No decurso da doença, cerca de metade dos doentes com o tipo I e três quartos dos doentes com tipo II têm níveis de C3 baixos. Os valores de C4 raramente estão alterados no tipo II na altura da apresentação da doença, ocorrendo baixa do nível de C4 em 5-15% dos casos da glomerulonefrite membrano-proliferativa do tipo I. A glomerulonefrite membrano-proliferativa do tipo III é menos comum e o seu modo de apresentação e achados laboratoriais são idênticos aos encontrados no tipo I¹⁶.

A glomerulonefrite pós-infecciosa associada à nefrite de *shunt* ou a um abscesso abdominal exclui-se desde o início devido à história clínica da doente. A presença de uma endocardite subaguda não era provável, não só pela história clínica mas também pelo exame objectivo e porque a hipocomplementémia, nestes casos, é caracterizada não só por níveis baixos de C3, mas também de C4, C1q e CH50. As hemoculturas negativas e a ausência de lesões valvulares não fizeram mais do que ajudar a infirmar tal diagnóstico.

A glomerulonefrite pós estreptocócica tipicamente tem uma história de hematúria macros-

cópica e edema após uma infecção do tracto respiratório superior ou de uma infecção cutânea, sendo o exemplo típico de síndrome nefrótica aguda. Nestes doentes ocorre muito frequentemente (75%) retenção azotada e hipertensão arterial. O sedimento urinário é activo, a redução do C3 e do CH50 ocorre em 84% dos doentes e o síndrome nefrótico não ocorre senão em cerca de 4% das crianças e 20% dos adultos. De facto, a proteinúria nesta doença costuma ser ligeira ou moderada (<2 g/dia) em cerca de 90% dos doentes (17-20).

No presente caso, a biopsia renal e o teste anti-estreptolisina O e anti-hialuronidase permitiu confirmar o diagnóstico de glomerulonefrite pós estreptocócica.

Nos serviços de nefrologia do nosso país, o diagnóstico de glomerulonefrite pós estreptocócica é hoje uma raridade, provavelmente fruto de múltiplos factores, começando pelo uso muito frequente de antibióticos, pela grande frequência de quadros assintomáticos da doença e por ela ser uma doença mais frequente nas crianças.

Em conclusão, perante uma doente com uma patologia cada vez mais frequente (DMNID) que origina uma doença cada vez mais frequente (nefropatia diabética) encontrámos uma doença cada vez mais rara (glomerulonefrite pós estreptocócica) com uma apresentação pouco comum (síndrome nefrótica). Ou, parafraseando o velho mestre do teatro, Bertolt Brecht, *“estranhem o que não for estranho! Não aceitem o que for habitual!...e nunca sigam a regra que está mal.”*

Correspondência:

Dr. Vitor Ramalho
Hospital do Espírito Santo, Unidade de Nefrologia
Largo Sr. da Pobreza
7000-811 Évora

Referências

1. VANHILLE P. The diabetic patient with renal insufficiency. *Diabetes & Metabolism* 2000; 26: 67-72
2. MAK SK, GWI E, CHAN KW, et al. Clinical predictors of non-diabetic renal disease in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2588-91
3. AMOAH E, GLICKMAN JL, MALCHOFF CD, et al. Clinical identification of nondiabetic renal disease in diabetic patients with Type I and Type II disease presenting with renal dysfunction. *Am J Nephrol* 1988; 8: 204-11
4. RICHARDS NT, GREAVES I, LEE SJ, et al. Increased prevalence of renal biopsy findings other than diabetic glomerulopathy in type II diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7: 397-9
5. OLSEN S, MOGENSEN CE. How often is NIDDM complicated with non-diabetic renal disease? *Diabetologia* 1996; 39:1638-45
6. PARVING HH, GALL MA, SKOTT P et al. Prevalence and causes of albuminuria in non-insulin-dependent diabetic patients. *Kidney Int* 1992; 41: 758-62
7. LIPKIN GW, YEATS C, HOWIE A et al. More than one third of type 2 diabetics with renal disease do not have diabetic nephropathy: a prospective study (abstract). *Am J Soc Nephrol* 1994; 5: 379
8. GRENFELL A, WATKINS PJ. Clinical diabetic nephropathy: natural history and complications. *Clin Endocrinol Metab* 1986; 15: 783-805
9. PRAKASH J, SEN D, USHA, KUMAR NS. Non diabetic renal disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Assoc Physicians India* 2001; 49: 415-20
10. IBELS LS, GYORY AZ. IgA nephropathy. Analysis of the natural history, important factors in progression of renal disease and a review of the literature. *Medicine* 1994; 73: 79-102
11. FLOEGE J, FEEHALLY J. IgA nephropathy. Recent developments. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11 2395-2403
12. DONADIO JV, GRANDE JA. IgA nephropathy. *New Engl J Med* 2002; 347: 738-48
13. D'AMICO G, RAGNI A, GANDINI E, FELLIN G. Typical and atypical natural history of IgA nephropathy in adult patients. *Contrib Nephrol* 1999; 52: 285-92
14. BRADY H, O'MEARA Y, BRENNER B. Glomerular Diseases. In Kasper, DL, Braunwald, E, Fauci, A, Hauser, S, Longo, D, Jameson, JL, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th edition. New York: McGraw Hill, 2005: 1674-93
15. FALK RJ, JENNETTE JC, NACHMAN PH. Primary Glomerular Disease. In: Brenner BM, ed. *Brenner and Rector's The Kidney*.

- 7th edition. Philadelphia: Saunders Company, 2004: 1293-1380
16. KHER V, GRELATI S. Mesangiocappillary glomerulonephritis. In: Davidson, A, Cameron, J, Grünfeld, JP, Ypersele, C, Ponticelli, C, Ritz, E, Wineraels, C, eds. Oxford Textbook of Clinical Nephrology. 3rd edition. New York: Oxford University Press, 2005: 523-44
 17. TEJANI A, INGULLI E. Poststreptococcal glomerulonephritis. Current clinical and pathologic concepts. *Nephron* 1990; 50: 1-5
 18. FERRARIO F, KOURILSKY O, MOREL-MAROGER L. Acute endocapillary glomerulonephritis in adults: A histologic and clinical comparison between patients with and without acute renal failure. *Clin Nephrol* 1983; 19: 17-23
 19. BALDWIN DS. Poststreptococcal glomerulonephritis. *Am J Med* 1977; 62: 1-11
 20. LIEN JW, MATHEW TH, MEADOWS R. Acute poststreptococcal glomerulonephritis in adults: a long-term study. *Q J Med* 1979; 48: 99-111