

NEWSLETTER PREMIUM

CASOS CLÍNICOS NEFROPAPERS

Vasculite ANCA-associado

Gabriel Montezuma



ID: RFF. 45 anos, masculino.

HDA: Paciente relata que há cerca de **01 mês iniciou quadro de dispneia** associada a tosse com **escarro sanguinolento**, quando procurou unidade de emergência onde foi prescrito Clavulin + prednisona por 05 dias.

Evoluiu com melhora parcial, mas procurou novamente PS devido a novos episódios de hemoptise após 3 semanas. No PS foi **detectada hipoxemia**, sendo internado. Iniciado então tazocin e transferido dia 21/07 para prosseguir investigação.

- **AP:** Hipotireoidismo e Gota
- **Em uso de:** Alopurinol 300 mg/d + levotiroxina 50 mcg/d
- **HF:** Pai com IAM aos 80 anos

Ao exame:

- **PA 180/110 FC 106 FR 16.**
- **GERAL:** BEG, AAA, normocorado, hidratado.
- **ACV:** RCR 2T BNF, sem sopros.
- **AR:** MV+ com discretas crepitações difusas.
- **Abdômen:** RHA +, flácido, indolor. + **foto abaixo**
- **Extremidades:** edema leve em MMII, TEC < 3s. Com lesões simétricas em MMII (**foto abaixo**).

Por quê Vasculite?

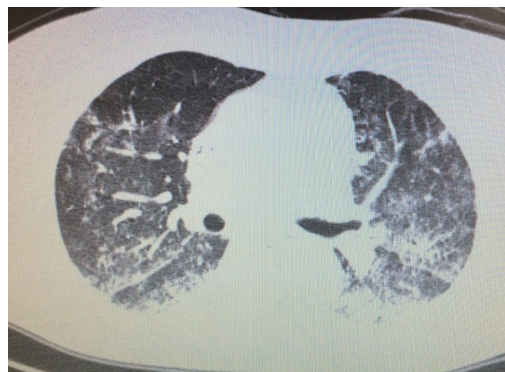
Assim como diversas outras glomerulopatias, o tratamento de vasculites ANCA-associado também apresentou diversas novidades nos últimos anos, incluindo drogas novas e recomendações atualizadas de uso da plasmaférese. Inclusive nova versão do KDIGO 2023 foi lançada há cerca de 3 meses - ainda em versão "revisão dos pares" - assim como nefrite lúpica, justificando a Newsletter...=). E trago novidades após a publicação do KDIGO!

Além disso, trata-se da principal causa na literatura de GNRP, sendo garantido que você terá que tratar algum paciente com vasculite esse não se vc trabalhar em enfermaria!!



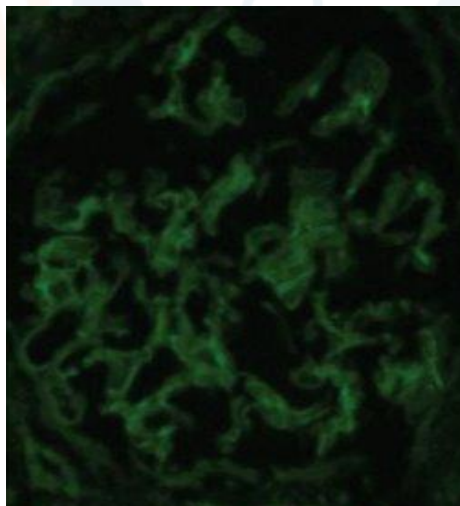
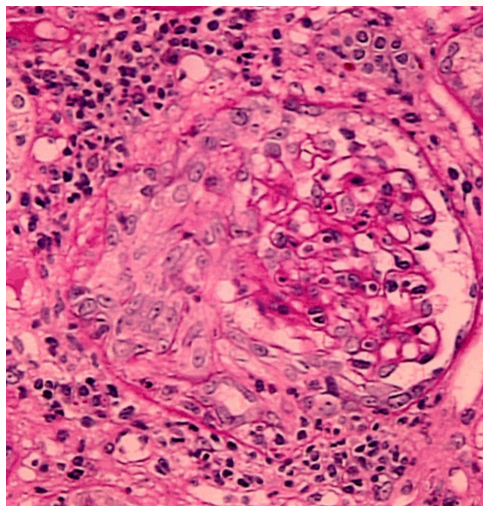
	18/07/23	21/07/2023
Cr (TFGe) / Ur	3,41 mg/dL (2022 - 1,0 mg/dL - (96 ml/min/1,73m ²) / 115 mg/dL	3,9 / 135 mg/dL
Na ⁺ / K ⁺	137 / 4,6 mEq/L	138 / 5,3 mEq/L
Hb / Leuco / Plaq	9,7 g/dL / 12700 cel / 379000	9,2 g/dL / 9000 cel / 350000
VHS / PCR	110 mm / 10,7 mg/dL	

U1	18/07/23
P/C	2,0 g/g
Hemácias	1.000.000 (DE ++)
Leucócitos	260000
Proteína	1,8 g/L



HD: GNRP – hematúria glomerular + função renal em piora (queda > 50% da provável basal) + história clínica de semanas. Sugestivo de vasculite sistêmica, devido a tomografia de tórax com infiltrado bilateral (broncoscopia confirmando hemorragia alveolar) e lesões de pele sugestivas de vasculite leucocitoclástica (confirmado por Bx de pele).

Cd: Biópsia renal – piora da função renal aguda, sem causa definida (provável causa glomerular) + investigação de causa secundária. Fotos e tabela abaixo. E início de pulsoterapia com metilprednisolona + ivermectina.



MO: 9 glomérulos, com 4 com prolif. endocapilar e crescentes (foto ao lado). Fibrose e atrofia tubular de 25%.

Imunofluorescência

Negativo para Igs e complemento = **pauci-imune**.

	21/07/2023
ANCA / FAN / MBG / C3, C4	+ 1:80 (Anti-PR3) / 1:160 NPF / negativo / normais
HBV / HIV / HCV + Crio	Negativos
Eletroforese de proteínas	Sem pico monoclonal

Discussão

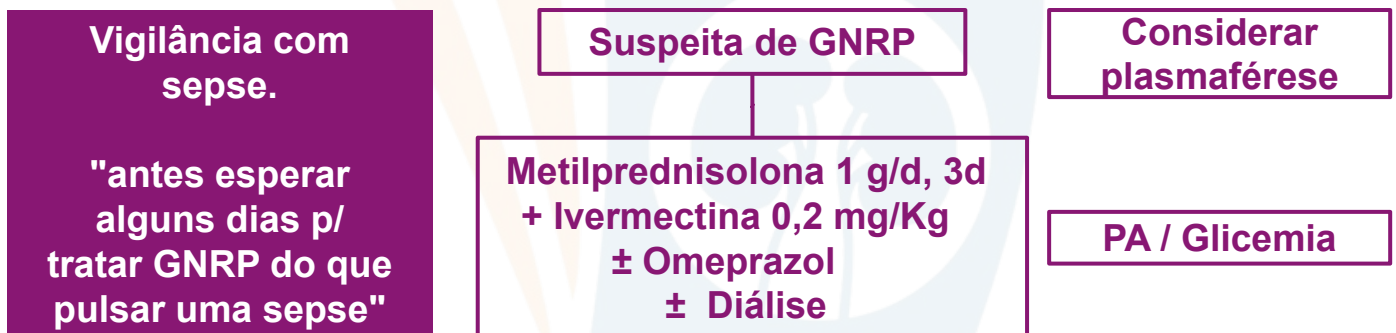
Temos em mãos um caso clássico de GNRP, mas que inicialmente foi tratado como infeccioso. Confusão comum de acontecer, especialmente no início do quadro. A dica é desconfiar de apresentações atípicas em pacientes de baixo risco (sem comorbidades e jovens). Hemoptise, hematúria, ausência de febre, não melhora com primeiro esquema antibiótico, ausência de disúria e dor lombar, imagem pulmonar bilateral, semanas de evolução; são todos sinais atípicos que podem chamar atenção para doenças não infecciosas "simulando" ITU e/ou pneumonia.

Quanto ao **diagnóstico de GNRP, também algumas dicas.**

- 1) É frequente ausência de função renal recente. Se o paciente chega com disfunção renal e com piora progressiva após admissão, deve-se considerar o diagnóstico.
- 2) Causa glomerular também deve ser considerada na presença de hematúria com perda de função sem outra causa (ausência de ITU, pós-renal), por vezes associado a proteinúria < 1g/24h, mas raramente ausente. Cuidado com hematúria 2ª a sonda.
- 3) Infelizmente, alguns casos podem chegar numa fase mais crônica, por demora no diagnóstico, fugindo um pouco do conceito de "semanas de evolução".

Quanto ao **tratamento de urgência com pulso de metilprednisolona**, vários pontos devem ser ponderados (não fazer ou redução de dose ou dias):

- 1) Tempo de espera para o laudo da biópsia e/ou exames laboratoriais (ANCA, Anti-MBG, FAN).
- 2) Diagnósticos diferenciais possíveis.
- 3) Chance de processo infeccioso concomitante e situações de risco, como diabetes.



Diagnóstico Etiológico

Apesar do tratamento de urgência ser o mesmo, a indução de cada uma das etiologias possíveis pode mudar bastante, logo sendo essencial definir-se a causa. E para isso temos duas formas:

- **Imunofluorescência:** pauci-imune = vasculite ANCA; linear = Sd. Anti-MBG/goodpasture; granular = imunocomplexos -> full-house = LES, crio ou associado a infecção. -> (co)dominância IgA = nefropatia por IgA ou associado a infecção.
- **Laboratório:** ANCA (atualmente recomenda-se procurar o anticorpo (MPO, PR3) e não só o padrão – C, P ou atípico); anti-MBG; FAN padrão patológico; complemento – C3 e C4 normais = vasculite, anti-GBM e IgA – C3 baixo e C4 normal = associado a infecção – C3 e C4 baixos = LES, crio.

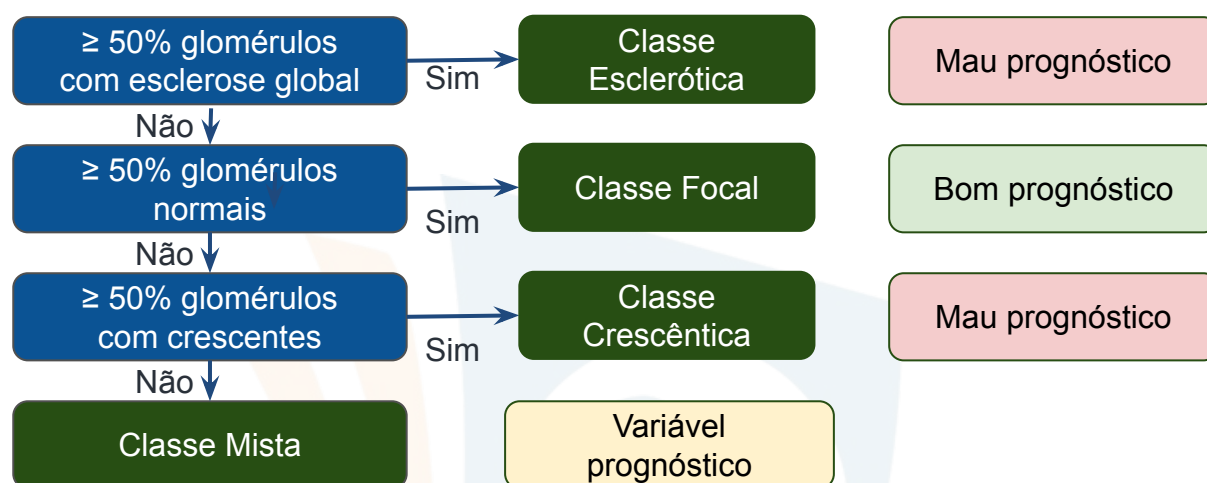
Cuidado com dupla positividade: 5-10% das vasculites tem anti-MBG e/ou FAN+; 20-30% dos Sd. anti-MBG tem ANCA +; 10% dos LES tem FAN +; causas infecciosas podem ter ANCA +, tipo endocardite. Nesses casos, a imunofluorescência e outras manifestações clínicas ajudam no diagnóstico.

Voltando ao Caso

Hemoptise com TC de tórax com infiltrado bilateral, lesão de pele sugestiva de vasculite leucocitoclástica, GNRP, início na 5ª década de vida; são todos parte do quebra-cabeça que se encaixam com vasculite ANCA-associado, o que é confirmado com a biópsia renal e os exames laboratoriais. Sem falar do título da Newsletter...=D.

Antes de partir para a discussão em si da conduta nesse momento, só um ponto de atenção. Chamamos de glomerulonefrite crescêntica (confirmação na biópsia renal da GNRP) quando há > 50% de crescentes na biópsia. Entretanto, não podemos esquecer que trata-se de uma amostra do que acontece no rim. Nosso caso tem < 50% de crescentes, mas com diagnóstico da principal causa de GNRP e diagnóstico sindrômico compatível. Nesses casos o tratamento segue igual uma crescêntica. No caso de vasculite não muda muito o tratamento, mas se fosse IgA em teoria mudaria, já que se crescêntica tratamos = vasculite, se não crescêntica, não trataríamos com TFG_e < 30 ml/min/1,73m².

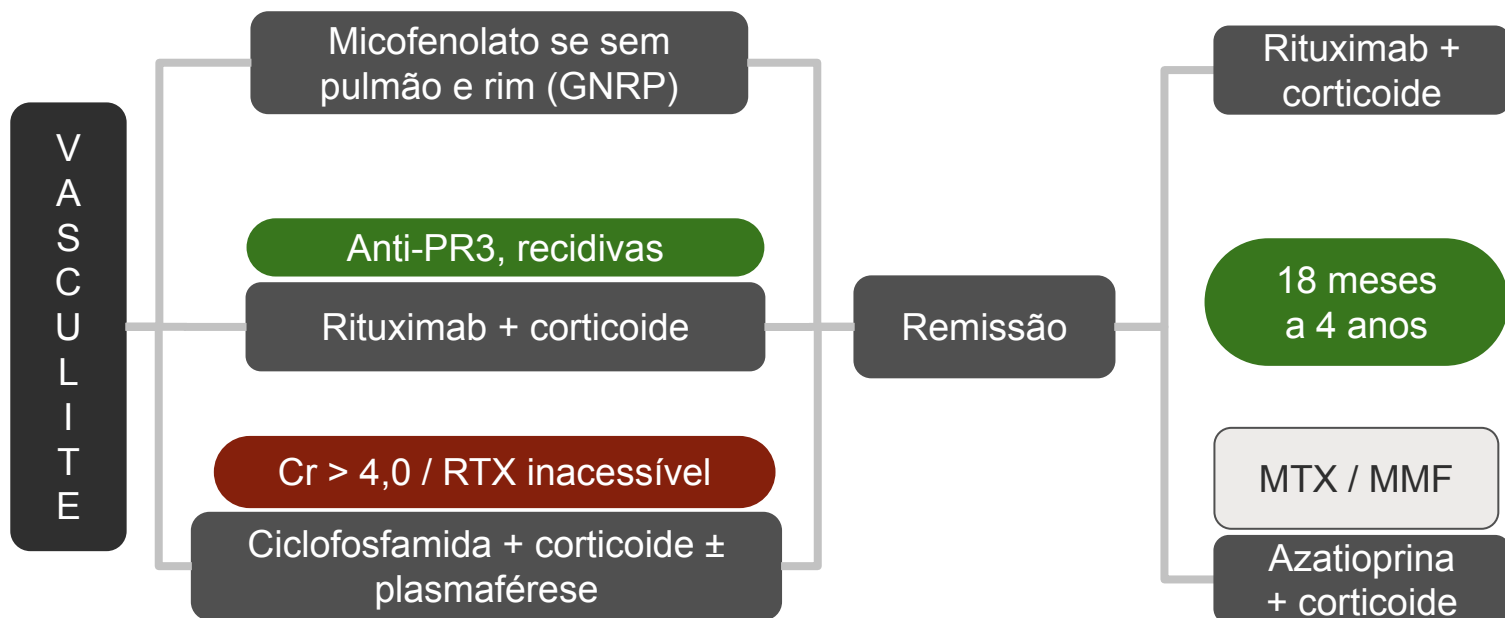
Abaixo classificação histológica proposta no novo KDIGO.



Tratamento de Indução com Imunossupressor

Vasculite é uma doença potencialmente muito grave, com alta taxa de mortalidade em casos não tratados adequadamente. Abaixo coloco alguns pontos-chaves considerados pelo KDIGO para decidir sobre o tratamento ideal.

- ★ A maioria dos casos pode ser tratada com ciclofosfamida ou rituximab (RTX), exceto:
 - Cr > 4,0 mg/dL ou em HD > ciclofosfamida (ou ciclo 2 doses + RTX).
 - recidiva de doença ± PR3 > preferir rituximab.
 - alta dose cumulativa de ciclofosfamida ou evitar infertilidade > rituximab.
 - sem GNRP ou hemorragia alveolar (em especial MPO+) > micofenolato.
 - acessibilidade / custos > ciclofosfamida.
 - manter corticoide menor dose possível > preferir rituximab.
- ★ Tendência a minimizar dose de corticoide (se não necessidade de HD ou hipoxemia).
 - estudos recentes com 0,5 mg/kg/d (LoVAS) ou desmame mais rápido (PexiVAS).
 - Avacopan (anti-C5 – complemento) mostrou mesma taxa de remissão no estudo ADVOCATE, quando comparado ao corticoide (ambos com RTX ou ciclo). Excluídos TFG_e < 15 ml/min/1,73m².
- ★ Vigilância com a principal complicação do tratamento, infecções:
 - uso de bactrim profilático por pelo menos 6 meses, tanto para RTX como ciclo.
 - risco alto de recidiva de hepatite B com rituximab > preferir ciclo se HBsAg+.
 - risco de hipogamaglobulinemia com rituximab, dosar a cada 6 meses e/ou se em vigência de infecção.
 - risco alto de leucopenia com ciclofosfamida, hemograma 10-14 dias após pulso.
 - o risco da ciclo VO é maior que a IV, optar por VO se dificuldade de infusão.



E a plasmáfese? Quando fazer?

Até 2020, com os dados do MEPEX trial, indicava-se para todos com hemorragia alveolar com hipoxemia ou se Cr > 5,7 mg/dL ou com necessidade de diálise. Entretanto, em 2020 o PEXIVAS trial foi publicado, maior estudo com vasculite até o momento, em que o uso da plasmáfese não trouxe benefício em pacientes que apresentavam TFG_e < 50 mL/min/1,73m² (em média 30) ou hemorragia alveolar. Em 2022 uma metanálise foi publicada juntando os dados dos dois estudos e de outros menores e a conclusão é a seguinte:

- ★ Se Cr > 3,4 mg/dL, houve < DRC estágio terminal em 12 meses com plasmáfese.
- ★ Não houve diferença de mortalidade com a plasmáfese.
- ★ Aumento do risco de infecção grave com plasmáfese.

Com isso houve mudança na **indicação de plasmáfese pelo KDIGO 2023:**

- 1) Hemorragia alveolar com hipoxemia e risco de morte precoce.
- 2) Presença de anti-MBG associado (pior prognóstico).
- 3) Se paciente com GNRP e Cr > 3,4 mg/dL.

	Ciclofosfamida VO	Ciclo IV	Rituximab
Dose	2 mg/Kg/d por 3 a 6 meses > 60 anos = 1,5 mg/kg/d > 70 anos = 1,0 mg/kg/d Reduzir + 0,5 mg/kg/d se TFG _e < 30 ml/min.	15 mg/Kg nas semanas 0,2,4,7, 10,13 (máximo 24). > 60 anos = 12,5 mg/kg > 70 anos = 10 mg/kg Reduzir + 2,5 mg/kg se TFG _e < 30 ml/min.	375 mg/m ² , semanal, por 4 semanas ou 1 g no D0 e D15
	Micofenolato	Avacopan	Corticoide
Dose	2 a 3 g/dia (MMF) 1440 a 2160 mg/d se micofenolato de sódio	30 mg 12/12h	1-3g de pulso + 1 mg/kg/d e desmame até 5 mg em 16-19 semanas.

Tratamento de Manutenção

Quando o paciente inicia a indução, o objetivo é que o paciente volte para o mais próximo da função renal de base e com redução de proteinúria e hematúria, mas os dois últimos não são obrigatórios, assim como a negativação do ANCA é um bom sinal mas não obrigatório. Pacientes que após 3 meses persistem em HD têm indicação de interrupção do tratamento e não troca por outro esquema, devido a agressividade da doença, depois de tanto tempo a chance de resposta é muito baixa.

Como se trata de doença muito grave e com taxa de recidiva de até 20-30% nos primeiros anos, é praticamente obrigatório fazer tratamento de manutenção.

Tratamento de manutenção: 1ª linha = azatioprina ou rituximab por 1,5 a 4 anos após remissão. Preferir azatioprina se rituximab não disponível, hipogamaglobulinemia ou HBsAg+. E rituximab se histórico de recidiva prévia, anti-PR3, efeito adverso com azatioprina ou objetivo de retirar corticoide mais rápido.

Uma possível e polêmica exceção colocada pelo KDIGO a realização de manutenção é se o paciente tiver sido induzido por rituximab, for anti-MPO, com baixo risco de recidiva (sem recidiva prévia, acometimento de vias aéreas, ANCA em aumento...) e possibilidade de acompanhamento de perto após remissão completa.

Corticoide ou avacopan devem ser mantidos para a maioria dos pacientes no período de manutenção, associado a outro imunossupressor. Metotrexate e micofenolato também são opções de manutenção na impossibilidade dos outros dois.

	Azatioprina	Rituximab
Dose	1,5-2 mg/Kg/d por até 1 ano do diagnóstico e retirada de 25mg a cada 3 meses ou 1,5-2,0 mg/kg/d por 1,5-2 anos 1,0 mg/kg/d até 4 anos do Dx e retirar 25mg a cada 3 meses. Manter corticoide por 2 anos.	500 mg D0 e D15 após remissão e 6, 12 e 18 meses após. ou 1000mg após remissão e 4, 8, 12 e 16 meses após.

Mensagens Finais

De uma doença com alta taxa de mortalidade, para razoavelmente boas chances de remissão com riscos cada vez menores, é a evolução dos últimos 20 anos nas vasculites ANCA-associado. Entretanto, todo esse novo arsenal só faz sentido se o paciente tiver o diagnóstico realizado a tempo. Infelizmente na nossa prática clínica, ainda é frequente que esses pacientes passem meses perambulando como "infecções pulmonares + renais" antes do diagnóstico. Espero que essa revisão ajude a lembrarmos de pontos importantes do diagnóstico e tratamento para que esses atrasos se tornem cada vez mais raros!

Referências Bibliográficas

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2023 Clinical Practice Guideline for the Management of Antineutrophilic Cytoplasmic Antibody (ANCA)-Associated Vasculitis. **Public Review Draft**
2. Smith RM et al. RITAZAREM co-investigators. Rituximab versus azathioprine for maintenance of remission for patients with ANCA-associated vasculitis and relapsing disease: an international randomised controlled trial. Ann Rheum Dis. 2023.