

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Dissertação com vista à atribuição do título de mestre
no âmbito do Mestrado Integrado em Medicina

Nuno Vicente Rodrigues

Caso de glomerulonefrite rapidamente progressiva associada a ANCA-MPO e imunofluorescência linear com ausência de anticorpo anti-membrana basal

Artigo tipo case report

Trabalho realizado sob a orientação de:

Prof. Doutora Luisa Lobato

Junho 2010

“(...)A maravilha da vida é tudo nela ter justificação(...)”

Miguel Torga in "*Diário (1938)*"

Índice

Escolha do caso	4
Instituições envolvidas	4
Resumo	4
Abstract	5
Introdução	6
Apresentação do caso	8
Discussão do caso	10
Bibliografia	13
Contributo do trabalho	15
Agradecimentos	15

Escolha do caso

A temática abordada neste caso reflecte uma curiosidade pessoal do autor em relação à imensidão de “pontas soltas” que as doenças auto-imunes ainda constituem na Medicina actual. Trata-se de uma área em rápida expansão, face aos constantes avanços, que vão permitindo um conhecimento mais profundo dos fenómenos de auto-imunidade. A classificação clínico-patológica dos processos inflamatórios pode-nos orientar para um entendimento nosológico e abordagem terapêutica específica.

O autor optou por um caso clínico relacionado com a Nefrologia, uma vez que é uma das áreas da Medicina onde a problemática das doenças auto-imunes gera casos mais atípicos, e logo, mais interessantes em ser debatidos.

Instituições envolvidas

Para a elaboração desta tese de mestrado, o autor necessitou da colaboração do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar (ICBAS), sob orientação da Prof. Doutora Luísa Lobato, e do Serviço de Nefrologia do Hospital de Santo António do Centro Hospitalar do Porto.

Resumo

A presença de anticorpos anti-citoplasma dos neutrófilos (ANCA) está associada a vasculites, como a granulomatose de *Wegener*, a poliangite microscópica ou a síndrome de *Churg-Strauss*. No entanto, os ANCA podem existir noutras patologias não vasculíticas como doenças reumáticas, distúrbios gastro-intestinais auto-imunes e fibrose quística. Estes anticorpos podem co-existir em doenças por anticorpos anti-membrana basal glomerular (anti-MBG).

A doença por anticorpos anti-MBG pode surgir por si só ou no contexto da síndrome de *Goodpasture* e, em geral, resulta numa glomerulonefrite aguda ou rapidamente progressiva, tipicamente associada a formação de crescentes. O seu diagnóstico requer a presença de anticorpos anti-MBG no soro ou em amostra de biópsia renal. Entre outras características, à microscopia por imunofluorescência é visível uma deposição linear de IgG.

Tendo como base esta informação, expõe-se e discute-se o caso de um homem de 43 anos que se apresentou com clínica de hipertensão arterial, sem hemorragia pulmonar, com síndrome nefrótica, evolução para insuficiência renal no espaço de um mês e necessidade de diálise ao fim de 6 meses. O estudo imunológico revelou a presença de p-ANCA (MPO) no sangue periférico. Na histopatologia renal foi documentada imunofluorescência linear de

IgG nas membranas basais dos glomérulos e positividade para albumina, C3, C4, C1q, IgA e IgM.

A vasculite por p-ANCA é tipicamente pauci-imune, facto que aqui está ausente. Embora estejam documentados casos de sobreposição clínica das duas entidades, a imunofluorescência linear é exclusiva da vasculite por anti-MBG. A existência de anticorpos anti-MBG não patogénicos conferindo imunofluorescência linear tem sido descrita; no entanto, não há evidência da sua presença a nível sérico no presente caso. No doente descrito, não há anticorpos anti-MBG e p-ANCA em simultâneo. O regime terapêutico escolhido associou prednisolona, pulsos de ciclofosfamida EV e plasmaférese (6 sessões). Independentemente do diagnóstico ser vasculite associada a p-ANCA ou doença por anticorpos anti-MBG, o tratamento seria sobreponível. Não havendo recuperação da função renal, a ciclofosfamida foi suspensa após o 6º ciclo.

Até à data, a insuficiência renal rapidamente progressiva, associada a p-ANCA (MPO) e depósitos de IgG linear na membrana basal do glomérulo com ausência de anti-MBG não foi descrita. Este caso ilustra bem a sobreposição imunológica e clínica da poliangeite microscópica.

Palavras-chave: ANCA-MPO, doença anticorpos anti-MBG, imunofluorescência linear, vasculite, glomerulonefrite rapidamente progressiva

Abstract

Anti-neutrophil cytoplasm antibodies (ANCA) are associated with vasculitis such as *Wegener's* granulomatosis, microscopic polyangiitis or *Churg-Strauss* syndrome. However, ANCA may exist in other non-vasculitic diseases such as arthritis, gastrointestinal disorders and cystic fibrosis. These antibodies can co-exist in disease by anti-glomerular basement membrane (anti-GBM).

Disease by anti-GBM can occur alone or in the context of *Goodpasture's* syndrome, and generally results in acute or rapidly progressive glomerulonephritis, typically associated with formation of crescents. Its diagnosis requires the presence of anti-GBM in serum or in kidney biopsy sample. Among other features, in the immunofluorescence microscopy is visible a linear deposition of IgG.

The author exposes and discusses the case of a 43 year old man who presented with clinical hypertension without lung hemorrhage, with nephrotic syndrome, progression to renal failure within a month and need for dialysis after 6 months. Immunologic studies revealed the presence of p-ANCA (MPO) in peripheral blood. In renal histopathology linear IgG immunofluorescence in the glomerular basement membranes and positivity for albumin, C3, C4, C1q, IgA and IgM were documented.

Vasculitis by p-ANCA is typically pauci-immune, which is absent here. Although there are documented cases of clinical overlap of the two entities, the linear immunofluorescence is typically associated with vasculitis by anti-MBG. The existence of non-pathogenic anti-MBG giving linear immunofluorescence has been described; however, there is no evidence of their presence in the serum in this case. In the patient described, there is no anti-MBG and p-ANCA simultaneously. The chosen treatment regimen included prednisolone, pulses of IV cyclophosphamide and plasmapheresis (6 sessions). Regardless the diagnosis of p-ANCA associated vasculitis or disease by anti-GBM, the treatment would be similar. In the absence of recovery of renal function, the therapy was suspended after the 6th cycle.

To date, the rapidly progressive renal failure associated with p-ANCA (MPO) and linear deposits of IgG in the glomerular basement membrane in the absence of anti-MBG was not described. This case illustrates the clinical and immunological overlapping of microscopic polyangiitis.

Introdução

Os anticorpos anti-citoplasma dos neutrófilos (ANCA) são anticorpos direccionados contra certas proteínas existentes nos grânulos citoplasmáticos de neutrófilos e monócitos, estando

frequentemente presentes em doentes com vasculites sistémicas.

Para a sua detecção, estão disponíveis dois métodos: ensaio por imunofluorescência indirecta (mais sensível) e ensaio por método ELISA (mais específico). Pela imunofluorescência indirecta, podemos visualizar dois padrões distintos: c-ANCA, em que o citoplasma cora de forma difusa e p-ANCA, com uma coloração perinuclear¹. Apesar da maior sensibilidade deste método, existe um forte componente subjectivo devido à interpretação visual dos resultados. Acresce que estes ensaios ainda não estão padronizados e a correlação entre a componente laboratorial e clínica pode não ser fácil. Pelo método ELISA, é possível detectar anticorpos específicos contra a proteinase 3 (PR3) e a mieloperoxidase (MPO), dois antígenos relevantes nas vasculites, localizados nos grânulos azurófilos dos neutrófilos e nos lisossomas peroxidase-positivos dos monócitos. Ambos estão associados a maior especificidade e valor preditivo positivo², devendo então o estudo contemplar sequencialmente imunofluorescência indirecta e método ELISA³. Existe uma correlação entre os resultados dos dois métodos: o padrão c-ANCA está geralmente associado à presença de ANCA (PR3), e o padrão p-ANCA ao ANCA (MPO). No entanto, embora raras, existem excepções a esta conjugação.

Os ANCA estão presentes em diversas vasculites (figura 1), como a granulomatose de *Wegener* (GW), a

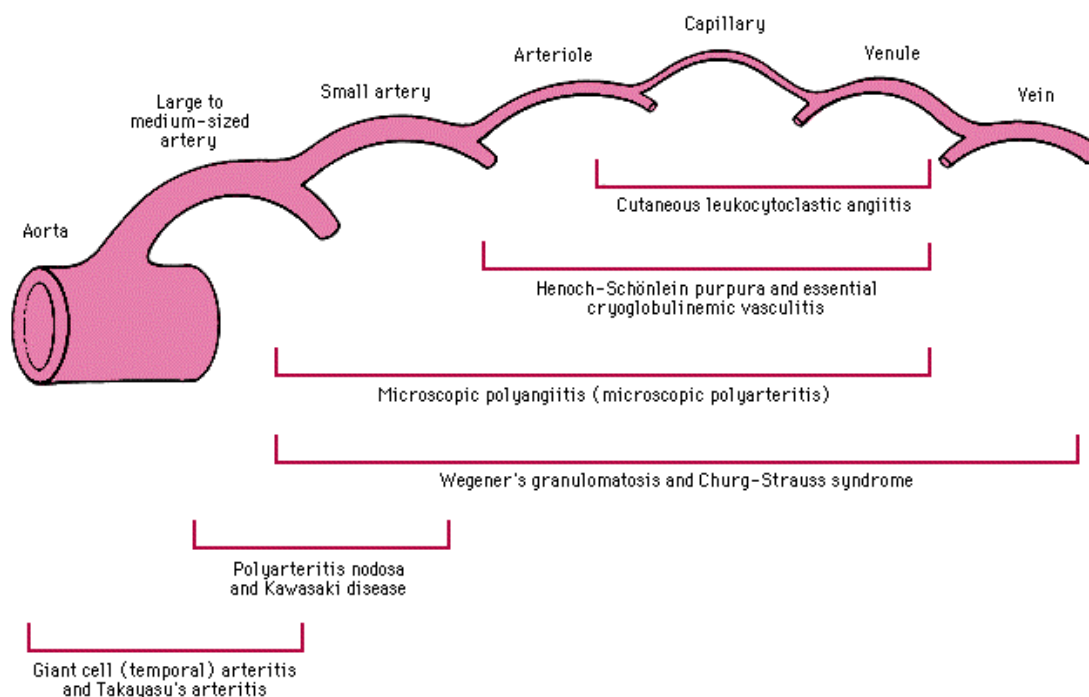


Figura 1 - Representação esquemática das diferentes vasculites.

poliangeíte microscópica, a síndrome de *Churg-Strauss* (SCS), a vasculite limitada ao rim e a vasculite induzida por fármacos⁴. Podem também aparecer noutras patologias não vasculíticas como doença anti-MBG⁵, doenças reumáticas⁶, distúrbios gastro-intestinais auto-imunes⁷ e fibrose quística⁸.

GW caracteriza-se por atingimento granulomatoso dos tratos respiratórios superior e inferior, juntamente com glomerulonefrite, associando-se à presença de ANCA em 90% dos casos (maioritariamente PR3)⁹. Na poliangeíte microscópica estamos perante uma vasculite necrosante, pauci-imune, que afecta pequenos vasos, sendo frequente causadora de glomerulonefrite e inflamação dos capilares pulmonares¹⁰. A distinção entre poliangeíte microscópica e GW é importante e faz-se pela ausência de inflamação granulomatosa na primeira e pela maior

propensão a recidivar após remissão na segunda¹¹. Em 70% dos casos há ANCA (principalmente MPO). SCS inclui manifestações de asma, eosinofilia periférica e tecidual, formação de granulomas extravasculares e vasculite de múltiplos sistemas orgânicos¹². Aproximadamente metade dos pacientes exibem ANCA, sendo o subtipo MPO mais frequente¹³.

A doença por anticorpos anti-MBG é um distúrbio no qual anticorpos são direccionados contra um antígeno específico da membrana basal glomerular (domínio NC1 da cadeia $\alpha 3$ do colagénio tipo IV), resultando numa glomerulonefrite rapidamente progressiva, tipicamente associada a formação de crescentes¹⁴. Para além da produção de anticorpos por linfócitos B, a presença de linfócitos T auto-reactivos contra o mesmo domínio também parece ser importante na patogenia da

doença¹⁵. Pode-se apresentar como glomerulonefrite isolada ou associada a hemorragia pulmonar (síndrome de *Goodpasture*). Afecta pessoas de todas as idades, com os mais jovens (menos de 30 anos) com maior tendência para apresentar a síndrome de *Goodpasture* e os mais velhos (mais de 50 anos) mais propensos a desenvolver glomerulonefrite isolada. Apresenta-se como insuficiência renal aguda acompanhada de proteinúria e um sedimento nefrítico. Caso haja envolvimento pulmonar, os doentes podem apresentar dispneia, tosse e hemoptises com hemorragia pulmonar em 70% dos casos¹⁶; infiltrados pulmonares evidentes na radiografia torácica (figura 2) e aumento da capacidade de difusão do CO são os achados comuns. Doentes sem tratamento têm um prognóstico muito reservado, ocorrendo morte ou necessidade



Figura 2 - Radiografia torácica evidenciando os infiltrados pulmonares típicos da síndrome de Goodpasture.

de diálise em até 90% dos casos¹⁷. Para o diagnóstico é necessária a presença de anticorpos anti-MBG no soro (preferencialmente detectados por ELISA) ou achados típicos na biópsia renal, sendo o último método mais confiável. Aqui, a microscopia de imunofluorescência demonstra a deposição linear de anticorpos IgG ao longo dos capilares glomerulares (figura 3), um achado virtualmente patognomónico. Entre 10 a 38% dos pacientes com doença anti-MBG testam positivamente para ANCA (quase sempre subtipo MPO)¹⁸, facto que sublinha a sobreposição imunológica entre a doença por anticorpos anti-MBG e as vasculites sistémicas.

O autor apresenta um caso de insuficiência renal rapidamente progressiva, associada a p-ANCA (MPO) e depósitos de IgG linear na membrana basal do glomérulo com ausência de anti-MBG.

Apresentação do caso

Um homem de 43 anos foi referido a Nefrologia em Abril de 2007 por hipertensão arterial (diagnosticada há 1 ano e de difícil controlo), insuficiência renal ligeira (ureia plasmática 61 mg/dL; creatinina plasmática 1,2 mg/dL), microhematúria e proteinúria estimada em 3,5 g/dia.

Como antecedentes relevantes há a referir que era pedreiro desde os 10 anos, fumador activo de 22 UMA, com episódios de dispneia, produção brônquica e sibilância

intermitente nos últimos 10 anos, havendo provas de função respiratória que documentavam um síndrome respiratório misto com obstrução acentuada das pequenas vias aéreas.

Cerca de 2 meses depois da avaliação inicial, surgiram artralguas bilaterais de agravamento vespertino (predomínio nos ombros, joelhos e mãos) e edema dos membros inferiores. Nunca teve hemoptise. Foi medicado com 3 anti-hipertensores e programada biópsia renal. Em Junho de 2007, observou-se nova subida dos valores de tensão arterial, edemas generalizados e agravamento rápido da função renal (ureia plasmática 140 mg/dL; creatinina plasmática 3,6 mg/dL), com evidência de síndrome nefrótica (proteinúria 4,7 g/dia; albumina plasmática – 2,4 g/dL; colesterol total 233 mg/dL) e mantendo microhematúria. No sedimento urinário eram visíveis mais de 50 eritrócitos por campo de grande ampliação (400x).

Na restante investigação clínica, realizou-se estudo imunológico que demonstrou presença de p-ANCA (título > 1/640) com doseamento de MPO de 103,0 U/mL. A pesquisa de anticorpos anti-MBG bem como de marcadores para a hepatite B, C e HIV foi negativa. Apresentava níveis de C3 e C4 dentro dos limites normais. Acresce que a função renal continuou a deteriorar (ureia plasmática 330 mg/dL; creatinina plasmática 5,2 mg/dL). Perante este quadro de insuficiência renal rapidamente progressiva foi tomada a decisão de iniciar terapêutica imunossupressora com bólus de

metilprednisolona EV, seguido de prednisolona oral, ciclofosfamida EV (7,5 mg/kg) e plasmaférese durante 7 dias.

Após controlo tensional realizou biópsia renal, que mostrou glomérulos parcialmente esclerosados, atrofia tubular ligeira, espessamento arteriolar, fibrose intersticial sem infiltrado inflamatório de relevo e ausência de crescentes. Foi documentada imunofluorescência linear de IgG nas membranas basais dos glomérulos (figura 3), assim como positividade para albumina, C3, C4, C1q, IgA e IgM.

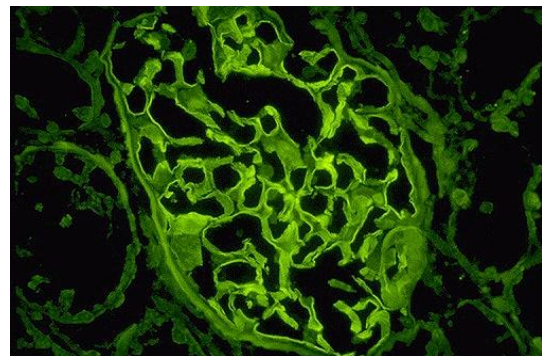


Figura 3 – Amostra de biópsia renal representando imunofluorescência linear de IgG típica de doença por anticorpos anti-MBG.

Após terapêutica houve melhoria da função renal (ureia plasmática 265 mg/dL; creatinina plasmática 2,9 mg/dL), redução da proteinúria (2,89 g/L) e dos títulos de p-ANCA (1/160) e anti-MPO (6,5 U/mL). Suspendeu ciclofosfamida e reduziu progressivamente a dose de corticoterapia.

A prova de Mantoux foi positiva e, embora não existisse evidência clínica de tuberculose pulmonar ou de contactos com a mesma doença, assumiu-se infecção latente em imunocomprometido. Como tal, iniciou

tratamento profilático com isoniazida que cumpriu durante 9 meses.

Optou-se por construção de uma fístula arteriovenosa para hemodiálise. Em Janeiro de 2008 iniciou terapêutica substitutiva de função renal por apresentar uremia.

Discussão do caso

Neste caso, o que nos chama mais a atenção é a instalação de uma insuficiência renal rapidamente progressiva, sem formação de crescentes, necessitando de diálise em apenas 6 meses. Embora a hipótese de glomerulonefrite rapidamente progressiva (GNRP) necessite da presença de crescentes¹⁹, o que não acontece neste doente, não devemos ignorar o rápido declínio da função renal verificado. Assim, a GNRP poderá ter 3 mecanismos principais, que nos indicarão possíveis diagnósticos: deposição glomerular de anticorpos anti-MBG, mediação por complexos imunes ou um processo que não envolve qualquer uma das anteriores, denominado pauci-imune²⁰.

A hipótese de doença por anticorpos anti-MBG ganha força neste caso devido à documentação de imunofluorescência linear de IgG nas membranas basais dos glomérulos, algo muito sugestivo da doença. Existem duas outras entidades nas quais podemos encontrar o mesmo achado: são elas a nefropatia diabética e a glomerulonefrite fibrilar. Na primeira, para além de IgG, também haveria deposição

linear de albumina e de outras proteínas plasmáticas²¹, o que não acontece no nosso doente, no qual apenas verificamos positividade para as mesmas. Para além disso, não existe clínica nem valores de glicemia compatíveis com o diagnóstico de diabetes. Na glomerulonefrite fibrilar, a deposição linear de IgG acontece quando os depósitos fibrilares são muito extensos²²; para o seu diagnóstico, os achados da microscopia óptica são pouco específicos, sendo necessária a demonstração, por microscopia electrónica, de depósitos fibrilares aleatórios no mesângio²³. Tal não se pode confirmar, uma vez que os achados da biópsia não foram analisados por microscopia electrónica.

Contudo, apesar do achado de imunofluorescência linear de IgG ser muitas vezes encarado como quase patognomónico de doença por anticorpos anti-MBG, existem algumas características deste caso que contrariam tal diagnóstico. Primeiro, a confirmação do mesmo requer a presença de anticorpos anti-MBG, quer por imunofluorescência indirecta, quer pelo método ELISA, o mais frequentemente usado. No caso em estudo, a pesquisa de anticorpos é sistematicamente negativa, o que coloca algumas dúvidas. A sensibilidade para a sua detecção varia, dependendo dos kits utilizados, podendo ir desde 63 até quase 100%²⁴ e ocorrendo falsos-negativos se os títulos de anticorpos forem baixos²⁵ ou nos doentes com síndrome de *Alport* que desenvolvem doença anti-MBG pós-transplante renal, com anticorpos

direccionados contra a cadeia $\alpha 5$ do colagénio tipo IV²⁶. Em segundo lugar, é frequente a existência de crescentes nos achados de biópsia renal, o que não se verifica no nosso doente. No entanto, num estudo morfológico de 80 casos de doença anti-MBG, houve ausência de crescentes em 10 (12%)²⁷.

A hipótese de glomerulonefrite mediada por complexos imunes caracteriza-se por coloração de aspecto granular ao longo dos capilares e/ou do mesângio pela microscopia por imunofluorescência e levanta várias hipóteses de diagnóstico que não podem ser colocadas de parte: glomerulonefrite pós-estreptocócica (GNPS), lúpus eritematoso sistémico (LES), glomerulonefrite membrano-proliferativa (GNMP), nefropatia por IgA, púrpura de *Henoch-Schonlein*, doença secundária a hepatite ou HIV ou apenas uma glomerulonefrite crónica¹⁹.

A GNPS será pouco provável, uma vez que a sua evolução é auto-limitada requerendo apenas tratamento de suporte, em contraste com o declínio rápido e progressivo visto no nosso caso. Por outro lado, a existência de artralgias no doente poderia levantar a hipótese de uma doença como o LES. No entanto, o estudo imunológico revelou anticorpos anti-nucleares (ANA), muito sensíveis para LES, negativos. A GNMP normalmente cursa com níveis séricos de C3 e C4 baixos, com presença de factor nefrítico C3, bem como achados histológicos revelando proliferação celular endotelial e mesangial, aumento da

matriz mesangial, espessamento com contorno duplo da membrana basal glomerular, aspecto tubular do tufo glomerular e infiltração variável de leucócitos²⁸. Ora nada disto se verifica na biópsia realizada, pondo o diagnóstico de GNMP praticamente de parte. A ausência de depósitos de IgA no mesângio torna improváveis os diagnósticos de nefropatia por IgA ou púrpura de *Henoch-Schonlein*, apesar de ser relatada positividade para IgA. No entanto, ambos os diagnósticos requerem a presença dos mesmos depósitos no mesângio²⁹. A pesquisa de marcadores de hepatite viral ou de infecção por HIV também foi negativa, tornando estas hipóteses pouco plausíveis.

Por fim, resta-nos a possibilidade de uma patologia pauci-imune, que se caracteriza por ter poucos imunocomplexos nos glomérulos e nos pequenos vasos, o que se documenta através de imunofluorescência. Aqui surge a primeira contradição, uma vez que, tal como foi referido anteriormente, a imunofluorescência revelou deposição linear de IgG na membrana basal glomerular, o que por si, colocaria de parte o mecanismo pauci-imune. No entanto, o estudo imunológico efectuado detectou níveis aumentados de ANCA, do subtipo MPO. Conforme referido previamente, a presença de ANCA está associada a vasculite dos pequenos vasos, onde se incluem GW, SCS e poliangeíte microscópica, sendo que o subtipo MPO é mais frequente nas duas últimas. Clinicamente, o doente não

apresenta características que o associem com clareza a uma das três. A presença de hematuria microscópica, proteinúria e insuficiência renal de progressão rápida, presentes no nosso doente, foi associada às três vasculites³⁰. Poderemos, porventura, excluir o SCS devido à ausência de eosinofilia periférica, níveis elevados de IgE ou sinais de atingimento pulmonar. Por outro lado, torna-se improvável a existência de GW pela inexistência de granulomas na biópsia renal. Assim, o diagnóstico de poliangeíte microscópica será plausível, dentro das vasculites. No entanto, uma vez que não há vasculite sistêmica, o termo vasculite limitada ao rim pode ser preferível.

Os ANCA já foram associados a infecções, nomeadamente por *Pseudomonas* em doentes com fibrose quística, em endocardites infecciosas em associação a vasculite sistêmica, na infecção por HIV (sendo a prevalência superior nas fases sintomáticas da doença), na tuberculose, malária e amebíase invasiva³¹. Foram descritos casos de infecção por parvovirus B19 e por vírus *Epstein-Barr* associados a elevações dos títulos de ANCA³². Aí, tal achado não se devia a vasculite e os valores voltaram negativos 6 meses depois.

Até à data, não foram documentados casos de insuficiência renal rapidamente progressiva, associada a p-ANCA (MPO) e depósitos de IgG linear na membrana basal do glomérulo com ausência de anti-MBG. Existem vários estudos que focam a presença concomitante de ANCA e anticorpo anti-MBG, incidindo sobre as

características clínicas, laboratoriais e terapêuticas destes duplos-positivos. Num desses estudos³³, 48 doentes com doença renal por anti-MBG foram seguidos durante 31 anos: 8 possuíam concomitantemente ANCA (MPO). Destes, 5 apresentaram-se com síndrome de *Goodpasture* e todos, com a exceção de um, estavam dependentes de diálise na admissão. As amostras de biópsia renal mostravam deposição intensa de IgG e C3 nas membranas basais glomerulares e tubulares distais, com crescentes focais ou dispersos. Está descrito um outro caso de uma glomerulonefrite crescêntica por anti-MBG no decorrer da evolução natural de uma vasculite sistêmica por ANCA (MPO), caso que evoluiu favoravelmente após plasmaferese, pulsos de metilprednisolona e ciclofosfamida, sendo referido que a descrição destes casos duplos-positivos tem vindo a aumentar³⁴.

Não obstante tais descrições, não nos podemos esquecer que o nosso doente não manifestou anticorpos anti-MBG durante a sua evolução clínica. Terão sido falsos-negativos? Acresce que na biópsia renal, não foi descrita a presença de crescentes, que é típica destes casos, sendo salvaguardado que tal poderá acontecer em cerca de 12% dos casos. Em termos terapêuticos, rotular com um diagnóstico não teria grande significado, uma vez que tanto o tratamento para a doença por anticorpos anti-MBG, como o para as vasculites pauci-imunes com atingimento renal, envolve uma combinação entre plasmaférese, metilprednisolona e ciclofosfamida. Esse mesmo esquema

terapêutico foi assumido para o nosso doente.

Em conclusão, os resultados de imunofluorescência neste doente revelaram-se confundidores. A valorização clínica e imunológica sérica foram os pilares fundamentais para o diagnóstico definitivo.

Bibliografia

1. Jennette JC, Wilkman AS, Falk RJ. *Diagnostic predictive value of ANCA serology*. *Kidney Int* 1998; 53:796
2. Niles JL, Pan G, Collins AB, et al. *Antigen-specific radioimmunoassay for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in the diagnosis of rapidly progressive glomerulonephritis*. *J Am Soc Nephrol* 1991; 2:27
3. Csernok E, Holle J, Hellmich B, et al. *Evaluation of capture ELISA for detection of antineutrophil cytoplasmic antibodies directed against proteinase 3 in Wegener's granulomatosis: first results from a multicentre study*. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43:174
4. Seo P, Stone JH. *The antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides*. *Am J Med* 2004; 117:39
5. Jayne DR, Marshall PD, Jones SJ, Lockwood CM. *Autoantibodies to GBM and neutrophil cytoplasm in rapidly progressive glomerulonephritis*. *Kidney Int* 1990; 37:965
6. Loch H, Skogh T, Wiik A. *Characterisation of autoantibodies to neutrophil granule constituents among patients with reactive arthritis, rheumatoid arthritis and ulcerative colitis*. *Ann Rheum Dis* 2000; 59:898
7. Terjung B, Spengler U, Sauerbruch T, Worman HJ. *"Atypical p-ANCA" in IBD and hepatobiliary disorders react with a 50-kilodalton nuclear envelope protein of neutrophils and myeloid cell lines*. *Gastroenterology* 2000; 119:310
8. Zhao MH, Jayne DR, Ardiles LG, et al. *Autoantibodies against bactericidal/permeability-increasing protein in patients with cystic fibrosis*. *QJM* 1996; 89:259
9. Hoffman GS et al. *Wegener granulomatosis: An analysis of 158 patients*. *Ann Intern Med* 1992; 116:488
10. Guillevin L, Durand-Gasselin B, Cevallos R, et al. *Microscopic polyangiitis: clinical and laboratory findings in eighty-five patients*. *Arthritis Rheum* 1999; 42:421
11. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, et al. *A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies*. *N Engl J Med* 2003; 349:36
12. Kim YK, Lee KS, Chung MP, Han J, Chong S, Chung MJ, Yi CA, Kim HY. *Pulmonary involvement in Churg-Strauss syndrome: an analysis of CT, clinical, and pathologic findings*. *Eur Radiol* 2007; 17(12):3157-65
13. Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U, et al. *Renal involvement in Churg-Strauss syndrome*. *Am J Kidney Dis* 2006; 47:770
14. Pusey CD. *Antiglomerular basement membrane disease*. *Kidney Int* 2003; 64:1535
15. Merkel F, Kalluri R, Marx M, et al. *Autoreactive T-cells in Goodpasture's syndrome recognize the N-terminal NC1 domain on $\alpha 3$ type IV collagen*. *Kidney Int* 1996; 49:1127
16. Lazor R, Bigay-Game L, Cottin V, et al. *Alveolar hemorrhage in anti-basement membrane antibody disease: a series of 28 cases*. *Medicine (Baltimore)* 2007; 86:181
17. Bolton WK. *The role of high dose steroids in nephritic syndromes: The case for aggressive use*. In: *Controversies in Nephrology and Hypertension*. Narins, RJ (Ed).

- Churchill Livingstone, New York 1984. P. 421
18. Levy JB, Hammad T, Coulthart A, et al. *Clinical features and outcome of patients with both ANCA and anti-GBM antibodies*. *Kidney Int* 2004; 66:1535
 19. Dillon MJ. *Crescentic glomerulonephritis*; in Avner ED, Harmon WE, Niaudet P (eds): *Pediatric Nephrology*, ed 5. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2004, pp 655–662
 20. Couser WG. *Rapidly progressive glomerulonephritis: classification, pathogenetic mechanisms, and therapy*. *Am J Kidney Dis*. 1988 Jun;11(6):449-64
 21. Burns, AP, Fisher, M, Li, P, et al. *Molecular analysis of HLA class II genes in Goodpasture's disease*. *QJM* 1995; 88-93
 22. Fogo, A, Qureshi, N, Horn, RG. *Morphologic and clinical features of fibrillary glomerulonephritis versus immunotactoid glomerulopathy*. *Am J Kidney Dis* 1993; 22:367
 23. Rosenstock, JL, Markovitz, GS, Valeri, AM, et al. *Fibrillary and immunotactoid glomerulonephritis: Distinct entities with different clinical and pathologic features*. *Kidney Int* 2003; 63:367
 24. Sinico, RA, Radice, A, Corace, C, et.al. *Anti-glomerular basement membrane antibodies in the diagnosis of Goodpasture syndrome: a comparison of different assays*. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:397
 25. Salama, AD, Dougan, T, Levy, JB, et al. *Goodpasture's disease in the absence of circulating anti-glomerular basement membrane antibodies as detected by standard techniques*. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:1162
 26. Browne G, Brown, PAJ, Tomson, CRV, et al. *Re-transplantation in Alport post-transplant anti GBM disease*. *Kidney Int* 2004; 65:675
 27. Fischer EG, Lager DJ. *Anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis: a morphologic study of 80 cases*. *Am J Clin Pathol*. 2006 Mar;125(3):445-50
 28. Benz K, Amann K. *Pathological aspects of membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN) and haemolytic uraemic syndrome (HUS)/thrombocytic thrombopenic purpura (TTP)*. *Thromb Haemost*, 2009; 101: 265–270
 29. Donadio JV, Grande JP. *IgA nephropathy*. *NEJM*, 2002; Volume 347:738-748
 30. Chauveau D, Guittard J, Mehrenberger M, Pourrat J. *Kidney involvement in systemic necrotizing vasculitis*. *Rev Prat*, 2008; 58(5):499-506
 31. Eiras A, Vizcaíno L, Eiras P. *Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo en enfermedades distintas a las vasculitis idiopáticas: correlaciones clínicas y especificidades antigénicas*. *Rev Clín Esp*. 2007; 207:314-3
 32. Hermann J, Demel U, Stünzner D, Daghofer E, Tilz G, Graninger W. *Clinical interpretation of antineutrophil cytoplasmic antibodies: parvovirus B19 infection as a pitfall*. *Ann Rheum Dis*. 2005; 64(4):641-3
 33. Lindic J, Vizjak A, Ferluga D, Kovac D, Ales A, Kveder R, Ponikvar R, Bren A. *Clinical outcome of patients with coexistent antineutrophil cytoplasmic antibodies and antibodies against glomerular basement membrane*. *Ther Apher Dial*. 2009; 13(4):278-81
 34. Yamazaki C, Arai S, Tamura Y, Suzuki Y, Nakajima H, Kojima K, Uchida S. *Case of rapidly progressive glomerulonephritis with anti-glomerular basement membrane antibody in the course of MPO-ANCA-associated*

pachymeningitis. Nippon Jinzo
Gakkai Shi. 2009; 51(4):490-5

À minha família.
Aos meus amigos.

Contributo do trabalho

A elaboração desta tese de mestrado em formato de “case report” permitiu ao autor desenvolver e exercitar ainda mais a capacidade de debater um caso clínico, abordando-o através de várias perspectivas.

Um melhor conhecimento acerca da patologia auto-imune, um dos objectivos iniciais, foi alcançado, numa perspectiva pessoal, não restando dúvidas da sua utilidade futura, no decorrer da prática clínica.

Casos pontuais, existirão sempre; é infrequente a descrição de uma patologia tal como é apresentada nos livros, com todos os sinais, sintomas e resultados de exames auxiliares de diagnóstico esperados. No entanto, o médico terá sempre de saber fazer a distinção entre o que será uma doença rara e o que será uma manifestação atípica de uma doença comum – um dos problemas mais comuns na prática médica quotidiana.

Agradecimentos

Um agradecimento muito especial à Dra Luisa Lobato, pela experiência que soube transmitir, pelo espírito perfeccionista que em muito contribuiu para este trabalho, por ter estado sempre disponível para responder a todas as dúvidas.

Um agradecimento ao doente.