

Relato de Caso de Reumatologia

Insuficiência renal aguda secundária à infusão de imunoglobulina humana



Mittermayer Santiago¹, Isabella Lima¹

RESUMO

A imunoglobulina intravenosa humana (IgIV) faz parte do arsenal terapêutico de algumas doenças autoimunes e é constituída por um pool de anticorpos humanos, obtidos de doadores saudáveis. Relata-se o caso de uma paciente lúpica, portadora da síndrome antifosfolípídica secundária, que apresentou um importante envolvimento hematológico, caracterizado por plaquetopenia e anemia hemolítica, refratário à pulsoterapia com metilprednisolona e para o qual foi indicada a IgIV. Durante o uso dessa medicação, a paciente evoluiu com hipertensão severa e perda de função renal, alterações que foram reversíveis uma semana após a suspensão da droga. Esse e outros potenciais efeitos colaterais relacionados a esta medicação são discutidos.

PALAVRAS-CHAVE: imunoglobulina humana intravenosa, insuficiência renal, lúpus.

INTRODUÇÃO

A imunoglobulina intravenosa humana (IgIV) faz parte do arsenal terapêutico de diversas situações clínicas, dentre elas as imunodeficiências congênitas e doenças autoimunes¹ e é constituída por um pool de anticorpos humanos, obtidos de doadores saudáveis, contendo as principais subclasses de IgG (IgG1,2,3,4) em proporções semelhantes àquelas encontradas no sangue humano. Não se conhece completamente o seu mecanismo de ação, mas já foi identificado seu efeito em diversas células e reações do sistema imunológico: redução da produção de autoanticorpos, redução da proliferação de linfócitos T ativados, proliferação de células T supressoras, bloqueio dos receptores Fc de macrófagos, redução da expressão de moléculas de adesão endotelial e redução do processo inflamatório mediado por IL1 e IL6². Efeitos colaterais são descritos em até 10% dos pacientes que utilizam essa medicação e insuficiência renal (IR) aguda tem sido relatada raramente na literatura.

RELATO DO CASO

Trata-se de uma paciente de 26 anos, sexo feminino, branca, que procurou o Serviço de Reumatologia do Hospital Santa Izabel por apresentar artrite, serosites (pleural e pericárdica), plaquetopenia e anemia hemolítica autoimune graves, além da positividade do FAN por imunofluorescência indireta em HEp2 1/1280, padrão pontilhado fino, estabelecendo-se assim o diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico (LES). Havia uma associação com síndrome antifosfolípídica (SAF) caracterizada por seus antecedentes de três perdas fetais consecutivas em segundo trimestre, episódio de trombose de membro inferior esquerdo, acidente vascular encefálico e positividade dos anticorpos anticardiolipina em momentos diferentes. Na internação, apresentava pressão arterial (PA) normal, assim como o restante do exame físico. Laboratorialmente, além dos exames acima citados, apresentava o sumário de urina e função renal sem alterações. Por apresentar 30.000 plaquetas/mm³ e hemoglobina de 3,5g/dl, foi instituída pulsoterapia com metilprednisolona, 1g/dia por 3 dias e, após tal procedimento, a paciente mantinha sua contagem de plaquetas e hemoglobina muito baixa. Optou-se então pelo uso da imunoglobulina IV (IgIV) na dose de 400mg/kg/dia, planejada para 5 dias. Após a segunda infusão, a paciente apresentou elevação importante da PA, diminuição do fluxo urinário e elevação das escórias nitrogenadas (ureia 70mg/dl, creatinina: 3,5mg/dl), mantendo sumário de urina normal. A IgIV foi suspensa e 7 dias depois houve normalização da função renal. Curiosamente, mesmo tendo utilizado apenas a IgIV por dois dias, obteve-se melhora nos níveis de hemoglobina (8g/dl) e plaquetas (200.000 plaquetas/mm³).

DISCUSSÃO

Efeitos colaterais da IgIV são descritos em 5 a 10% dos pacientes, podendo ocorrer até uma semana após a sua utilização. Na maioria dos casos, relata-se a ocorrência de irritação no local da infusão, febre, calafrios,

fadiga, mialgia, artralgia, cefaleia, considerados efeitos adversos leves e não limitantes do seu uso. No entanto, são reconhecidos também efeitos graves, como: meningite asséptica, anemia hemolítica e insuficiência renal, relatados raramente e em sua maioria como casos isolados ou em pequenas séries³⁻⁷. A IR normalmente é descrita como reversível, podendo ser necessário suporte dialítico temporário. A maior série foi publicada em 1999, pelo Centro de Controle de Doenças nos EUA, que reuniu 120 registros de disfunção renal relacionada à IgIV, entre os pacientes que receberam a medicação no período de 1985 a 1998, por diversas indicações terapêuticas. Naquela série, a disfunção renal aconteceu até 7 dias após o uso da droga, a creatinina média foi de 6,2 /mg/dl, a idade média dos pacientes foi de 61 anos, 56% eram diabéticos e 26% apresentavam alguma disfunção renal prévia. Quarenta por cento destes pacientes necessitaram de diálise e em 7 das 15 biópsias realizadas identificou-se vacuolização em túbulos proximais, aspecto histológico compatível com a nefropatia osmótica⁸.

Pordeus et. al., em 2005, descreveram o primeiro e único caso no Brasil até então publicado de IR em paciente tratada com IgIV, indicada para miocardite autoimune⁹. A paciente em questão tinha idade avançada e disfunção renal prévia, fatores universalmente descritos como de risco, assim como diabetes, para a nefrotoxicidade da IgIV³⁻⁸. A evolução, após duas semanas de suporte dialítico, foi favorável, com recuperação dos níveis basais de ureia e creatinina.

O mecanismo pelo qual a IgIV desencadeia IR ainda não é totalmente esclarecido, porém há controvérsias sobre o papel do estabilizador utilizado na preparação da imunoglobulina. Diversos autores relatam que as apresentações comerciais com maior concentração de sucrose são menos associadas aos efeitos colaterais leves, como febre, calafrios e fadiga, mas estariam mais frequentemente relacionadas à IR, ocasionando nefropatia osmótica^{3,4}. No entanto, Levy and Pusey, em 2000, publicaram uma série de 119 pacientes e 287 infusões de IgIV, na qual observaram 8 casos de IR e, comparando duas preparações da droga, a concentração de sucrose não foi determinante para a indução da falência renal⁵.

Relatamos, então, o segundo caso do nosso conhecimento no Brasil de IR relacionada à administração de IgIV. A paciente era jovem, não era diabética e não tinha disfunção renal prévia ao uso da medicação e, portanto, não reunia os fatores de risco classicamente relacionados com esta complicação. A apresentação administrada utilizava glicina como estabilizador e havia

a recomendação do fabricante para o monitoramento da função renal. Desta forma, acreditamos estar chamando a atenção para uma complicação potencial de uma medicação com várias indicações no dia a dia da reumatologia.

REFERÊNCIAS

1. Berkman SA, Lee ML, Gale RP. Clinical uses of intravenous immunoglobulin. *Ann Intern Med* 112: 278-92, 1990.
2. Ballow, M. Mechanisms of action of intravenous immunoglobulin therapy and potential use in autoimmune connective tissue diseases. *Cancer* 68(6 Suppl): 1430-6, 1991.
3. Itkin YM, Trujillo TC. Intravenous immunoglobulin-associated acute renal failure: case series and literature review. *Pharmacotherapy* 25:886-92, 2005.
4. Orbach H, Katz U, Sherer Y, Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin: adverse effects and safe administration. *Clin Rev Allergy Immunol* 29:173-84, 2005.
5. Levy JB, Pusey CD. Nephrotoxicity of intravenous immunoglobulin. *QJM* 93:751-5, 2000.
6. Schiavotto C, Ruggeri M, Rodeghiero F. Adverse reactions after high-dose intravenous immunoglobulin: incidence in 83 patients treated for idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) and review of the literature. *Haematologica* 78(6 Suppl 2):35-40, 1993.
7. Hamrock DJ. Adverse events associated with intravenous immunoglobulin therapy. *Int Immunopharmacol* 6:535-42, 2006.
8. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. Renal insufficiency and failure associated with immune globulin intravenous therapy United States, 1985-1998 48:518-21, 1999.
9. Pordeus V, Tostes A, Mesquita CT, Mady C, Mesquita ET. Acute renal failure after intravenous use of immunoglobulin to treat Myocarditis. *Arq Bras Cardiol* 84:167-9, 2005.

1- Serviço de Reumatologia do HSI
Endereço para correspondência:
mbsantiago2014@gmail.com.