

Revisão/Atualização em Nefrologia Clínica: Envolvimento glomerular na esquistossomose mansônica

Reinaldo Martinelli, Heonir Rocha

Disciplina/Serviço de Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia
Endereço para correspondência: Dr. Reinaldo Martinelli
Hospital Universitário Prof. Edgard Santos
Laboratório 1117, 6o. andar
Rua João das Botas s/n Canela
CEP 40110-160 Salvador - Bahia

A esquistossomose mansônica é uma doença parasitária crônica, endêmica em algumas áreas do Brasil, constituindo um problema importante de saúde pública. O envolvimento renal associado a essa parasitose, já conhecido há vários anos, está bem documentado em estudos clínicos e experimentais.

Prevalência

A prevalência do envolvimento renal na esquistossomose mansônica é variável, à depender da série analisada. Estudando material de autópsia, Andrade e cols.^{1,2} encontraram uma prevalência de glomerulonefrite histologicamente diagnosticada em 10% a 12% dos pacientes hepatosplênicos. Ainda em ambiente hospitalar, em estudo clínico prospectivo, Rocha e cols.³ encontraram manifestações clínicas de envolvimento renal em 15 dos 100 pacientes hepatosplênicos consecutivamente admitidos em hospital geral, achado equivalente ao relatado por Barsoum, no Egito.⁴ Semelhantemente, Sobh et cols.⁵ estudando 240 pacientes esquistossomóticos que procuraram o hospital para tratamento da parasitose, encontraram presença de proteinúria em 20%; interessante, foram incluídos pacientes tanto com a forma hepatosplênica quanto hepatointestinal, sendo a proteinúria mais frequente nesse último grupo. Em série ainda mais selecionada, Brito⁶ encontrou glomerulonefrite em 21% dos pacientes submetidos a biópsia renal em centro de referência para doença renal. Os dados apresentados não refletem a real prevalência do envolvimento renal na esquistossomose mansônica

porque envolvem pacientes avaliados em hospital, caracterizando uma seleção das diversas séries; acrescente-se, ainda, que em algumas dessas séries foram incluídos apenas pacientes com forma hepatosplênica da parasitose. Em estudo longitudinal e de campo, entretanto, Bina e cols.⁷ em uma zona endêmica, encontraram proteinúria em 14,8% dos pacientes, sendo 24,7% em hepatosplênicos e 4,6% em pacientes com a forma hepatointestinal da esquistossomose mansônica; embora um grupo controle não houvesse sido incluído no estudo, é possível que esta represente uma prevalência mais próxima à real.

Patogênese

A natureza imunológica da lesão glomerular está bem estabelecida.^{4,8} Embora material antigênico tenha sido extraído do ovo,⁹ os antígenos provenientes do verme parecem estar os mais relacionados à glomerulopatia esquistossomótica, já tendo sido demonstrados no soro de pacientes e de animais infestados pelo *S. mansoni*.¹⁰⁻¹² Adicionalmente, anticorpos contra antígenos do parasita também já foram detectados no soro de animais e de pacientes esquistossomóticos.¹³

Entre os diversos antígenos isolados, os provenientes do tubo digestivo do verme adulto, de natureza polissacarídea, regurgitados pelo parasita, são os implicados na patogênese da glomerulopatia.¹⁴ Tanto o antígeno anódico circulante (CAA) quanto o antígeno catódico circulante (CCA) já foram isolados de depósitos glomerulares de humanos e de animais de experimentação.¹⁵⁻¹⁸ Importante, anticorpos eluídos desses glomérulos mostraram-se específicos para antígenos do tubo digestivo do verme adulto.¹⁶

No homem, a demonstração de antígeno específico tem variado: Sobh et cols.^{15,16} demonstraram a presença de antígenos do esquistossoma nos rins de 43,7% dos pacientes com proteinúria não nefrótica (casos iniciais), em 65,4% dos pacientes nefróticos e em 63,4% dos pacientes com insuficiência renal avançada.

Estudos experimentais têm sugerido a existência de outros fatores importantes na gênese da doença glomerular na esquistossomose mansônica, além da produção de antígenos pelo verme adulto: a circulação colateral do sistema porta em decorrência do grau de envolvimento hepático, a capacidade macrofágica do fígado, a severidade e duração da infestação e, ainda, fatores raciais e genéticos.^{4,8,19-23}

Manifestações clínicas

Geralmente, os pacientes portadores da glomerulopatia associada à esquistossomose são adultos jovens, mais frequentemente do sexo masculino, provenientes de áreas endêmicas e apresentando, ao exame físico, hepatomegalia com proeminência do lobo esquerdo e, na maioria das vezes, esplenomegalia.²⁴ Embora a maioria dos pacientes sejam portadores da forma hepatosplênica da esquistossomose, o envolvimento renal também tem sido observado em pacientes com a forma hepatointestinal da doença;^{16,25} nesse aspecto, estudos clínicos não têm encontrado correlação entre as formas clínicas da esquistossomose mansônica e o grau de envolvimento renal.¹⁶ A glomerulopatia, de início, pode ser assintomática ou se manifestar, apenas, por hipocomplementemia, porém a grande maioria dos pacientes se apresenta com síndrome nefrótica, seguida por proteinúria não nefrótica (isolada ou associada a hematuria microscópica); um pequeno percentual de pacientes já se apresenta com insuficiência renal avançada. Cerca de 30% a 40% dos pacientes apresentam hipertensão arterial à época do diagnóstico da doença renal.^{15,16,24-26} Uma peculiaridade da síndrome nefrótica é a concomitância de hiperglobulinemia em 26,6% e colesterol sérico em níveis normais em 33,3% deles; insuficiência renal, presente à avaliação inicial, pode ser documentada em um número variável de pacientes. Na maioria (87,5%) dos pacientes nefróticos, a proteinúria é de baixa seletividade.²⁶

O quadro histológico da glomerulopatia é variável,^{6,4,16,24,26} a depender da presença ou ausência de manifestações clínicas e de fatores geográficos. Na maioria dos pacientes com quadro de síndrome nefrótica ou de proteinúria não nefrótica, o achado anátomo-patológico é de glomerulonefrite membrano-proliferativa, ocorrendo em 48,1% dos pacientes estudados no Hospital Universitário Prof. Edgard Santos da Universidade Federal da Bahia, secundada pela glomerulosclerose segmentar focal, em 23,6%, e das

glomerulonefrites proliferativas. Glomerulonefrite membranosa não tem sido um achado frequente no nosso material; na verdade, a correlação entre esta glomerulopatia e esquistossomose tem sido questionada por alguns, baseados em dados clínicos e experimentais. À imunofluorescência, depósitos de IgG, IgM, ocasionalmente, IgA e C₃ têm sido descritos no mesângio e ao longo da membrana basal glomerular. A microscopia eletrônica tem revelado a presença de depósitos eletro-densos também em localizações variáveis (geralmente subtoletais e mesangiais), além da fusão dos processos podais e alterações da membrana basal. Nos casos assintomáticos, porém, alterações histológicas mínimas e a glomerulonefrite proliferativa mesangial têm sido as alterações glomerulares mais frequentemente observadas. Curiosamente, e diferente das séries africanas, amiloidose não tem sido documentada em nosso material; as razões para essa diferença não são claras, talvez, provavelmente, relacionadas com fatores regionais ou genéticos, próprios do hospedeiro ou à concomitância de outras infecções. Exceto pela hepatomegalia e pela esplenomegalia, quando presente, não há achados clínicos ou histológicos específicos que permitam distinguir a glomerulopatia esquistossomótica das formas idiopáticas.

Evolução e resposta terapêutica da glomerulopatia associada a esquistossomose

Vários trabalhos na literatura têm demonstrado a presença da glomerulopatia na esquistossomose mansônica mesmo em pacientes assintomáticos, sugerindo ser de desenvolvimento lento. Sabe-se que, na presença de síndrome nefrótica, a glomerulonefrite membrano-proliferativa e a glomerulosclerose segmentar focal são as formas mais comuns de envolvimento glomerular e, por isso, a maioria dos estudos sobre o curso clínico e a resposta terapêutica tem sido feito envolvendo pacientes com essas duas glomerulopatias.

Em sendo uma doença glomerular relacionada a uma doença parasitária crônica, imunologicamente mediada, seria concebível que o tratamento específico dessa parasitose pudesse reverter ou prevenir a progressão da glomerulopatia. Estudando a influência do tratamento antiparasitário, entretanto, não demonstramos qualquer benefício sobre o curso clínico em pacientes

hepatosplênicos.²⁷ Resultados semelhantes foram também observados por Sobh e cols.^{28,29} Esses achados indicam que uma vez deflagrado o quadro clínico, a glomerulopatia já é avançada, irreversível, em um estágio no qual os mecanismos não imunológicos de progressão da doença renal já estão ativados e independem da presença ou ausência do parasita. É possível que o tratamento antiparasitário nas fases iniciais da doença, em pacientes ainda sem manifestações clínicas de doença renal, possa alterar o desenvolvimento ou a progressão da nefropatia.

Comparando a evolução de 21 pacientes hepatosplênicos com glomerulonefrite membrano-proliferativa com a de 19 pacientes com a forma idiopática acompanhados por longo período (média = 63 meses), observamos que ambas as séries eram de adultos jovens (31,4 e 31,2 anos) e síndrome nefrótica foi a manifestação clínica mais comum. À época do diagnóstico inicial 9 pacientes hepatosplênicos e 12 pacientes portadores da forma idiopática já tinham graus variáveis de insuficiência renal. O curso clínico foi evolutivo e semelhante nos 2 grupos: ao final do período de acompanhamento 16 pacientes hepatosplênicos e 15 pacientes com a forma idiopática tinham insuficiência renal. Não foi observada resposta à terapêutica anti-parasitária no grupo dos esquistossomóticos ou ao uso de imunossupressores, em ambos os grupos.³⁰

A evolução dos pacientes com glomerulosclerose segmentar focal também revelou um curso clínico comparável à forma idiopática dessa glomerulopatia. Dos 15 pacientes esquistossomóticos acompanhados por um período médio de 115 meses, 60% deles, à avaliação final, tinham evoluído para insuficiência renal. Resposta ao uso de imunossupressores foi observada em 30% dos pacientes tratados, sendo a resposta ao tratamento considerado um sinal de bom prognóstico, também com esse grupo de pacientes não observamos qual influência do tratamento anti-parasitário.³¹ No que concerne ao transplante renal, Azevedo e cols.³² demonstraram recorrência da doença em 2 dos 3 pacientes diagnosticados como portadores da glomerulopatia esquistossomótica. Sobh e cols.³³ estudaram maior número de transplantados porém incluíram pacientes infectados pelo *S. mansoni* e/o *S. haematobium* e compararam a transplantados não esquistossomóticos: a incidência de rejeições, aguda e crônica, e a sobrevida do enxerto foram semelhantes nos dois grupos, porém, os pacientes esquistossomóticos requereram maiores doses de ciclosporina para

alcançarem os níveis séricos terapêuticos.

Podemos concluir, então, que a glomerulopatia esquistossomótica se manifesta em percentual relativamente elevado de pacientes, a síndrome nefrótica é a manifestação clínica mais comum do envolvimento glomerular e a doença renal é evolutiva, não responde ao tratamento anti-parasitário e ao imunossupressor, tendo curso clínico semelhante às formas idiopáticas das glomerulopatias.

Reduziu-se muito o número de casos de glomerulopatia esquistossomótica, nestes últimos anos, coincidentemente à redução do número de casos graves de esquistossomose nas áreas endêmicas, em parte, pelo menos, diante dos efeitos do tratamento em massa dessa parasitose com Oxamniquine realizados em nosso país.

Referências

1. Andrade ZA, Queiroz A. Lesões renais na esquistossomose hepatosplênica. Rev Inst Med Trop São Paulo. 1968; 10:36
2. Andrade ZA, Andrade SG, Sadigursky M. Renal changes in patients with hepatosplenic schistosomiasis. Am J Trop Med Hyg. 1971; 20:77
3. Rocha H, Cruz T, Brito E, Susin M. Renal involvement in patients with hepatosplenic schistosomiasis mansoni. Am J Trop Med Hyg. 1976; 25:108
4. Barsoum RS. Schistosomal glomerulopathies. Kidney Int. 1993; 44:1-12
5. Sobh MG, Moustafa F, El-Arbagy A, Shebab El-Din M, Shamaa S. Nephropathy in asymptomatic patients with active *Schistosoma mansoni* infection. Inter Urol Nephrol. 1990; 22(1): 37-43
6. Brito EGV. Patologia renal na esquistossomose mansônica hepatosplênica. Um estudo de material de biópsias renais. Tese, Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina, Brasil, 1973
7. Bina JC, Andrade ZA, Dietze R, Prata A. A field study of proteinuria in individuals infected with *Schistosoma mansoni*. Rev Soc Brasil Med Trop. 1985; 18(1): 7-10
8. Van Marck EAE. The glomerulopathy associated with *Schistosoma mansoni* infection. An experimental study in the mouse. Acta Leiden. 1983; 50: 1-123
9. Houba V, Sturrock R, Butterworth A. Kidney lesions in baboons infected with *S. mansoni*. Clin Exp Immunol. 1977; 30: 439-447
10. Moriearty PL, Brito E. Elution of renal anti-schistosome antibodies in human *Schistosomiasis mansoni*. Am J Trop Med Hyg. 1977; 26: 717-722
11. Carlier Y, Bout D, Bina JC, Camus D, Figueiredo JFM, Capron A. Immunological studies in human schistosomiasis. Am J Trop Med Hyg. 1975; 24: 949-954
12. Madwar MA, Volier A. Circulating soluble antigens and

- antibody in schistosomiasis. Brit Med J. 1975; i: 435-436
13. Jassim A, Catty D, Hassan K. Antibody isotypes of immune complexes in *schistosomiasis mansoni* in Sudan. Parasite Immunol. 1987; 9: 651-665
 14. Deelder AM, Kornelis D, Van Marck EA, Eveleigh PC, Van Edmond JG. Schistosoma mansoni: characterization of two circulating polysaccharide antigens and the immunological response to these antigens in the mouse, hamster, and human infection. Exp Parasitol. 1980; 50: 16-32
 15. Soch MA, Moustafa FE, El- Housseini F, Basta MT, Deelder AM, Ghoniem MA. Schistosomal specific nephropathy leading to end-stage renal failure. Kidney Int. 1987; 31: 1006-1011
 16. Sobh MA, Moustafa FE, Sally SM, Deelder AM, Ghoniem MA. Characterization of kidney lesions in early schistosomal-specific nephropathy. Nephrol Dial Transplant. 1988; 3:392-398
 17. Deelder AM, El-Dosoky I, Van Marck EAE, Qian ZL. Immunofluorescent localization of *Schistosoma mansoni* circulating cathodic antigen in tissue of infected mice using monoclonal antibody. Z Parasitenkd. 1985; 71: 317-323
 18. Van Marck EA, Deelder AM, Gigase PL. Effect of parcial vein ligation on immune glomerular deposits in schistosoma mansoni infected mice. Br J Exp Pathol. 1977; 58: 412-417
 19. Bekerman C, Gottschalk A. Diagnostic significance of the relative uptake of the liver in Tc-99m sulphur colloid scintigraphy. J Nacl Med. 1971; 12: 237-240
 20. Sobh MA, Moustafa FE, Ramzt RM, Deelder AM, Ghoneim M. *Schistosoma haematobium* induced glomerular disease: An experimental study in the golden hamster. Nephron. 1991; 57: 216-224
 21. El-Ganayni GA, Goddo AM. The role of the load and duration of *Schistosoma mansoni* infection in immune complex-mediated schistosomal nephropathy in hamster. J Egypt Soc Parasitol. 1992; 22: 231-240
 22. Fanning MM, Kazuka JW. Genetic-linked variation in suscetibility of mice to *Schistosomiasis mansoni*. Parasite Immunol. 1984; 6: 95-103
 23. Sasazuki T, Ohta N, Kaneoka R, Kojimi S. Association between an HLA haplotype and low responsiveness to schistosomal worm antigen in man. J Exp Med. 1980; 152: 314-318
 24. Andrade ZA, Rocha H. Schistosomal glomerulopathy. Kidney Int. 1979; 16: 23-29
 25. Abensur H, Nussensveig I, Saldanha LB, Pestalozzi MSC, Barros MT, Marcondes M, Barros RT. Nephrotic syndrome associated with hepatointestinal schistosomiasis. Rev Int Med Trop São Paulo. 1992; 34(4): 273-276
 26. Queiroz FP, Brito E, Martinelli R, Rocha H. Nephrotic syndrome in patients with *Schistosoma mansoni* infection. Amer J Trop Med Hyg. 1973; 22: 622-628
 27. Martinelli R, Pereira LJ, Rocha H. The influence of anti-parasitic therapy on the course of the glomerulopathy associated with Schistosomiasis mansoni. Clin. Nephrol. 1987; 27(5): 229-232
 28. Sobh MA, Moustafa FE, Sally SM, Deelder AM, Ghoniem MA. Effect of anti-schistosomal treatment on schistosomal-specific nephropathy. Nephrol Dial Transplant. 1988; 3: 744-751
 29. Soch MA, Moustafa FE, Sally SM, Foda MAM, Deelder AM, Ghoneim MA. A prospective, randomized therapeutic trial for schistosomal specific nephropathy. Kidney Int. 1989; 36: 904-907
 30. Martinelli R, Noblat ACB, Brito E, Rocha H. *Schistosoma mansoni*-induced mesangiocapillary glomerulonephritis: Influence of therapy. Kidney Int. 1989; 35: 1227-1233
 31. Martinelli R, Pereira JLC, Brito E, Rocha R. Clinical course of focal segmental glomerulosclerosis associated with hepatosplenic Schistosomiasis mansoni. Nephron. 1995; 69: 131-134
 32. Azevedo LS, Paula FK, Ianhez LE, Saldanha LB, Sabbaga E. Renal transplantation and Schistosomiasis mansoni. Transplantation. 1987; 44: 795-798
 33. Sobh MA, El-Agroud AE, Moustafa FE, Khokeir AA, El-Shazly A, Ghoneim MA. Impact of schistosomiasis on patient and graft outcome after kidney transplantation. Nephrol Dial Transp. 1992; 7: 858-864