Síndrome nefrótica após picada de inseto: relato de caso
Nephrotic syndrome after insect sting: a case report

Resumo
A doença de lesões mínimas é responsável por até 25% dos casos de síndrome nefrótica na população adulta. O mecanismo alérgico tem sido associado à doença de lesões mínimas comprovada por biópsia, como picadas de insetos. Presentamos um caso de uma mulher com início recente de síndrome nefrótica após picada de inseto não himenóptero, com doença de lesões mínimas comprovada por biópsia, acompanhada por um processo de tromboembolismo pulmonar. A paciente teve remissão completa com glicocorticoides, com resposta sustentada por 6 meses após a interrupção do tratamento. Uma nova exposição à picada de inseto na mesma região geográfica e estação do ano provocou uma recáida da síndrome nefrótica. Evitar o local subsequentemente resultou em remissão sustentada por mais de 4 anos.

Palavras-chave: Síndrome nefrótica; Nefrose Lipoide; Edema; Mordeduras e Picadas de Insetos; Embolia Pulmonar; Hipersensibilidade.

Abstract
Minimal change disease accounts for up to 25% of the cases of nephrotic syndrome in adult population. The allergic mechanism has been associated with minimal change disease and allergens have been implied, namely insect stings. We present a case report of a woman with new onset of nephrotic syndrome after a non-hymenoptera insect sting, with biopsy-proven minimal change disease, that was accompanied by a pulmonary thromboembolism process. Complete remission with glucocorticoid therapy was observed, with sustained response for 6 months after discontinuation. A new exposure to insect sting in the same geographical region and season triggered a nephrotic syndrome relapse. Subsequent avoidance of the place resulted in a sustained remission for more than 4 years.

Keywords: Nephrotic syndrome; Nephrosis, Lipoid; Edema; Insect Bites and Stings; Pulmonary Embolism; Hypersensitivity.

Introdução
A síndrome nefrótica (SN) é caracterizada por proteinúria da faixa nefrótica (> 3,5 g/dia em adultos) associada a hipoaalbuminemia, edema, hipercolesterolemia e lipidúria. O mecanismo comum na SN é a perda de seletividade da barreira da filtração glomerular, permitindo um fluxo maciço de proteínas para o espaço urinário.1 O tromboembolismo venoso é a complicação mais comum da SN, geralmente apresentando trombose das veias profundas dos membros inferiores.2

Aproximadamente 30% dos adultos com SN têm uma doença sistêmica subjacente, como diabetes mellitus, amiloidose ou lúpus eritematoso sistêmico. Os casos restantes geralmente são devidos a distúrbios primários, incluindo doença de lesões míni-
mas (DLM), glomerulosclerose segmentar focal (GESF) e nefropatia membranosa.3,4

A DLM representa 10 a 25% da SN em pacientes adultos,4,5 sendo a maioria idiopática. As causas secundárias da DLM incluem drogas como anti-inflamatórios não esteroides, interferon α, lítio ou ouro e algumas neoplasias hematológicas.2

Autores
Vânia Junqueira1
Beatriz Donato2
Catarina Teixeira2
Maria Isabel Mascarenhas3
Isabel Costa Silva3
Edgar Almeida2

1Centro Hospitalar do Oeste, Departamento de Medicina Interna, Unidade de Caldas da Rainha, Caldas da Rainha, Portugal.
2Hospital Beatriz Ângelo, Departamento de Nefrologia, Loures, Portugal.
3Hospital Beatriz Ângelo, Departamento de Imunoalergologia, Loures, Portugal.

DOI: https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2020-0014

Data de submissão: 10/04/2020.
Data de aprovação: 24/06/2020.

Correspondência para:
Beatriz Donato.
E-mail: beatrizcamposdonato@gmail.com

581x19 1
173x695 1
22x609 1
22x599 1
22x574 1
22x562 1
22x549 1
22x537 1
22x504 1
22x492 1
22x482 1
22x472 1
22x464 1
22x452 1
22x442 1
22x434 1
22x422 1
22x412 1
22x404 1
22x402 1
22x400 1
22x399 1
22x391 1
22x387 1
22x375 1
Nas últimas décadas, vários relatórios sugeriram uma associação entre SN e atopia. Uma história de alergia foi descrita em até 30% dos casos de DLM, com muitos alérgenos envolvidos (pólen, mofo, carvalho venenoso, poeira, picadas de insetos e imunizações). A associação da DLM com alergias e doenças linfoproliferativas, como bem como a resposta favorável aos esteróides e outros imunossupressores, sugerem a participação do sistema imunológico.

Níveis séricos elevados de imunoglobulina E (IgE) são comumente encontrados em pacientes atópicos, mas também podem estar presentes em pacientes com SN idiopática. Altos níveis de interleucina 13, encontrados na SN, estimulam a resposta da IgE e podem ter um papel mediador da proteinúria em pacientes com DLM, devido à sua capacidade de induzir a expressão de CD80 no podócito.

Na DLM não há lesões visíveis à microscopia óptica e nem depósitos à imunofluorescência. O único achado é a fusão dos processos podocitários à microscopia eletrônica.

A associação entre o primeiro episódio ou recorrência da SN com picada de inseto já foi relatada na literatura, mas apenas alguns casos têm diagnóstico histológico. Relatos de casos de DLM ou GESF foram descritos após picadas de himenópteros (abelhas ou vespas) ou aracnídeos. Curiosamente, foi descrito um caso de NS por GESF secundário a picada de formiga.

Relatamos um caso de DLM comprovada por biópsia, com início de SN após picada de inseto não-himenóptero e sua recorrência após uma nova exposição a hipoteticamente o mesmo inseto na mesma área geográfica.

**Relato de Caso**

Uma mulher caucasiana de 35 anos foi para a costa sudoeste portuguesa para acampar durante o verão. Uma semana depois, ela notou inchaço bilateral exuberante nas pernas e edema palpebral. Ela não tinha histórico médico significativo ou alergias conhecidas, e não tomou nenhum outro medicamento além de um contraceptivo oral.

À internação, apresentava edema generalizado e pústula com sinais inflamatórios localizados na perna direita após picada de inseto, e peso de 63,5 kg (anteriormente era de 59 kg). Ela também apresentava taquicardia leve (106 bpm), com restante do exame físico normal, como apirexia e pressão arterial normal.

Exames laboratoriais iniciais revelaram: hemoglobina 15,7 g/dL, leucocitose (15.100/μL) com neutrofilia e eosinofilia (7,8%), proteína C reativa (PCR) 11,7 mg/dL, creatinina 0,57 mg/dL, hiponatremia (129 mmol/L), hipoalbuminemia grave (1,3 g/dL), hipercolesterolemia (colesterol total 401 mg/dL e hipertrigliceridemia 240 mg/dL). O exame de urina mostrou proteinúria (++++) e glóbulos vermelhos raros (1-5/ campo). A proteinúria durante 24 horas foi de 22g. A ultrassonografia renal estava normal e a radiografia de tórax apresentou derrame pleural bilateral.

Foi estabelecido o diagnóstico de SN e iniciada terapia imediata com furosemida, inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA), estatina e enoxaparina, além de antibioticoterapia com amoxicilina e clavulanato.

A investigação complementar foi inconclusiva, a saber, anticorpos antinucleares negativos, autoanticorpos citoplasmáticos antineutrófilos negativos e níveis normais de complemento. As sorologias para HIV 1 e 2, HBV e HCV foram negativas e a eletroforese de proteínas séricas excluiu gamapatia monoclonal. A ultrassonografia Doppler venosa dos membros inferiores excluiu trombose venosa profunda.

A biópsia renal foi realizada e mostrou glomérulos e interstício tubular normais à microscopia óptica, além de ausência de depósitos na imunofluorescência, compatíveis com o diagnóstico de DLM (Figura 1).

![Figura 1. Biópsia renal com glomérulo e interstício tubular normais à microscopia óptica (prata 400x).](image-url)
A proteinúria às 24 horas foi de 207 mg e o perfil lipídico estava normalizado.

A prednisolona foi lentamente reduzida durante 6 meses com remissão completa sustentada.

Um ano após o primeiro episódio de SN, ela foi acampar novamente no mesmo lugar. Ela começou a notar astenia progressiva, seguida por rápido desenvolvimento de edema e urina espumosa.

Quatro dias após o início dos sintomas, foi admitida no pronto-socorro e apresentava febre (38°C), taquicardia (120 bpm) e pressão arterial baixa (99/56 mmHg). Edema periférico grave e múltiplas lesões cutâneas papulares e pruriginosas no tórax e nos membros inferiores, causadas por picadas de insetos.

Os exames laboratoriais de admissão mostraram PCR 29 mg/dL, função renal normal (creatinina 0,56 mg/dL) com sedimento urinário normal e proteinúria de 28 g/24 horas. A gasometria arterial e a radiografia de tórax estavam normais.

A paciente foi diagnosticada com recidiva da DLM e os corticosteróides foram reiniciados, bem como furosemida, enoxaparina e estatina. Simultaneamente, a superinfeção bacteriana da pele após picada de inseto foi tratada com antibioticoterapia. O teste inalatório de Phadiatop® foi negativo, mas a IgE sérica total foi significativamente elevada (> 2000 UI/mL, com nível de referência abaixo de 87 UI/mL). A IgE específica para mosquitos comuns (Aedes communis) foi positiva (1,12 KU/L, valores de referência <0,10 KU/L). Os complexos imunes em circulação não foram avaliados.

No quarto dia de internação, ela se queixou de súbita dor pleurítica no lado direito, sem outros sintomas. O exame pulmonar, oximetria de pulso e gasometria arterial estavam normais (PaO2 85 mmHg). A tomografia computadorizada de tórax revelou oclusão completa das artérias do lobo médio e lobo inferior do pulmão direito, a partir da bifurcação da artéria pulmonar principal direita, traduzindo extenso processo de tromboembolismo pulmonar com áreas de infarto pulmonar. A artéria do segmento basal anterior do lobo inferior esquerdo também apresentou trombo luminal (Figura 2). Ela foi mantida em terapia anticoagulante após a alta.

Cinco dias após a alta, ela estava em remissão completa da SN (proteinúria 160 mg/24 horas). A corticoterapia foi reduzida lentamente (1 ano) e a warfarina foi mantida por 6 meses. Após o episódio de recidiva, a paciente decidiu evitar o local onde costumava passar férias e ainda está em remissão completa desde então (4 anos).

**Discussão**

A associação entre picadas de insetos e SN é rara e a evidência de uma biópsia compatível com DLM nesse cenário é ainda menos frequente. 8 Fanconi et al., em 1951, foram os primeiros a associar alergia e SN e, desde então, vários relatos sugerem uma forte associação entre essas duas entidades. 9 Os autores descreveram um caso de SN em uma mulher jovem, em que o diagnóstico foi facilmente estabelecido com base em achados clínicos e laboratoriais, e a DLM foi confirmada por biópsia renal. A terapia imediata com glicocorticoides foi iniciada com uma excelente resposta, remissão completa observada em poucos dias e uma resposta sustentada mesmo após a retirada da terapia.

**Figura 2.** Tomografia computadorizada de tórax (TC): corte coronal (esquerda) e axial (direita) do trombo central na artéria pulmonar direita e nos ramos lobares principais.
Um ano depois, a paciente apresentou recidiva da SN após exposição às mesmas circunstâncias observadas no primeiro episódio. Isso nos alertou para a possibilidade de um evento desencadeador comum subjacente para o desenvolvimento de SN. Nos dois episódios, a paciente havia sido previamente exposta a uma picada de inseto não himenóptero na mesma área geográfica e estação do ano. Nesse cenário, é razoável acreditar que ela foi picada pela mesma espécie de inseto nas duas vezes, o que levou à SN. A causalidade entre picada de inseto e desenvolvimento da SN parece estar presente neste relato de caso, e se torna mais evidente quando a prevenção das condições evita a recaída.

A presença de eosinofilia, altos níveis séricos totais de IgE, presença de anticorpo IgE específico para mosquitos comuns e a maior gravidade do segundo episódio também corroboram a hipótese de um mecanismo alérgico/imunológico. A paciente evoluiu com sintomas em menor período de tempo e apresentou lesão cutânea e taquicardia mais graves. Além disso, febre e hipotensão estavam ausentes no primeiro episódio, mas se desenvolveram após a segunda exposição ao veneno do inseto. Acreditamos que a reação mais rápida e severa observada no segundo episódio levou a uma apresentação igualmente mais grave da SN com tromboembolismo pulmonar extenso com risco de morte, apesar da pronta anticoagulação.

Este relatório sugere a causalidade entre picada de inseto e desenvolvimento de SN, e uma resposta imune pode ser responsável pela SN. Uma resposta imunológica mediada é corroborada por vários aspectos, como a presença de eosinofilia e altos níveis de IgE, presença de anticorpo IgE específico para o mosquito comum, bem como a apresentação clínica, ou seja, a gravidade da recidiva e a remissão sustentada após evitar a exposição, provavelmente a mais longa descrita na literatura.

**AGRADECIMENTOS**

Este trabalho não recebeu nenhuma contribuição, verba ou bolsa de estudos.

**DISPONIBILIDADE DE DADOS**

Os autores declaram que seguiram os protocolos de seu centro de trabalho sobre a publicação de dados de pacientes.

**CONTRIBUIÇÃO DO AUTOR**

Vânia Junqueira e Beatriz Donato são juntas as autoras principais. Os outros contribuíram igualmente para este trabalho.

**CONFLITO DE INTERESSES**

As autoras declaram não terem conflito de interesses relacionado à publicação deste manuscrito.

**REFERÊNCIAS**

1. Segarra-Medrano A, Carnicer-Cáceres C, Arbós-Via MA, Qui- les-Pérez MT, Agraz-Pamplona I, Ostos-Roldán E. Biological markers of nephrotic syndrome: a few steps forward in the long way. Nefrologia. 2012;32(5):558-72.
2. Kodner C. Diagnosis and management of nephrotic syndrome in adults. Am Fam Physician. 2016 Mar;93(6):479-85.
3. Rivera F, López-Gómez J, Pérez-García R. Clinicopathologic correlations of renal pathology in Spain. Kidney Int. 2004 Sep;66(3):898-904.
4. Haas M, Meehan S, Karrison T, Spargo BH. Changing etiologies of unexplained adult nephrotic syndrome: a comparison of renal biopsy findings from 1976-1979 and 1995-1997. Am J Kidney Dis. 1997 Nov;30(5):621-31. DOI: https://doi.org/10.1016/s0272-6386(97)90485-6
5. Hoğan J, Radhakrishnan J. The treatment of minimal change disease in adults. J Am Soc Nephrol. 2013 May;24(5):702-11. DOI: https://doi.org/10.1681/ASN.2012070734
6. Abdel-Hafez M, Shimada M, Lee PY, Johnson RJ, Garin EH. Idiopathic nephrotic syndrome and atopy: is there a common link?. Am J Kidney Dis. 2009 Nov;54(5):945-53. DOI: https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.03.019
7. Méndez GP, Enos D, Moreira JL, Alvaredo F, Oddó D. Ne- phrotic syndrome due to minimal change disease secondary to spider bite: clinicopathological case of a non-described compli- cation of latrodectism. Clin Kidney J. 2017;10(2):229-32. DOI: https://doi.org/10.1093/ckj/sfw110
8. Zaman F, Saccaro S, Latif S, Atray N, Abreo K. Minimal change glomerulonephritis following a wasp sting. Am J Nephrol. 2001;21:486-9. DOI: https://doi.org/10.1159/00004653
9. Fanconi G, Kousmine C, Frisch B, Knecht W. Prognosis of the nephrotic syndrome. Helv Pediatr Acta. 1951;6(3):219-24.