

# Glomerulosclerose Segmentar e Focal Colapsante em Paciente Transplantado Renal devido à Infecção por Dengue - Relato de Caso

Sammara Azevedo Guedes<sup>1,2,3</sup> , Gabriel Brayan Gutiérrez-Peredo<sup>1,2,4,\*</sup> , Camila Rodrigues Durando<sup>1,2</sup> , Ítala Silva Mota<sup>1,2</sup> , Fernanda Pita Mendes da Costa<sup>1,2</sup> , João Jorge Goes de Codes<sup>1,2</sup> , Mariana Almeida Maynart Aires<sup>1,2</sup> , Milena Sampaio Barreto Machado<sup>1,2</sup> , Nara Alves Vieira<sup>1,2</sup> , Manuela Lordelo Leite Caldas Pereira<sup>1,2</sup> , Fernanda Pinheiro Martin Tapioca<sup>1,2,4</sup> , Ricardo José Costa Mattoso<sup>1,2,3,5</sup> 

- 1.Universidade Federal da Bahia  – Hospital Ana Nery – Salvador (BA) – Brasil.
- 2.Universidade Federal da Bahia  – Hospital Ana Nery – Departamento de Nefrologia e Transplante Renal – Salvador (BA) – Brasil.
- 3.Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública  – Faculdade de Medicina – Salvador (BA) – Brasil.
- 4.Universidade Federal da Bahia  – Programa de Pós-Graduação em Medicina e Saúde – Salvador (BA) – Brasil.
- 5.Universidade Salvador  – Faculdade de Medicina – Salvador (BA) – Brasil.

\*Autor correspondente: gabriel.medicina.umss@gmail.com

Editora de Seção: Ilka de Fátima Santana F. Boin 

Recebido: Jan. 27, 2025 | Aprovado: Fev. 07, 2025

## RESUMO

Este estudo relata um caso de glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF) colapsante associada à infecção pelo vírus da dengue em um paciente afrodescendente de 20 anos com histórico de transplante renal devido à síndrome de Alport. O paciente, que apresentou sintomas típicos de dengue por 3 semanas, desenvolveu síndrome nefrótica, piora da função renal e necessitou de terapia de substituição renal. Apesar do tratamento com metilprednisolona intravenosa, a função renal não melhorou. A biópsia renal confirmou GESF colapsante. Este caso sugere uma possível associação entre dengue e GESF colapsante em pacientes transplantados renais, destacando a necessidade de vigilância e manejo precoce em áreas endêmicas.

**Descritores:** Síndrome Nefrótica; Arbovírus; Dengue; Glomeruloesclerose Segmentar e Focal Colapsante; Transplante Renal.

## *Collapsing Focal Segmental Glomerulosclerosis in a Kidney Transplant Patient due to Dengue Infection - Case Report*

## ABSTRACT

This study reports a case of collapsing focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) associated with dengue virus infection in a 20-year-old Afro-descendant patient with a history of kidney transplant due to Alport syndrome. The patient, who had experienced typical dengue symptoms for 3 weeks, developed nephrotic syndrome, worsening renal function, and required renal replacement therapy. Despite treatment with intravenous methylprednisolone, renal function did not improve. A renal biopsy confirmed collapsing FSGS. This case suggests a potential link between dengue and collapsing FSGS in kidney transplant patients, emphasizing the need for vigilance and prompt management in endemic areas.

**Descriptors:** Nephrotic Syndrome; Arbovirus; Dengue; Collapsing Focal Segmental Glomerulosclerosis; Kidney Transplant.

## INTRODUÇÃO

A dengue é uma infecção arboviral transmitida por mosquitos *Aedes aegypti*, portadora de quatro sorotipos (DENV-1 a DENV-4).<sup>1</sup> Tem um impacto significativo na saúde dos países em desenvolvimento, com imunidade vitalícia para um sorotipo, mas apenas imunidade temporária para os outros. O período de incubação varia entre 3 e 14 dias, durante os quais o vírus se replica nas células dendríticas e endoteliais, causando viremia e ativação da resposta imunitária.<sup>2</sup> Os sintomas variam desde febre ligeira e dores nas articulações até formas graves, como a febre hemorrágica.<sup>3-5</sup>

Os surtos de dengue são agravados por climas tropicais, rápida urbanização e má gestão de resíduos, levando a altos custos médicos e perdas de produtividade. O Brasil experimentou grandes surtos em 2019 e 2022<sup>6</sup> e relata um aumento de casos em 2023 e 2024.<sup>7</sup> A rápida urbanização e as mudanças demográficas, incluindo o aumento das taxas de diabetes e hipertensão, complicam a doença renal crônica (DRC) e afetam os pacientes transplantados renais,<sup>5</sup> que são altamente vulneráveis à dengue grave.<sup>2</sup>

A dengue tem sido associada a vários distúrbios renais, incluindo lesão renal aguda (LRA), proteinúria, hematúria e glomerulonefrite. A LRA ocorre em 3% dos casos de dengue e pode resultar de choque, rabdomiólise, necrose tubular aguda,<sup>8,9</sup> ou glomerulonefrite, nomeadamente glomerulosclerose segmentar focal colapsante (GESF).<sup>10</sup> A GESF envolve esclerose glomerular e lesão dos podócitos e pode ser primária ou secundária a medicamentos, genética ou vírus.<sup>10-16</sup> A variante colapsante da GESF é caracterizada por capilares glomerulares escleróticos e colapsados, e hiperplasia das células epiteliais glomerulares.<sup>17,18</sup> Em doentes transplantados renais, a dengue pode afetar a função renal, que normalmente recupera após a resolução da infecção, embora os resultados a longo prazo permaneçam incertos.<sup>5</sup> Este caso é o primeiro a relatar complicações renais graves, incluindo síndrome nefrótica e insuficiência renal aguda, num doente transplantado.

## Declaração de ética

O protocolo de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Ana Nery, da Universidade Federal da Bahia, com Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE): 81097024.7.0000.0045 e número do processo 7.165.689. O paciente forneceu consentimento informado por escrito para a publicação deste relato de caso, incluindo quaisquer dados e imagens associados. Esta investigação foi realizada conforme a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

## Apresentação do caso

Paciente do sexo masculino, 20 anos, afrodescendente, com DRC secundária à síndrome de Alport, iniciou terapia renal substitutiva com diálise peritoneal aos 12 anos e, posteriormente, foi submetido a transplante renal em junho de 2016 de doador falecido, padrão, baixo risco imunológico, com indução imunológica com basiliximabe e metilprednisolona. Em acompanhamento regular com tacrolimus, azatioprina, prednisona e amlodipina, manteve níveis séricos estáveis de tacrolimus e função renal pós-transplante.

Em janeiro de 2024, os exames mostraram creatinina de 0,9 mg/dL, sem proteinúria. Em abril de 2024, apresentou edema progressivo dos membros inferiores, distensão abdominal, aumento de peso (9 kg) em uma semana e urina espumosa. Negou diminuição do débito urinário e hematúria. Além disso, referia febre, mal-estar geral e dores articulares e musculares há 7 dias, que se resolveram espontaneamente sem medicação.

Ao exame físico objetivo, o doente apresentava palidez de 1+/4+. A ausculta pulmonar revelou ausência de ruídos vesiculares no terço inferior do pulmão esquerdo e crepitações nas bases. O abdome estava distendido com sinal do piparote positivo. Os membros inferiores apresentavam má perfusão com edema bilateral de 3+/4+.

Na admissão, as análises sanguíneas do doente revelaram uma anemia microcítica. As análises bioquímicas revelaram anomalias da função renal e acidose metabólica. Estes achados, associados a uma análise de urina que revelou proteinúria, hemoglobinúria e numerosos cilindros granulosos, sugeriram síndrome nefrótica, o que foi corroborado por proteinúria de 12,3 g em 24 horas, hipoalbuminemia e hipercolesterolemia (Tabela 1).

Observavam-se atelectasias no lobo inferior direito e no pulmão esquerdo, bem como pequenas opacidades dispersas, possivelmente devidas à broncopatia inflamatória. O enxerto renal era de tamanho normal e notava-se uma quantidade moderada de líquido livre intraperitoneal, sem linfadenopatia. Foi realizada toracocentese diagnóstica do líquido pleural, que se caracterizou como um transudado de acordo com estudos bioquímicos. A reação em cadeia da polimerase (PCR) para poliomavírus e citomegalovírus foi negativa, bem como as serologias virais para HIV 1-2, hepatite B, hepatite C, HTLV I e II, *chikungunya* e *zika*.

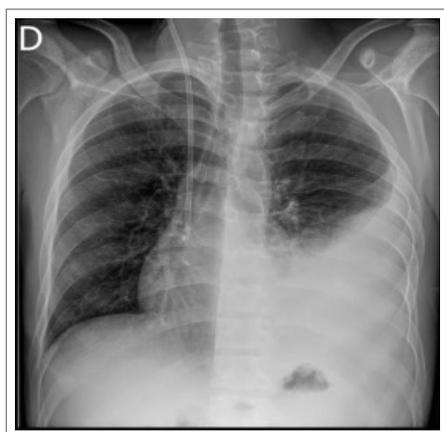
Devido à deterioração súbita da função renal, foi realizada uma biópsia renal. O doente recebeu pulsoterapia com metilprednisolona 1 g/dia durante 3 dias, juntamente com uma dose única de ivermectina. O terceiro fármaco imunossupressor foi substituído por micofenolato de mofetil e a prednisona oral foi continuada após a pulsoterapia. No entanto, foi detectada serologia IgM para DENV-2, confirmada por PCR, o que levou à interrupção do micofenolato de mofetil.

Tabela 1. Resultados laboratoriais.

| Variáveis                                      | Valores de referência           | Antes da internação | Internamente       | 1 mês depois |
|--|---------------------------------|---------------------|--------------------|--------------|
| <b>Hemograma completo</b>                      |                                 |                     |                    |              |
| Glóbulos vermelhos                             | 4,0-5,5 milhões                 | 4,4                 | 3,7                | 2,91         |
| Hemoglobina                                    | 12,5-17,5 g/dL                  | 12,9                | 10,5               | 8,4          |
| Hematócrito                                    | 40,0-50,0%                      | 38,1                | 30,4               | 24,6         |
| Largura de distribuição dos glóbulos vermelhos | 11,5-15,9%                      | 12,6                | 13,2               | 14,6         |
| Glóbulos brancos                               | 4.500-1.000 mm <sup>3</sup>     | 8.570               | 4.810              | 5.030        |
| Plaquetas                                      | 150.000-450.000/mm <sup>3</sup> | 430.000             | 241.000            | 170.000      |
| <b>Eletrólitos</b>                             |                                 |                     |                    |              |
| Potássio                                       | 3,5-5,5 mEq/L                   | 4,1                 | 3,7                | 4,0          |
| Cálcio   | 8,8-11,0 mg/dL                  | 10,8                | -                  | 9,4          |
| Sódio  | 135-145 mmol/L                  | 144                 | 134                | 135          |
| <b>Função renal</b>                            |                                 |                     |                    |              |
| Creatinina                                     | 0,6-1,2 mg/dL                   | 0,9                 | 7,1                | 4,7          |
| Ureia  | 16,0-110,0 mg/dL                | 24,0                | 156,0              | 19,0         |
| TGFe   | ≥ 90 mL/min/1,73m <sup>2</sup>  | 125                 | 10,0               | 170          |
| Proteínas totais                               | 6,4-8,3 g/dL                    | 7,9                 | 3,5                | 4,1          |
| Albumina                                       | 3,5-5,0 g/dL                    | 4,9                 | 1,6                | 1,9          |
| Globulina                                      | 2,0-4,0 g/dL                    | 3,0                 | 1,9                | 2,2          |
| <b>Análise da urina</b>                        |                                 |                     |                    |              |
| pH   | 5,0-7,0                         | 6,0                 | 6,0                | 6,0          |
| Densidade                                      | 1.015-1.025                     | 1.015               | 1.010              | 1.010        |
| Proteinúria                                    | Ausente                         | Ausente             | 500,0 mg/dL        | Presente 2+  |
| Glicose  | Ausente                         | Ausente             | 50,0 mg/dL         | Ausente      |
| Hemoglobina                                    | Ausente                         | Ausente             | Presente 50/μl (+) | Ausente      |
| Nitrito  | Ausente                         | Ausente             | Negativo           | Ausente      |
| Cilindros                                      | Ausente                         | Ausente             | Granular           | Ausente      |
| Glóbulos vermelhos                             | Ausente                         | Ausente             | 12 por campo       | 13 por campo |
| 24 horas PU                                    | < 150 mg/24h                    | -                   | 12,264             | 20,800       |

Fonte: Elaborado pelos autores. PU de 24 h = proteinúria na urina de 24 h; CKD/EPI = Grupo Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; TGFe = estimativa da função renal glomerular.

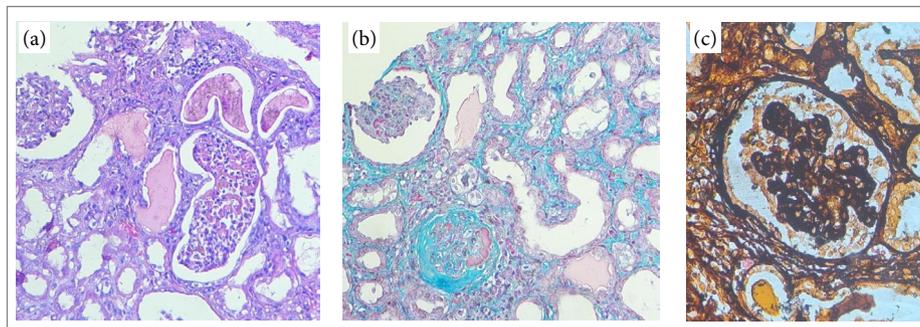
Os exames de imagem revelaram um derrame pleural esquerdo moderado a grande sem loculação (Fig. 1).



Fonte: Elaborado pelos autores.

Figura 1. Radiografia do tórax mostra derrame pleural no hemitórax esquerdo.

A biópsia renal revelou glomerulopatia colapsante, uma lesão tubular difusa aguda com neutrófilos no lúmen de túbulos raros, fibrose intersticial e atrofia tubular (grau I), e coloração C4d negativa (Fig. 2).



Fonte: Elaborado pelos autores.

**Figura 2.** a) Coloração: ácido periódico de Schiff (PAS), 40x. b) Coloração: Tricrômio de Masson, 40x. c) Coloração: Prata metenamina de Jones, 100x. Parênquima renal mostrando glomerulos, dois deles globalmente escleróticos. Parênquima renal representado por regiões corticais e medulares, duas delas globalmente escleróticas, com áreas de hialinose. Podócitos hipertróficos e hiperplásicos ao redor de alças capilares colapsadas. A membrana basal está difusamente enrugada, e as cápsulas de Bowman estão ligeiramente espessadas. O interstício é dissociado por cordões fibróticos (~20%) e contém um leve infiltrado inflamatório linfocítico. Os túbulos estão difusamente dilatados, com descamação parcial, vacuolização e atenuação do epitélio. A membrana basal tende a permanecer intacta. As artérias e arteríolas interlobulares estão preservadas. Os capilares peritubulares são pouco visíveis. Imagens gentilmente cedidas pela Dra. Denise Maria Avancini C. Malheiros e Dr. Felipe Lourenço Ledesma.

O doente não respondeu à terapêutica instituída e evoluiu com agravamento da função renal, necessitando de hemodiálise, que foi iniciada em maio de 2024. Não se registraram sinais de recuperação da função renal, mantendo-se o doente em hemodiálise desde então.

## DISCUSSÃO

A relação entre a dengue e as lesões renais variam de LRA a síndrome nefrótica, sendo a LRA uma complicação grave ligada à alta morbidade e mortalidade. Os mecanismos subjacentes não são totalmente compreendidos, o que afeta a prevenção e o tratamento.<sup>19</sup> Há dados limitados disponíveis sobre lesões crônicas glomerulares, epiteliais e de podócitos, embora alguns estudos sugiram uma conexão com as variantes G1 e G2 do gene *APOLI*.<sup>10</sup> A dengue grave envolve mecanismos intermediados, que podem ser menos aparentes em receptores de transplantes com respostas imunológicas enfraquecidas em áreas endêmicas.<sup>1</sup>

Em 2016, Araújo et al.<sup>20</sup> analisaram 700 biópsias durante um pico da epidemia de dengue, identificando 68 casos de GESF, 13 positivos para IgM da dengue. Desses, 11 apresentavam GESF colapsante, e oito deles eram positivos para Flaviviridae. Entre esses oito pacientes, um era portador do alelo de risco *APOLI*. Os pacientes desenvolveram CKD estágio 4 (< 30 mL/min) e um deles foi submetido a um transplante de rim.<sup>20</sup>

No caso relatado, um paciente de transplante renal com DRC desenvolveu dengue, levando à LRA e síndrome nefrótica, necessitando de terapia de substituição renal. A dengue foi confirmada por PCR, e uma biópsia renal revelou GESF colapsante. Uma pesquisa no PubMed identificou dois casos que associam a GESF colapsante à dengue, ambos mostrando recuperação parcial da função renal após o tratamento com metilprednisolona e diuréticos.<sup>10</sup>

Todos os relatos citados, incluindo este, eram do Brasil. Diferentemente dos casos anteriores, este caso envolveu um transplante renal com um enxerto que funcionava bem e que ficou comprometido. Outras causas de perda do enxerto foram descartadas. O tratamento desses pacientes é desafiador porque a terapia imunossupressora complica a infecção por dengue e a interrupção abrupta aumenta o risco de rejeição do enxerto. Nesse caso, a terapia com metilprednisolona não restaurou a função renal, e o paciente teve de retornar à hemodiálise.

Esse relato de caso destaca o potencial do DENV de infectar o tecido renal e contribuir para o desenvolvimento da GESF colapsante. Embora a literatura sobre essa associação seja limitada e envolva principalmente rins nativos, este é o primeiro caso documentado de GESF colapsante relacionada ao DENV em um rim transplantado. Isso ressalta a necessidade de vigilância e monitoramento em pacientes transplantados infectados com dengue. A GESF colapsante relacionada à dengue é rara, mas grave, exigindo intervenção clínica imediata. São necessárias mais pesquisas para entender os mecanismos de lesão renal relacionados à dengue e desenvolver estratégias de gerenciamento eficazes para pacientes transplantados.

## CONFLITOS DE INTERESSE

Nada a declarar.

## CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

**Contribuições científicas e intelectuais substanciais para o estudo:** Guedes SA, Gutiérrez-Peredo GB, Durando CR, Mota IS, Costa FPM, Codes JG, Machado MSB, Vieira NA, Pereira MLLC, Mattoso RJC; **Concepção e design:** Guedes SA, Gutiérrez-Peredo GB, Durando CR, Mota IS, Costa FPM, Codes JG, Machado MSB, Vieira NA, Pereira MLLC, Mattoso RJC; **Análise e interpretação dos dados:** Guedes SA, Gutiérrez-Peredo GB, Durando CR, Mota IS, Costa FPM, Codes JG, Aires MAM, Machado MSB, Vieira NA, Pereira MLLC, Tapioca FPM, Mattoso RJC; **Redação do artigo:** Guedes SA, Gutiérrez-Peredo GB, Durando CR, Mota IS, Mattoso RJC; **Revisão crítica:** Guedes SA, Gutiérrez-Peredo GB, Durando CR, Mota IS, Costa FPM, Codes JG, Aires MAM, Machado MSB, Vieira NA, Pereira MLLC, Tapioca FPM, Mattoso RJC; Guedes SA, Mattoso RJC. **Aprovação final:** Gutiérrez-Peredo GB.

## DISPONIBILIDADE DE DADOS DE PESQUISA

Todos os conjuntos de dados foram gerados ou analisados no presente estudo.

## FINANCIAMENTO

Não aplicável.

## AGRADECIMENTOS

Ao diretor do serviço, bem como aos pacientes e preceptores do Hospital Ana Nery.

## REFERÊNCIAS

1. Ribeiro C, Dias Turani SA, Carvalho Miranda SM, Macedo De Souza PA, Moreira MG, Penido G. Dengue infection in kidney transplant recipients: clinical course and its impact on renal function. *Braz J Nephrol*, 44(1). <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2021-0127>
2. Lizarraga KJ, Nayer A. Dengue-associated kidney disease. *J Nephropathol*, 2014; 3(2):5 7-62. <https://doi.org/10.12860/jnp.2014.13>
3. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature*, 2013; 496(7446): 504-7. <https://doi.org/10.1038/nature12060>
4. Mizumoto K, Ejima K, Yamamoto T, Nishiura H. On the risk of severe dengue during secondary infection: a systematic review coupled with mathematical modeling. *J Vector Borne Dis*. 2014, 51(3):1 53-64. Disponível em: <http://www.mrcindia.org/journal/issues/513153.pdf>
5. Thomas ETA, George J, Sruthi D, Vineetha NS, Gracious N. Clinical course of dengue fever and its impact on renal function in renal transplant recipients and patients with chronic kidney disease. *Nephrology*, 2019; 24(5): 564-8. <https://doi.org/10.1111/nep.13265>
6. Pan American Health Organization. Dengue. 2024. Disponível em: <https://www.paho.org/en/topics/dengue>
7. Brasil. Ministério da Saúde. Centro de Operações de Emergências. Indicadores de dengue. Informe Semanal. 2. 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/arboviroses/informe-semanal/informe-semanal-no-02-coe>
8. Liu JW, Wang L, Kung CT, Huang SY, Lee IK. Clinical features of and risk factors for rhabdomyolysis among adult patients with dengue virus infection. *Am J Trop Med Hyg*, 2015; 92(1): 75-81. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.14-0343>
9. Lee IK, Liu JW, Yang KD. Clinical characteristics, risk factors, and outcomes in adults experiencing dengue hemorrhagic fever complicated with acute renal failure. *Am J Trop Med Hyg*, 2009; 80(4): 651-5. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2009.80.651>
10. Queiroz PC, Jorge AES, Mourão PHV, Penido MGG. Collapsing focal segmental glomerulosclerosis probably triggered by dengue virus infection – Two case reports. *Braz J Nephrol*, 2020; 42(4):4 89-93. <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2019-0237>
11. Kudose S, Santoriello D, Bomback AS, Sekulic M, Batal I, Stokes MB, et al. Longitudinal outcomes of COVID-19 – Associated collapsing glomerulopathy and other podocytopathies. *J Am Soc Nephrol*, 2021; 32(11): 2958-69. <https://doi.org/10.1681/ASN.2021070931>
12. Coventry S, Shoemaker LR. Collapsing glomerulopathy in a 16-year-old girl with pulmonary tuberculosis: the role of systemic inflammatory mediators. *Pediatr Dev Pathol*, 2004; 7(2): 166-70. <https://doi.org/10.1007/s10024-003-3027-4>
13. Moudgil A, Nast CC, Bagga A, Wei L, Nurmamet A, Cohen AH, et al. Association of parvovirus B19 infection with idiopathic collapsing glomerulopathy. *Kidney Int*, 2001; 59(6): 2126-33. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2001.00727.x>

14. Tomlinson L. Acute cytomegalovirus infection complicated by collapsing glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant*, 2003; 18(1):1 87-9. <https://doi.org/10.1093/ndt/18.1.187>
15. Leblond V, Beaufils H, Ginsburg C, Bricaire F, Danis M, Deray G, et al. Collapsing focal segmental glomerulosclerosis associated with visceral leishmaniasis. *Nephrol Dial Transplant*.1994; 9(9): 1353. Disponível em: <https://academic.oup.com/ndt/article-abstract/9/9/1353/1848984?redirectedFrom=fulltext>
16. Muehlig AK, Gies S, Huber TB, Braun F. Collapsing focal segmental glomerulosclerosis in viral infections. *Front Immunol*, 2022; 12. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.800074>
17. Albaqumi M, Soos TJ, Barisoni L, Nelson PJ. Collapsing glomerulopathy. *J Am Soc Nephrol*, 2006; 17(10): 2854-63. <https://doi.org/10.1681/ASN.2006030225>
18. Schwimmer JA, Markowitz GS, Valeri A, Appel GB. Collapsing glomerulopathy. *Semin Nephrol*, 2003; 23(2):2 09-18. <https://doi.org/10.1053/snep.2003.50019>
19. Bignardi PR, Pinto GR, Boscaroli MLN, Lima RAA, Delfino VDA. Acute kidney injury associated with dengue virus infection: a review. *Braz J Nephrol*, 2022; 44(2): 232-7. <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2021-0221>
20. Araújo SA, Cordeiro TM, Belisário AR, Araújo RFA, Marinho PES, Kroon EG, et al. First report of collapsing variant of focal segmental glomerulosclerosis triggered by arbovirus: dengue and zika virus infection. *Clin Kidney J*, 2019; 12(3): 355-61. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfy104>