

Revisão/Atualização em Fisiologia e Fisiopatologia Renal: Glomerulopatias das paraproteinemias

Gianna Mastroianni Kirsztajn, Aparecido B. Pereira

Disciplina de Nefrologia - Escola Paulista de Medicina - UNIFESP

Endereço para correspondência:

Rua Botucatu, 740, São Paulo-SP, CEP 04023-062

Fone: (011) 5746300 Fax: (011) 5739652

Introdução

Imunoglobulinas monoclonais e cadeias leves livres de imunoglobulinas são produzidas por linfócitos da linhagem B ou plasmócitos como resultado de uma expansão clonal em discrasias dessas células. Essas proteínas, às vezes, têm um papel importante no desenvolvimento dos sintomas clínicos de tais discrasias e as manifestações renais constituem-se ocasionalmente no quadro de apresentação desses processos.¹

O termo “paraproteína” é utilizado como sinônimo de imunoglobulina monoclonal.²

O espectro das lesões renais associadas a deposição de cadeias leves monoclonais é variado. O tipo de lesão renal parece depender de propriedades físico-químicas da cadeia leve monoclonal produzida. Além disso, fatores ambientais podem associar-se para determinar ou prevenir a expressão clínica da injúria renal.³ Essas cadeias leves mostram-se predispostas a depositar-se nos tecidos, com ou sem algum grau de processamento. A natureza desse processamento ainda não foi esclarecida, embora proteólise limitada tenha provavelmente um papel importante na maior parte, mas não em todos os casos.⁴

Quando se suspeita de paraproteinemia, a investigação inclui a identificação das paraproteínas. Para tanto, utiliza-se a imunoeletroforese e/ou a imunofixação; esta é método mais sensível, mais rápido e de interpretação mais fácil; costuma ser reservada para situações em que as proteínas monoclonais estão presentes em baixas concentrações no soro e/ou urina.

O diagnóstico histológico é feito pela identificação, usando-se técnicas imuno-histoquímicas, da natureza da imunoglobulina monoclonal presente no material depositado.⁴

Os depósitos das imunoglobulinas monoclonais ou polipeptídeos relacionados podem ser fibrilares, como na amiloidose AL, e granulares ou cristalinos, como nas formas não-amilóides.⁵

As glomerulopatias das paraproteinemias envolvem:

- Amiloidose AL
- Doença de cadeias leves
- Crioglobulinemia
- Glomerulopatias imunotactóide e fibrilar

Vale salientar que os pacientes com síndrome nefrótica que apresentam cadeia leve monoclonal na urina (*kappa* ou *lambda*) quase sempre têm amiloidose primária ou doença de deposição de cadeias leves.⁶

Amiloidose AL

A amiloidose AL, anteriormente conhecida como primária, é uma doença sistêmica com deposição de substância amilóide composta de cadeias leves de imunoglobulinas em múltiplos órgãos.² É a forma mais comum de amiloidose. Ocorre predominantemente em indivíduos com mais de 50 anos, caucasóides e do sexo masculino.

O amilóide é uma substância protéica, amorfa, eosinofílica e hialina, que se deposita entre as células e com o acúmulo progressivo produz atrofia das células adjacentes.

Como todas as outras proteínas amilóides, AL é identificada histologicamente por apresentar uma birrefringência esverdeada quando, após coloração pelo Vermelho Congo, o material é posto sob luz polarizada, e por seu aspecto ultraestrutural, ou seja, a detecção de fibrilas rígidas, não-ramificadas, de comprimento indefinido e com 7,5 a 10 nm de diâmetro.⁵ A AL, como todos os outros tipos químicos de amilóide, contém um componente P amilóide (AP), uma glicoproteína não-fibrilar.

Os depósitos AL são mais freqüentemente de cadeias *lambda*.^{5,6} A distribuição comumente irregular

e a confluência de depósitos em sítios extraglomerulares em AL opõe-se à deposição usualmente uniforme e difusa das cadeias leves não-amiloidóticas em membrana basal glomerular, túbulos e paredes dos vasos em doença de deposição de cadeias leves.⁵

A deposição de amilóide AL ocorre mais frequentemente em língua, coração, rins, articulações, nervos periféricos, linfonodos, baço, ligamento do carpo e pele.

No que se refere ao acometimento renal, hipertensão arterial sistêmica e hematúria são incomuns; mas a maioria dos pacientes tem proteinúria. A deposição de amilóide pode ocorrer em todos os compartimentos renais, mas em geral predomina nos glomérulos.²

Um pico ou uma banda localizada são encontrados na eletroforese de proteínas séricas em metade dos casos e, na imunoeletroforese (quer sérica, quer urinária), detecta-se proteína monoclonal em 2/3 desses pacientes. Por fim, imunoeletroforese e imunofixação revelam uma proteína monoclonal no soro ou urina em 90% dos pacientes com AL.⁶

Uma proteína monoclonal, no soro ou urina, ou uma proliferação monoclonal de células plasmáticas, da medula óssea, estão presentes em 98% dos casos.⁶

O diagnóstico depende da demonstração de material amilóide, que aparece em 55% dos espécimens de biópsia de medula óssea e em 70 a 80% dos aspirados de gordura abdominal ou biópsia retal.⁶ Na experiência de Kyle e colab.⁶, a biópsia renal é frequentemente desnecessária.

A finalidade precípua da terapêutica é impedir que a deposição de amilóide progrida e promover ou acelerar a reabsorção. Os tratamentos disponíveis não são muito efetivos, mas alguns pacientes respondem a melfalan e prednisona.⁶

Doença de deposição de cadeias leves

O rim é o órgão mais comumente afetado e esse acometimento, em geral, domina o curso da doença,² que se caracteriza pela deposição de cadeias leves monoclonais a nível de glomérulo, determinando insuficiência renal ou síndrome nefrótica.⁶ Hematúria microscópica costuma estar presente. Hipertensão arterial sistêmica raramente é proeminente. A doença glomerular pode ter um curso rapidamente progressivo, apresentando-se como glomerulonefrite crescêntica, com evolução para insuficiência renal.⁷

Observa-se expansão da matriz mesangial. Ainda não se sabe se tal expansão é devida a aumento de

síntese e/ou diminuição na degradação; e se o aumento no número de células nos espaços mesangiais é causado por maior replicação e/ou diminuição de apoptose.⁷ Resultados de um estudo *in vitro* são sugestivos de que as cadeias de imunoglobulinas depositadas podem estimular as células mesangiais através de fatores de crescimento (quer liberados de células sangüíneas, quer produzidos por células residentes, de forma autócrina), que regulam de maneira negativa a produção de óxido nítrico e bloqueiam seu efeito antiproliferativo.^{7,8}

Glomerulosclerose nodular é a lesão glomerular mais característica da doença de deposição de cadeias leves, ocorrendo em cerca de 60% dos casos; assemelha-se à do *Diabetes mellitus* e da glomerulonefrite membranoproliferativa do tipo II, de modo que a microscopia óptica não é suficiente para confirmar ou afastar o diagnóstico de doença de cadeias leves.² As técnicas de imunofluorescência ou imunoperoxidase revelam depósitos de cadeias leves monoclonais e a microscopia eletrônica mostra depósitos eletrondensos finamente granulares.⁶

Ao contrário da AL, os depósitos são usualmente de cadeias *kappa*, não se coram pelo Vermelho Congo e não contêm AP. Os depósitos distribuem-se de forma difusa nas membranas basais dos rins e outros órgãos. O aspecto ultraestrutural é peculiar, com depósitos puntiformes e granulares, em vez de fibrilares, dentro das membranas basais.⁵

Vale salientar que embora se trate de uma doença glomerular, a lesão que facilita o seu reconhecimento pelo Patologista é a tubular, que costuma ser precoce; o dano glomerular pode revelar-se mínimo por períodos prolongados.⁷

Oitenta e cinco por cento dos pacientes apresentam uma proteína monoclonal no soro ou urina.⁶

A sobrevida do paciente, assim como a sobrevida renal, a longo prazo, a resposta à quimioterapia e a duração do tratamento não estão bem estabelecidas. Em alguns estudos foram detectados resultados mais favoráveis quando se instituiu quimioterapia, mas em outros não se observou diferença quanto ao prognóstico, entre pacientes tratados e não-tratados. Há relatos de que a função renal pode manter-se estável ou melhorar com quimioterapia se o nível sérico de creatinina for inferior a 4,0 mg/dL por ocasião do diagnóstico.^{6,9}

O espectro clínico envolve desde mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenström ou outros processos linfoproliferativos malignos até a gamopatia monoclonal

de significado indeterminado.⁶

Acredita-se que anormalidades estruturais das imunoglobulinas monoclonais tenham um papel direto na patogênese das doenças de deposição de imunoglobulinas monoclonais, dentre as quais está a doença de deposição de cadeias leves, com base em algumas evidências, dentre as quais citam-se:

- correlação entre a presença de anormalidades estruturais das cadeias de imunoglobulinas e sua deposição tissular;
- identidade entre a cadeia leve dos depósitos renais e a dos plasmócitos da medula óssea, demonstrada em casos de doença de deposição de cadeias leves e de amiloidose AL;
- resultados obtidos com injeção de cadeias leves patogênicas em animais experimentais.⁷

Crioglobulinemia

A denominação crioglobulinemia do tipo II ou mista refere-se geralmente ao encontro de uma proteína IgM monoclonal e uma IgG policlonal, embora IgG ou IgA monoclonais possam também ocorrer.⁶

A crioglobulinemia mista tem sido associada a várias doenças infecciosas; mais recentemente, constatou-se uma forte associação entre ela e infecção pelo vírus da hepatite C (HCV).¹⁰

Não só a associação entre crioglobulinemia mista e hepatite por vírus C estão bem estabelecidas, como também a ligação entre elas e glomerulonefrite, em especial a glomerulonefrite membranoproliferativa do tipo I^{11,12,13,14}. Johnson e colab.,¹² por exemplo, descreveram 8 pacientes HCV-positivos, apresentando níveis elevados de transaminases, todos com glomerulonefrite membranoproliferativa do tipo I (caracterizada pela deposição de IgG, IgM e C3 em glomérulos), hipocomplementemia e proteinúria, 7 deles apresentando déficit de função renal e 5 com crioglobulinemia. A patogênese é desconhecida, mas pode estar relacionada com a deposição nos glomérulos de complexos imunes contendo HCV, IgG anti-HCV e fatores reumatóides IgM.¹²

Prednisona, ciclofosfamida, clorambucil, dentre outras medicações, já foram usados no tratamento de crioglobulinemia, por vezes com bons resultados,⁶ assim como plasmaferese.¹⁵ Em se tratando de crioglobulinemia associada a hepatite por vírus C, com ou sem glomerulonefrite, o uso de interferon-alfa tem sido apontado como benéfico em um razoável percentual de casos.^{12,13,15}

Glomerulopatias imunotactóide e fibrilar

Essas glomerulopatias têm características ultraestruturais peculiares (presença de fibrilas e microtúbulos) e englobam tipos histológicos diferentes, quando o diagnóstico é estabelecido com base na microscopia óptica. O significado clínico e biológico desses depósitos não foi estabelecido, mas é provável que características intrínsecas dessas substâncias imunes ou algumas condições ambientais favoreçam a organização de tais depósitos.¹⁶

As fibrilas imunotactóides da glomerulopatia são diferentes das fibrilas amilóides por serem maiores que as amilóides e compostas de IgG policlonal, C3 e componente P amilóide. Essas proteínas não se coram pelo Vermelho Congo.⁶

Tanto a glomerulopatia imunotactóide como a glomerulonefrite fibrilar caracterizam-se pela presença de proteinúria, freqüentemente nefrótica, e na maioria dos casos, de hematúria, hipertensão arterial sistêmica e deterioração progressiva da função renal,² mas não se detecta proteína monoclonal nesses casos.⁶

A documentação laboratorial das paraproteinemias

Presença de uma banda protéica bem definida, anormal, de mobilidade restrita, em geral na região das gamaglobulinas, no soro ou na urina, é a primeira indicação laboratorial da existência de uma paraproteína. Nas patologias com produção anormal exclusivamente de cadeias leves, esta banda pode não ser visível no soro. Dado o ritmo catabólico dessas cadeias, o nível sanguíneo não atinge valores que permitam a sua visualização nas tiras de eletroforese. Na urina, porém, o componente será encontrado em mais de 85% dos casos. É necessário lembrar que a urina corresponde ao filtrado glomerular concentrado de 100 a 200 vezes, e que as cadeias leves têm um coeficiente de filtrabilidade, em glomérulos normais, bem elevado se comparado a proteínas como a albumina. A presença de albuminúria em valores anormais, o que pode ser observado na eletroforese urinária, pode já indicar a presença de lesão glomerular.

A pesquisa de cadeias leves em urina, com baixo teor de proteínas, por exemplo abaixo de 0,5 g/L requer concentração da urina, pelo menos 50 a 100 vezes¹⁷ e sua identificação por imunoeletroforese ou

imunofixação. Os métodos turbidimétricos, baseados na termoinstabilidade das cadeias leves, como descrito por Dr. Bence Jones, são hoje considerados pouco sensíveis e pouco específicos. Em tubulopatias proximais, como na síndrome de Fanconi, e em situações de estimulação imune policlonal, há aumento na excreção urinária de cadeias leves. Nestes casos, porém, não são monoclonais, e sim policlonais. A imunoeletroforese e a imunoprecipitação permitem essa diferenciação.

Referências

1. Picken MM, Shen S. Immunoglobulin light chains and the kidney: an overview. *Ultrastruct Pathol.* 1994; 18: 105-112
2. McKay K, Striker L, d'Amico G, Striker GE. Dysproteinemias and Paraproteinemias. In Tisher CC, Brenner BM eds. *Renal Pathology with Clinical and Functional Correlations.* Philadelphia, 1989; 1363-1416
3. Sanders PW, Herrera GA. Monoclonal immunoglobulin light chain-related renal disease. *Semin Nephrol.* 1993; 13: 324-341
4. Buxbaum J. Mechanisms of disease: monoclonal immunoglobulin deposition. Amyloidosis, light chain deposition disease, and light and heavy chain deposition disease. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1992; 6: 323-346
5. Gallo G, Picken M, Buxbaum J, Frangione B: The spectrum of monoclonal immunoglobulin deposition disease associated with immunocytic dyscrasias. *Semin Hematol.* 1989; 26: 234-245
6. Kyle RA. Monoclonal proteins and renal disease. *Annu Rev Med.* 1994; 45: 71-77
7. Preud'homme J-L, Aucouturier P, Touchard G, Striker L, Khamlichi AA, Rocca A, Denoroy L, Cogné M. Monoclonal immunoglobulin deposition disease (Randall type). Relationship with structural abnormalities of immunoglobulin chains (editorial). *Kidney Int.* 1994; 46: 965-972
8. Herrera GA, Shultz JJ, Soong SJ, Sanders PW. Growth factors in monoclonal light-chain-related renal diseases. *Hum Pathol.* 1994; 25: 883-892
9. Heilman RL, Velosa JA, Holley KE, Offord KP, Kyle RA. Long-term follow-up and response to chemotherapy in patients with light-chain deposition disease. *Am J Kidney Dis.* 1992; 20: 34-41
10. Agnello V, Chung RT, Kaplan LM. A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia. *N Engl J Med.* 1992; 327: 1490-5
11. Gonzalo A, Bárcena R, Mampaso F, Zea A, Ortuño J. Membranoproliferative glomerulonephritis and hepatitis C virus infection. *Nephron.* 1993; 63: 475-476
12. Johnson RJ, Gretch DR, Yamabe H, Hart J, Bacchi CE, Hartwell P, Couser WG, Corey L, Wener MH, Alpers CE, Willson R. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 1993; 328: 465-470
13. Levey JM, Bjornsson B, Banner B, Kuhns M, Malhotra R, Whitman N, Romain PL, Cropley TG, Bonkovsky HL. Mixed cryoglobulinemia in chronic hepatitis C infection. *Medicine.* 1994; 73: 53-67
14. Stehman-Breen C, Wilson R, Alpers CE, Gretch D, Johnson RJ. Hepatitis C virus-associated glomerulonephritis. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 1995; 4: 287-294
15. Ábel G, Zhang Q-X, Agnello V. Hepatitis C virus infection in type II mixed cryoglobulinemia. *Arthritis Rheum.* 1993; 10: 1341-1349
16. Mazzucco G, Casanova S, Donini U, Rollino C, Zucchelli P, Piccoli G, Monga. Glomerulonephritis with organized deposits: a new clinicopathological entity? Light-, electron-microscopic and immunofluorescence study of 12 cases. *Am J Nephrol.* 1990; 10: 21-30
17. Levinson SS, Keren DF. Free light chains of immunoglobulins: clinical laboratory analysis. *Clin Chem.* 1994; 40: 1869-1878