

Gamopatia monoclonal de significado renal, importância diagnóstica e terapêutica: relato de caso e revisão bibliográfica

Monoclonal gammopathy of renal significance, diagnostic and therapeutic importance: case report and literature review

DOI:10.34119/bjhrv7n1-193

Recebimento dos originais: 15/12/2023

Aceitação para publicação: 15/01/2024

Larissa Aparecida Pereira da Silva

Residência em Clínica Médica pelo Hospital de Urgências de Goiás

Instituição: Hospital de Base do Distrito Federal

Endereço: SMHS, Área especial, Q. 101, Asa Sul, Brasília - DF, CEP: 70330-150

E-mail: larissaaparecidap@gmail.com

Natália Regina Terra Cruz Freitas

Residência em Clínica Médica pelo Hospital Mandaqui

Instituição: Hospital de Base do Distrito Federal

Endereço: SMHS, Área especial, Q. 101, Asa Sul, Brasília - DF, CEP: 70330-150

E-mail: nataliaterracruz@gmail.com

Ana Paula Pereira Santana Lemes Canuto

Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de São Paulo, Residência em Nefrologia pela Casa de Saúde Santa Marcelina, Residência em Clínica Médica pela Universidade de Ribeirão Preto

Instituição: Hospital de Base do Distrito Federal

Endereço: SMHS, Área especial, Q. 101, Asa Sul, Brasília - DF, CEP: 70330-150

E-mail: appslemes@gmail.com

Tânia Maria de Souza Fontes

Residência em Nefrologia, Residência em Clínica Médica pelo Hospital de Base do Distrito Federal

Instituição: Hospital de Base do Distrito Federal

Endereço: SMHS, Área especial, Q. 101, Asa Sul, Brasília - DF, CEP: 70330-150

E-mail: taniafontes@hotmail.com

RESUMO

Gamopatia monoclonal de significado renal é um importante diagnóstico dentro do grupo das discrasias plasmocitárias, caracterizadas pela produção excessiva de imunoglobulinas ou fragmentos delas. As proteínas monoclonais são nefrotóxicas ou podem causar lesão renal indiretamente. Há uma variedade de tipo de lesões causadas pelas gamopatias monoclonais de significado renal, com acometimento glomerular, tubulointersticial e vascular. O artigo propõe-se a relatar um caso de um paciente de 45 anos, com quadro de síndrome nefrótica, diagnosticado corretamente através da biópsia renal, iniciado tratamento em tempo hábil, o que possibilitou desfecho renal favorável.

Palavras-chave: gamopatia monoclonal, discrasia plasmocitária, doença de deposição de imunoglobulina monoclonal, glomerulopatia, síndrome nefrótica.

ABSTRACT

Monoclonal gammopathy of renal significance is an important diagnosis within the group of plasma cell dyscrasias, characterized by excessive production of immunoglobulins or fragments thereof. Monoclonal proteins are nephrotoxic or can cause kidney damage indirectly. There is a variety of types of lesions caused by monoclonal gammopathies of renal significance, with glomerular, tubulointerstitial and vascular involvement. The article aims to report a case of a 45-year-old patient, with nephrotic syndrome, correctly diagnosed through renal biopsy, treatment initiated in a timely manner, which enabled a favorable renal outcome.

Keywords: monoclonal gammopathy, plasma cell dyscrasia, monoclonal immunoglobulin deposition disease, glomerulopathy, nephrotic syndrome.

1 INTRODUÇÃO

Gamopatia monoclonal de significado renal é um termo introduzido em 2012 pelo Grupo Internacional de Estudo em Gamopatia Monoclonal (IKMG). Atualmente representa uma causa importante de lesão renal, sendo responsável por uma variedade de acometimentos glomerulares, tubulointersticiais e vasculares no rim (Leung et al, 2019). Faz parte do grande grupo de doenças das discrasias plasmocitárias, caracterizadas pela proliferação monoclonal de plasmócitos, que produzem imunoglobulinas ou fragmentos destas (Leung et al, 2021).

Para realizar o diagnóstico, deve-se descartar os critérios de mieloma múltiplo, ou seja, deve haver um pico monoclonal sérico menor que 3g/dL e menos de 10% de plasmócitos na medula óssea. Se não houver acometimento de nenhum órgão, trata-se de uma gamopatia monoclonal de significado indeterminado, considerada uma lesão pré-maligna, afetando 3% da população acima de 50 anos (Castillo et al, 2021). Quando há lesão renal associada, trata-se de uma gamopatia monoclonal de significado renal.

O quadro clínico é variável, podendo cursar com síndrome nefrótica, síndrome nefrítica-nefrótica, proteinúria isolada, lesão renal aguda e pode evoluir para doença renal crônica avançada se não for realizado o tratamento (Castillo et al, 2021). O diagnóstico só pode ser estabelecido com biópsia renal. A microscopia de luz imunofluorescência são obrigatórias, a microscopia eletrônica é incentivada, mas não é obrigatória, dadas as limitações de acessibilidade.

2 METODOLOGIA

Realizada revisão de prontuário do paciente, entre maio de 2022 a março de 2023. Termo de consentimento livre e esclarecido assinado pelo paciente. Além disso, foi realizada uma revisão de literatura. O termo “monoclonal gammopathy of renal significance” foi

utilizado para as buscas na base de dados PubMed. Aplicados os filtros “textos completos”, data de publicação “últimos 10 anos”, tipo de artigo “revisão, revisão sistemática, metanálise, livros e documentos”. Encontrados 60 artigos, excluídas as publicações sobre transplante renal, mieloma múltiplo e os estudos tipo relatos de casos, selecionados 22 artigos para leitura completa e revisão de literatura.

3 RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, 45 anos, admitido em serviço de emergência em maio de 2022, com quadro de anasarca, 19 kg acima do peso habitual, PA 220x120 mmHg, cefaleia, náuseas e vômitos. Paciente relatava diagnóstico recente de hipertensão arterial sistêmica há 3 meses, na ocasião com Cr 1,5 e taxa de filtração estimada de 55,4 ml/min/1,73m². Ex-usuário de drogas ilícitas e ex-etilista, abstêmio há 1 ano e sem histórico de doença renal na família.

Exames laboratoriais da admissão com evidência de azotemia: Uréia 142 mg/dl, Creatinina 4.72 mg/dl, sem distúrbios eletrolíticos, anemia normocítica e normocrômica, com hemoglobina 5.8 g/L, hipercolesterolemia, hipoalbuminemia e sumário de urina com proteinúria 4+, hemoglobinúria 3+, sem leucocitúria e 21 hemácias/campo. Na ocasião, paciente apresentou trauma de uretra secundário à sondagem vesical de demora, com o tempo de internação houve resolução da hematúria e persistência da proteinúria.

Quadro clínico e exames laboratoriais corroboraram para hipótese de síndrome nefrótica, então o paciente foi encaminhado ao hospital terciário de referência e internado na enfermaria de nefrologia. Durante a investigação, foram realizados os seguintes exames complementares: proteinúria de 24h 3.748.77 mg/24h, com volume de 1.000 ml, sorologias negativas, FAN e ANCA não reagentes, C3 consumido e C4 normais, além de pesquisa de anemia hemolítica negativa. Eletroforese de proteínas séricas com componente monoclonal migrando na região das gamaglobulinas, imunofixação de proteínas urinárias negativa e imunofixação sérica não realizada por indisponibilidade no serviço.

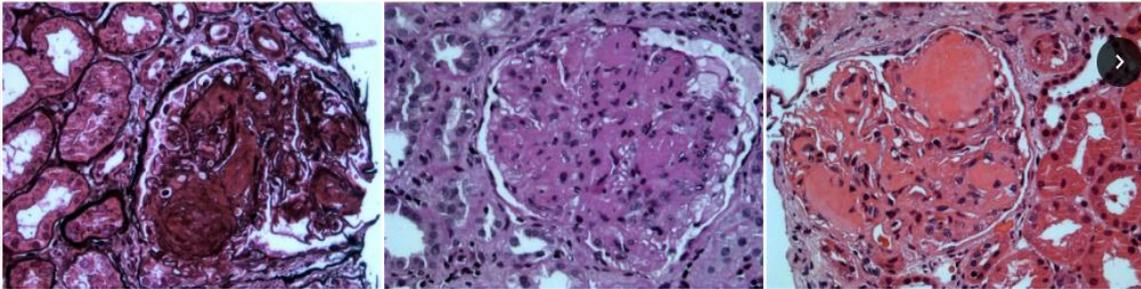
Exames de imagem foram solicitados: 1) ecografia de rins e vias urinárias: rim direito 10,4 x 5,2 x 5,1 cm, rim esquerdo 8,1 x 5,1 x 4,8 cm, com sinais sugestivos de doença parenquimatosa crônica; 2) Exame de radiografia de ossos longos e crânio não sugestivo de lesões ósseas líticas; 3) Fundoscopia, detectada retinopatia hipertensiva grau 3; 4) Ecocardiograma com função sistólica preservada, hipertrofia concêntrica de ventrículo esquerdo e disfunção diastólica grau I.

No terceiro dia de internação na enfermaria, evoluiu com congestão pulmonar, sendo indicada terapia renal substitutiva por hipervolemia refratária.

Diante de quadro de síndrome nefrótica com consumo de complemento, optou-se pela realização de biópsia renal para elucidação diagnóstica, com avaliação por microscopia de Luz, imunofluorescência e microscopia eletrônica.

A amostra da microscopia (Figura 1) de luz tinha 48 glomérulos, nenhum deles esclerosado. Com presença de difusa expansão da matriz mesangial por material amorfo acelular. Os glomérulos exibiam tamanho e volume ligeiramente irregulares. A membrana basal glomerular não exibia buracos, espículas, divisão ou corrugação. Nos espaços de Bowman não foram observadas adesão capsular fibrosa, tubulização, crescentes, fibrina ou necrose. Não foram detectadas esclerose segmentar, hialinose, fibrina ou sinais de proliferação endocapilar dos tufo glomerulares. Os vasos arteriais de grande calibre (incluindo artérias arciformes e interlobulares) apresentavam paredes levemente espessadas. Não havia sinais de vasculite ou trombos luminais. Pesquisa com coloração vermelho do congo negativa. Compartimento túbulo intersticial com moderada fibrose (25-35%).

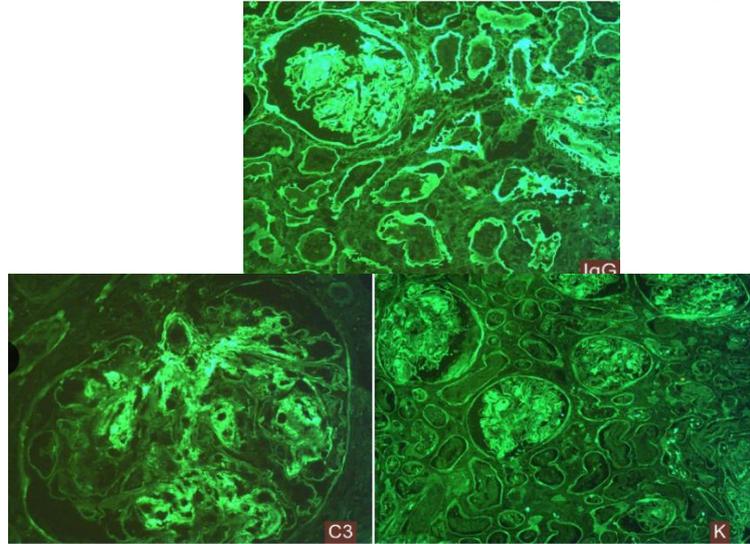
Figura 1: Microscopia de luz, colorações: Prata Metenamina de Jones, Hematoxilina-Eosina e PAS (ácido periódico de Schiff). Glomeruloesclerose nodular, com depósito de material amorfo.



Fonte: Instituto de Nefropatologia, exame número 01450-22.

A microscopia de imunofluorescência (Figura 2) contava com 24 glomérulos com alças capilares abertas. Foi fortemente positiva para IgG, C3 e kappa, todas marcadas em mesângio e membranas basais.

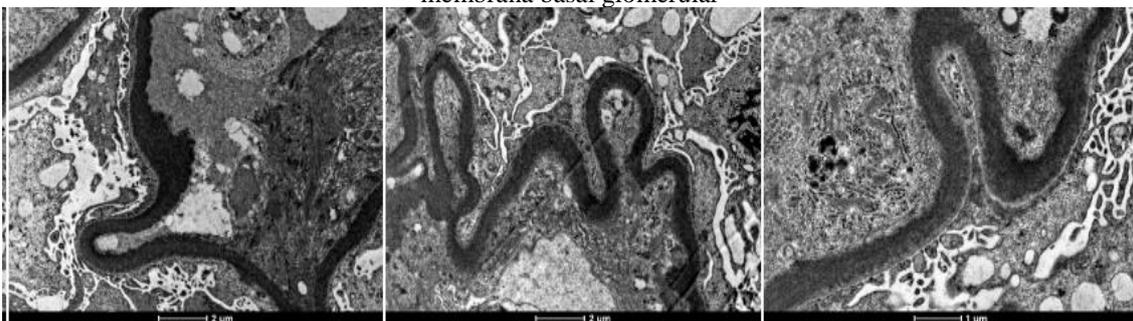
Figura 2: Imunofluorescência positiva para IgG, C3 e kappa.



Fonte: Instituto de Nefropatologia, exame número 01450-22.

Posteriormente, foi realizada microscopia eletrônica (Figura 3) no material da biópsia renal. Alças capilares abertas, espessadas, variando entre 1260 – 2130 mm (valor de referência para adulto do sexo masculino: 331-415 mm). Foram observados materiais eletrodensos, de padrão granular fino ao longo da membrana basal glomerular e tubular. Não foram notados depósitos estruturados (fibrilas). Havia extensão das células mesangiais em porção subendotelial das alças capilares. Presença de lipídeos em células podocitárias, mesangiais e tubulares. Não foram notados agregados reticulares endoteliais. Conclusão da biópsia: achados compatíveis com gamopatia monoclonal de depósito por cadeia pesada IgG e cadeia leve kappa.

Figura 3: Microscopia eletrônica. Presença de materiais eletrodensos, de padrão granular fino ao longo da membrana basal glomerular



Fonte: Instituto de Nefropatologia, exame número 00583-23.

Devido ao achado de gamopatia monoclonal, a equipe de hematologia foi acionada para investigação de discrasia plasmocitária. Foi realizada a biópsia de medula óssea com achado de 4% de plasmócitos, não realizada imuno-histoquímica por indisponibilidade no serviço. Paciente não apresentava critérios diagnósticos para mieloma múltiplo.

Foi indicado tratamento quimioterápico com Bortezomibe, Talidomida e Dexametasona. Permaneceu em hemodiálise durante 5 meses e optou por mudar o método de terapia renal substitutiva para diálise peritoneal. Após 7 ciclos de quimioterapia, paciente evoluiu com melhora progressiva de função renal, aumento de diurese e redução de edema. No mês de março de 2023, dez meses após o diagnóstico, apresentava Creatinina 1,42, optado por alta da diálise peritoneal e seguimento no ambulatório de DRC conservador. Paciente em seguimento com a hematologia, encaminhado para transplante de medula óssea autólogo.

4 DISCUSSÃO E REVISÃO DE LITERATURA

Segundo a literatura, as gamopatias monoclonais são mais frequentes em adultos acima de 50 anos de idade, todavia pode ocorrer em pacientes abaixo desta faixa etária, como no caso relatado. As manifestações clínicas dependerão do segmento do néfron mais acometido pelos depósitos. Ocorrerá proteinúria nefrótica quando a membrana basal glomerular estiver acometida; hematúria será secundária à depósitos mesangiais e subendoteliais; disfunção tubular proximal com síndrome de Fanconi pode ocorrer se houver depósito intratubular no segmento proximal.

A hipótese diagnóstica de gamopatia monoclonal de significado renal deve ser considerada em todo paciente adulto acima de 40 anos com manifestações renais, especialmente quando diabetes mellitus e hipertensão arterial estiverem ausentes ou bem controlados. Exames laboratoriais como hemograma, bioquímica, EAS, proteinúria de 24h e pesquisa de autoanticorpos devem ser solicitados na suspeita de qualquer glomerulopatia. Para investigação de disproteinemias, o primeiro exame de triagem é a eletroforese de proteínas séricas, que apresenta um limite de detecção de proteína M de 500-2000 mg/litro, portanto tem baixa sensibilidade para detectar baixos níveis, o que geralmente ocorre nas gamopatias monoclonais. A imunofixação de proteínas é 10 vezes mais sensível que a eletroforese.

A dosagem de cadeias leves livres circulantes consegue detectar a presença de cadeias leves kappa e lambda $< 5\text{mg/litro}$ e a relação kappa/lambda pode detectar desequilíbrios como um excesso de produção de um tipo de cadeia leve, exame indisponível em nosso serviço. Como as cadeias leves são filtradas pelo glomérulo, em casos de redução da taxa de filtração glomerular pode ocorrer um aumento policlonal kappa e lambda. As cadeias leves só aparecerão na urina quando a capacidade de reabsorção do túbulo proximal for saturada. Por conseguinte, as diretrizes internacionais recomendam que a eletroforese, imunofixação e dosagem de cadeias leves livres sejam realizadas no sangue. Em casos de amiloidose AL e doença de depósito de cadeia leve, a imunofixação deve ser realizada também na urina. No caso apresentado, não foi

realizada a dosagem de cadeias leves livres devido à indisponibilidade no sistema público de saúde.

A biópsia renal é essencial para estabelecer se as proteínas monoclonais são causadoras de lesões. O tipo de lesão renal depende das características estruturais e físico-química das imunoglobulinas depositadas, que também podem ativar a via alternativa do complemento. Segundo Leung et al (2019), os depósitos renais podem ser organizados (exemplos: amiloidose AL, glomerulonefrite fibrilar, glomerulonefrite imunotactoide, glomerulonefrite crioglobulinêmica); não-organizados (exemplos: doença de depósito de cadeia leve, glomerulonefrite membranoproliferativa com deposição de imunoglobulina) ou sem depósitos (glomerulonefrite por C3).

No caso apresentado, os depósitos eram do tipo não-organizado, com características da entidade “Doença de deposição de imunoglobulina monoclonal”: glomerulosclerose nodular e espessamento da membrana basal. O subtipo caracteriza-se como doença de deposição de cadeia leve e pesada, uma vez que a imunofluorescência foi positiva para IgG e cadeia leve kappa, característica que também é mais comum segundo a literatura (Bridoux et al, 2015).

Uma vez que o diagnóstico foi estabelecido, a equipe de hematologia deve ser acionada. Deve-se realizar mielograma e biópsia de medula óssea, para descartar mieloma múltiplo. Em seguida, realizar imuno-histoquímica e/ou citometria de fluxo, para identificar o clone responsável por produzir a proteína monoclonal circulante e depositada. Em casos selecionados, a análise por espectrometria de massa também é recomendada. A investigação sobre a clonalidade no caso relatado não foi possível devido à indisponibilidade no serviço.

Além da avaliação hematológica, o paciente deve ser submetido à investigação de acometimento cutâneo, cardíaco e neurológico (Correia et al, 2017). O paciente do relato de caso não apresentava acometimento extra-renal.

O tratamento da gamopatia monoclonal de significado renal é fundamental para evitar a progressão da lesão para doença renal crônica estágio 5 (Castillo et al, 2021). A terapia idealmente deve ser dirigida por clones, utilizando uma combinação de quimioterápicos. A resposta hematológica correlaciona-se com a resposta renal. O início precoce da quimioterapia está indicado para os pacientes já com DRC estágio 1 a 3, enquanto que para o estágio 4 e 5, está indicada se houver previsão de transplante renal, para evitar sua recorrência ou se houver acometimento extra-renal (Jain et al, 2019).

5 CONCLUSÃO

Os avanços acerca da fisiopatologia da doença possibilitaram o entendimento de que a gamopatia monoclonal de significado renal é potencialmente tratável, desde que diagnosticada antes da evolução para doença renal crônica terminal. A prevalência das discrasias plasmocitárias tem aumentado, principalmente devido ao crescimento da população idosa. Por conseguinte, o diagnóstico deve ser suspeitado em todo paciente acima de 40 anos com acometimento renal, como proteinúria, síndrome nefrótica e disfunção renal. O diagnóstico precoce possibilita o tratamento, assim como foi exposto no caso apresentado, no qual o paciente evoluiu com desfecho favorável, possibilitando a saída da terapia renal substitutiva e consequentemente, aumentando sua sobrevida.

REFERÊNCIAS

- AMAADOR, K. et al. Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS) histopathologic classification, diagnostic workup, and therapeutic options. **Netherlands Journal of Medicine**, v. 77, n. 7, p. 243-254, 2019.
- BRIDOUX, Frank et al. Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance. **Kidney International**, v. 87, n. 4, p. 698-711, 2015.
- CASTILLO, Jorge J. et al. The evaluation and management of monoclonal gammopathy of renal significance and monoclonal gammopathy of neurological significance. **American journal of hematology**, v. 96, n. 7, p. 846-853, 2021.
- L'IMPERIO, Vincenzo et al. Monoclonal Gammopathy of renal significance: a molecular middle earth between oncology, nephrology, and pathology. **Kidney Diseases**, v. 8, n. 6, p. 446-457, 2022.
- CORREIA, Sofia O. et al. Monoclonal gammopathy of renal significance: diagnostic workup. **World Journal of Nephrology**, v. 6, n. 2, p. 72, 2017.
- GOMES-ALVES, Inês; CASTRO-FERREIRA, Inês. C3 glomerulonephritis associated with monoclonal gammopathy of renal significance. **Acta Médica Portuguesa**, v. 34, n. 5, p. 372-377, 2021.
- JAIN, Ankur et al. Pathophysiology and management of monoclonal gammopathy of renal significance. **Blood advances**, v. 3, n. 15, p. 2409-2423, 2019.
- KASEB, Hatem; ANNAMARAJU, Pavan; BABIKER, Hani M. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. In: **Stat Pearls [Internet]**. StatPearls Publishing, 2022.
- LEUNG, Nelson; BARNIDGE, David R.; HUTCHISON, Colin A. Laboratory testing in monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS). **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)**, v. 54, n. 6, p. 929-937, 2016.
- DERMAN, Benjamin et al. When a monoclonal gammopathy is not multiple myeloma. **American Society of Clinical Oncology Educational Book**, v. 42, p. 655-664, 2022.
- CARAVACA-FONTÁN, Fernando et al. Gammopatías monoclonales de significado renal. **Nefrología (Madrid)**, v. 37, n. 5, p. 465-477, 2017.
- MORENO, David F. et al. Treatment of patients with monoclonal gammopathy of clinical significance. **Cancers**, v. 13, n. 20, p. 5131, 2021.
- AUCOUTURIER, Pierre; D'AGATI, Vivette D.; RONCO, Pierre. A fresh perspective on monoclonal gammopathies of renal significance. **Kidney International Reports**, v. 6, n. 8, p. 2059-2065, 2021.
- GIRARD, Louis-Pierre et al. Immunoglobulin M monoclonal gammopathies of clinical significance. **Frontiers in Oncology**, v. 12, p. 905484, 2022.

LEUNG, Nelson et al. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. **Nature Reviews Nephrology**, v. 15, n. 1, p. 45-59, 2019.

FULLADOSA, Xavier. Nefropatía asociada a gammopatías monoclonales. **Nefrología al Día**, 2018.

LEUNG, Nelson; BRIDOUX, Frank; NASR, Samih H. Monoclonal gammopathy of renal significance. **New England Journal of Medicine**, v. 384, n. 20, p. 1931-1941, 2021.

SANTOS, Aline Rocha; ZANETTI, Linik; DOS SANTOS, Daniel Rinaldi. Doença renal no mieloma múltiplo: Kidney disease in multiple myeloma. **Revista Científica do Iamspe**, v. 12, n. 1, 2023.

CARRÈRE, François et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS): interpretative shades of analysis and sometimes serious clinical consequences. In: **Annales de Biologie Clinique**. 2019. p. 245-254.

LEUNG, Nelson; DROSOU, Maria E.; NASR, Samih H. Dysproteinemia and glomerular disease. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN**, v. 13, n. 1, p. 128, 2018.

AVASARE, Rupali S. et al. The clone wars: diagnosing and treating dysproteinemic kidney disease in the modern era. **Journal of Clinical Medicine**, v. 10, n. 8, p. 1633, 2021.

OUDART, Jean Baptiste et al. Place des explorations urinaires dans le diagnostic et les suivis des gammopathies monoclonales en pratique quotidienne. In: **Annales de Biologie Clinique**, p. 147-157, 2014.

RAUBER, Suellen Gabriele; AMÂNCIO, Nátaíia de Fátima Gonçalves. Mieloma múltiplo: indivíduos mais acometidos, seus sintomas, diagnóstico e tratamento: uma análise literária. **Brazilian Journal of Health Review**, 6(1), 1307-1317. <https://doi.org/10.34119/bjhrv6n1-100>

E GOMES, L. de C.; GONZAGA, C. R.; DE ANDRADE, H. A. S.; BUENO, A. P. P. de A.; FERREIRA, B. Ávila; DE BASTOS, M. Eficácia do tratamento de Mieloma Múltiplo no mundo real: estudo de série de 123 casos institucionais com análise de sobrevivência. **Brazilian Journal of Health Review**, [S. l.], v. 6, n. 2, p. 4813-4825, 2023. DOI: 10.34119/bjhrv6n2-029. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/57775>.