



Tubulopatia proximal e podocitopatia de cadeias leves cristalinas: relato de caso

Crystalline light chain proximal tubulopathy and podocytopathy: a case report

AutoresAnkit B. Patel¹ John Y. Choi¹ Walter P. Mutter² Astrid Weins³ Leonardo V. Riella¹ ¹ Harvard Medical School, Renal Division, Brigham & Women's Hospital, Boston, MA, EUA.² Harvard Medical School, Renal Division, Newton Wellesley Hospital, Boston, MA, EUA.³ Harvard Medical School, Brigham & Women's Hospital, Department of Pathology, Boston, MA, EUA.**APRESENTAÇÃO DO CASO**

O presente relato descreve o caso de um homem de 64 anos com histórico de paraproteinemia IgG kappa por 14 anos, sem sinais de mieloma múltiplo ou plasmocitoma, que deu entrada na clínica de nefrologia com hipocalemia de início recente e elevação da creatinina sérica. O histórico clínico do paciente incluía diagnóstico de xantogranuloma necrobiótico por 30 anos tratado com várias modalidades terapêuticas, incluindo clorambucila, talidomida, crioterapia, imunoglobulina intravenosa e radioterapia com feixes de elétrons. O paciente também apresentava histórico de carcinoma espinocelular, melanoma, doença bilateral da artéria carótida, doença coronariana e hipertensão. Não apresentava febre, tosse, dispneia, dor abdominal, náusea ou vômitos, mas queixava-se de exacerbação de episódios de cefaleia na semana anterior. Ele também relatou aumento de frequência urinária e sede, mas negou disúria ou hematúria. Seus medicamentos incluíam aspirina, clopidogrel, anlodipino, carvedilol, hidralazina e atorvastatina. O paciente não havia iniciado novas medicações e não relatou contatos com doentes. Sua pressão arterial era 152/82 mmHg. Ao exame físico, o paciente parecia confortável e com a orofaringe limpa, exame cardíaco com frequência e ritmo regulares sem sopros, atritos ou galopes, sons pulmonares claros, abdômen macio e sem sensibilidade à palpação, ausência de edema nos membros inferiores e várias placas eritematosas no tronco e extremidades. Os achados laboratoriais iniciais na apresentação encontram-se resumidos na

Tabela 1. Há dez meses, a creatinina do paciente estava em 1,0 mg/dL. O exame dos sedimentos urinários revelou células epiteliais ocasionais e leucócitos, além de cilindros hialinos. A ultrassonografia renal mostrou rim direito medindo 11,9 cm com plenitude leve do sistema coletor e rim esquerdo medindo 10,4 cm sem sinais de hidronefrose. Biópsia da medula óssea realizada 18 meses antes da apresentação mostrou achados compatíveis com discrasia de células plasmáticas sem, contudo, satisfazer os critérios para mieloma. As células plasmáticas estavam em 5% sem infiltrados linfoides. Citometria de fluxo mostrou células plasmáticas anormais com positividade monotípica para kappa. A citogenética encontrava-se normal.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Um paciente de meia-idade com disfunção renal de início recente, piora da albuminúria, elevação da frequência urinária e sede deu entrada em nosso serviço. Um aspecto notável de sua avaliação foi a ausência de uremia concomitante a relação proteína/creatinina de 2,94 g/g e relação albumina/creatinina de 1,68 g/g. A proteinúria de início recente somada à disfunção renal ajudaram a orientar o diagnóstico diferencial de insuficiência renal aguda. A proteinúria geralmente é classificada como de origem tubular ou glomerular. Dado o histórico de paraproteinemia, a nova elevação da proteinúria poderia ter origem em um aumento na carga de paraproteínas. Dado o nível modesto de cadeias leves livres e que mais da metade das proteínas totais encontradas na urina era albumina, a proteinúria não

Data de submissão: 30/04/2019.

Data de aprovação: 23/08/2019.

Correspondência para:

Leonardo V. Riella.

E-mail: Iriella@bwh.harvard.edu

DOI: 10.1590/2175-8239-JBN-2019-0086



TABELA 1 VALORES LABORATORIAIS INICIAIS

Variável	Faixa de Referência	Valor
Sangue		
Sódio (mmol/L)	137-146	139
Potássio (mmol/L)	3,5-5,3	3,2
Cloro (mmol/L)	98-107	96
Dióxido de carbono (mmol/L)	23-32	27
Nitrogênio e ureia (mg/dL)	5-25	21
Creatinina (mg/dL)	0,6-1,4	1,69
Glicose (mg/dL)	70-100	120
Cálcio (mg/dL)	8,6-10,3	8,9
Albumina (g/dL)	4,0-5,0	3,1
Fósforo (mg/dL)	2,7-4,5	3,2
Magnésio (mg/dL)	1,3-2,7	1,7
Ácido Úrico (mg/dL)	2,6-6,0	5,6
Aspartato Aminotransferase (U/L)	6-40	30
Alanina Aminotransferase (ALT) (U/L)	10-49	18
Fosfatase Alcalina (U/L)	35-130	76
Bilirrubina Total (mg/dL)	0-1,0	0,4
Hemoglobina (g/dL)	12,0-17,0	11,6
Hematócrito (%)	35,0-50,0	35,2
Leucócitos (por mm ³)	4.500-11.000	8.900
Plaquetas (por mm ³)	150.000-400.000	265.000
Cadeias Leves Kappa (mg/dL)	3,3-19,4	48,7
Cadeias Leves Lambda (mg/dL)	5,7-26,3	1,53
Relação kappa/lambda	0,26-1,65	31,9
Pico monoclonal, EPS (g/dL)	Ausente	1,19 IgG Kappa
Urina		
Urinálise		
Uremia	Negativo	Negativo
Glicosúria	Negativo	Negativo
Proteinúria	Negativo	++
Gravidade específica	1,000-1,035	1,011
pH	5,0-8,0	7,0
Sedimento urinário		
Hemácias (/hpf)	0-3	2
Leucócitos (/hpf)	0-4	1
Cilindros	Negativo	Negativo
Cristais	Negativo	Negativo
Química		
Relação proteína/creatinina em amostra isolada (g/g)	< 0,15	2,94
Relação microalbuminúria/creatinina em amostra isolada (g/g)	0-0,03	1,68
Potássio/Cr urinário (mEq/g)	0-14	49,7
Pico monoclonal (mg/24hr)	Ausente	244 IgG Kappa
Proteínas totais na urina (g/24hrs)	< 0,08	2,2

se deveu ao aumento das cadeias leves livres na urina, mas sim à origem glomerular. Paraproteínas podem causar lesão glomerular e levar à albuminúria. Proteinúria também pode estar associada à disfunção do túbulo proximal, classificada como proteinúria de baixo peso molecular, além de haver uma diferença maior entre proteínas totais e excreção de albumina. Embora a lesão tubular possa levar à albuminúria, ela não ocorre tipicamente no grau observado no presente caso. O paciente apresentava histórico significativo de câncer, muito embora não tivesse sido submetido a novo tratamento durante o curso da disfunção renal e tampouco apresentasse sinais de recidiva do câncer de pele. Achados dignos de nota incluíram hipocalemia de início recente, química urinária sugestiva de perda de potássio e paraproteinemia IgG kappa subjacente.

HIPOCALEMIA

Hipocalemia é raramente associada à insuficiência renal aguda. Para determinar a etiologia da hipocalemia, é importante primeiro identificar se há diminuição na ingestão de potássio, aumento na excreção de potássio ou deslocamento transcelular de potássio. A elevada relação potássio/creatinina na amostra isolada identificada no paciente antes da suplementação de potássio indica aumento da excreção urinária de potássio como etiologia da hipocalemia. Várias são as possíveis origens da perda urinária de potássio, incluindo: 1) defeitos genéticos na reabsorção tubular de sódio, aumentando a entrega distal de sódio, um regulador importante da excreção de potássio; 2) hipomagnesemia, que diminui a inibição tônica dos canais de potássio; 3) formas variadas de hiperaldosteronismo levando à regulação para cima das condutâncias de sódio e potássio no túbulo de conexão e no duto coletor; ou 4) aumento dos ânions urinários (ex.: bicarbonato) excretados para fazer contraposição ao potássio de forma a manter a eletroneutralidade. Hipocalemia com insuficiência renal aguda é uma característica única da leptospirose. Contudo, o paciente não viajara recentemente e nem apresentava outros sinais clínicos sugestivos de infecção. Dado o histórico de paraproteinemia e pH urinário elevado, as suspeitas recaíram sobre a disfunção dos túbulos proximais com acidose tubular renal (ATR) proximal, uma vez que esta pode levar à perda urinária de bicarbonato e hipocalemia associada. A tubulopatia proximal oriunda da paraproteinemia é frequentemente associada à disfunção global dos túbulos proximais

(síndrome de Fanconi). No entanto, nosso paciente apresentava níveis séricos normais de fósforo e ácido úrico, sem evidência de glicosúria, indicando que algumas funções do túbulo proximal permaneciam preservadas.

GAMOPATIA MONOCLONAL COM DOENÇA RENAL

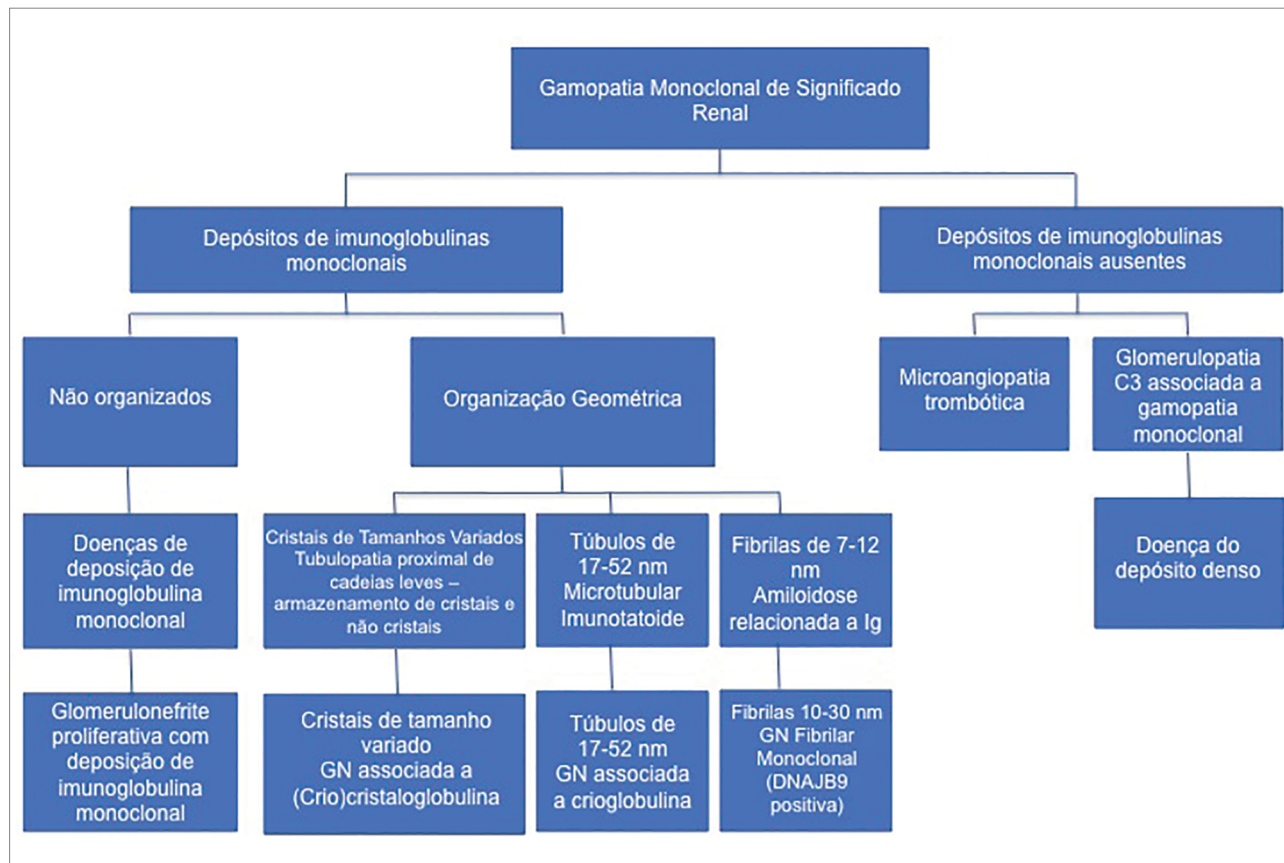
As paraproteínas monoclonais podem produzir uma ampla gama de efeitos sobre os rins. Até o início dos anos 2000, a gamopatia monoclonal (GM) era classificada como gamopatia monoclonal de significado indeterminado (GMSI), mieloma múltiplo (MM) assintomático e mieloma múltiplo (MM) com base em: 1) quantificação de proteína monoclonal na eletroforese de proteínas; 2) percentual de plasmócitos monoclonais na medula óssea; e 3) evidência de danos nos órgãos alvo, como insuficiência renal. Embora este sistema ofereça algumas informações úteis sobre estratificação de risco e prognóstico, um percentual relevante da população com GMSI desenvolve doença renal progressiva. Essa observação acrescentou uma nova categoria à classificação anterior: gamopatia monoclonal de significado renal (GMSR)¹. Um estudo realizado entre janeiro de 2000 e agosto de 2016 constatou que 44 dos 2.935 pacientes com GMSI nesse período foram diagnosticados com GMSR, o que indica que 1,5% dos pacientes com GMSI apresentam complicações renais atribuídas à gamopatia monoclonal². A GMSR é também classificada em função da presença e do tipo de depósitos organizados (Figura 1). Se forem detectados depósitos organizados, o diagnóstico histopatológico pode ser fundamentado nas formas e tamanhos dos depósitos. Os depósitos fibrilares geralmente medem 7-12 nm; os imunotatóides são microtúbulos ocos de 17 a 52 nm; e os cristalinos podem se apresentar com vários tamanhos e formas, geralmente na forma romboide ou de agulha.

HISTOPATOLOGIA

MICROSCOPIA DE LUZ (ML)

Foi realizada biópsia renal para avaliação posterior. A Figura 2a mostra a seção renal com coloração ácido periódico-Schiff (PAS) com três glomérulos com graus variados de alterações crônicas: um glomérulo globalmente esclerosado, outro com características de glomerulopatia colapsante e um terceiro com expansão mesangial leve. Alguns túbulos intercalados apresentam aparência normal, outros estão hipertróficos

Figura 1. Panorama das patologias renais associadas à gamopatia monoclonal de significado renal. Há associação aumentada entre gamopatia monoclonal e entidades patológicas sem deposição de imunoglobulina monoclonal, o que torna a relação com doença monoclonal incerta. As entidades patológicas com deposição de imunoglobulinas monoclonais geram depósitos organizados ou não organizados. Os depósitos organizados podem ser diferenciados com base no diâmetro dos filamentos individuais.



com grânulos de reabsorção proteica no citoplasma positivos para coloração PAS juntamente com núcleos basais (seta amarela), enquanto túbulos adjacentes revelam citoplasma com aspecto rendado PAS-negativo (seta azul) (Figura 2c). A Figura 2b exibe um glomérulo com características colapsantes, incluindo distribuição extensa de grânulos de reabsorção proteica em várias células epiteliais e tufo colapsado.

IMUNOFLUORESCÊNCIA (IF)

As Figuras 3a e b mostram a coloração por IF de cortes incluídos em parafina pré-tratados com protease para recuperação de antígenos. É importante notar que a restrição a kappa na IF pode muitas vezes passar despercebida devido ao mascaramento de epítomos na ultraestrutura dos cristais de cadeia leve. Assim, os cortes incluídos em parafina tratados com protease podem ajudar a aumentar a detecção de cadeias leves kappa em até três vezes em pacientes com tubulopatias proximais de cadeias leves³. Houve coloração significativa de cadeias leves restritas a kappa nos túbulos proximais e aumento discreto na intensidade

da coloração em um único glomérulo para kappa em comparação a cadeias leves lambda.

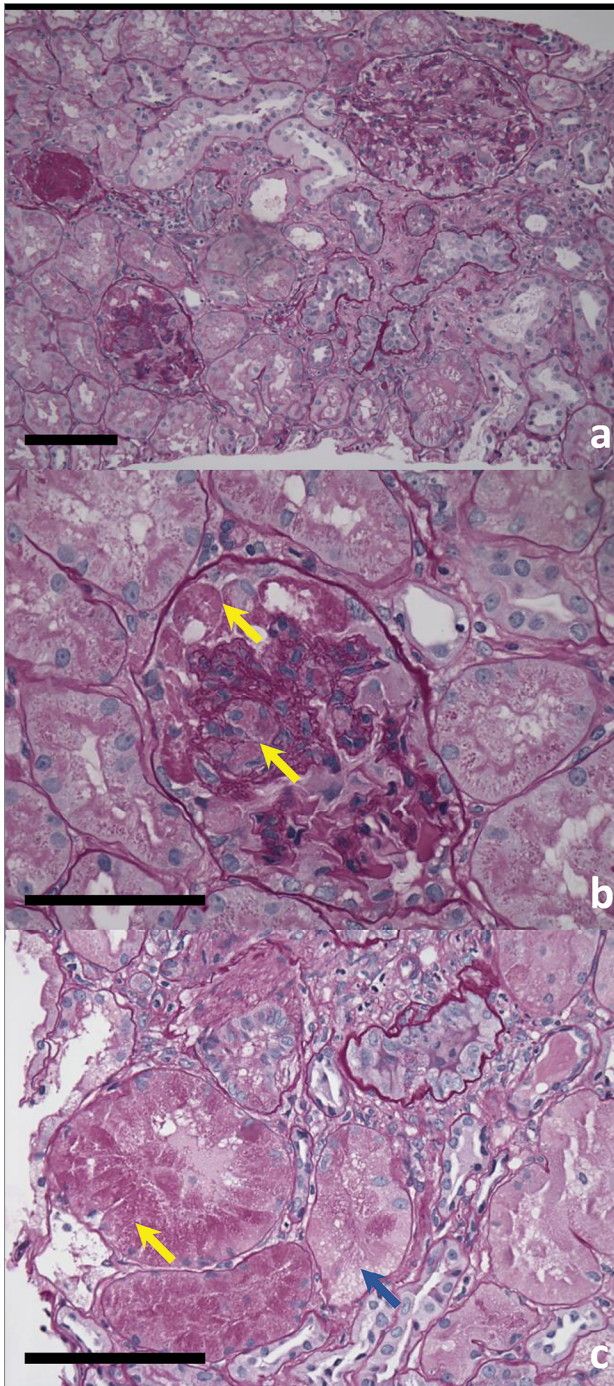
MICROSCOPIA ELETRÔNICA (ME)

Foi realizada avaliação adicional por microscopia eletrônica de transmissão (MET). A Figura 4a mostra um podócito com discreta fusão de pedicelos e numerosas inclusões de cristais aciculiformes nos lisossomos (seta amarela) e grânulos de reabsorção proteica (seta azul). Os cristais são exibidos com maior ampliação na Figura 4c, revelando uma subestrutura geométrica regular. Na MET, os túbulos proximais (Figura 4b) mostram desorganização significativa com deposição de cristais, aumento de lisossomos e oclusão completa do lúmen. A inspeção mais cuidadosa das imagens mostra que os cristais apresentam subestrutura (Figura 4d) semelhante à observada nos glomérulos.

DIAGNÓSTICO FINAL

O diagnóstico final do paciente foi tubulopatia proximal cristalina de cadeia leve e podocitopatia com características colapsantes secundárias a gamopatia monoclonal.

Figura 2. Microscopia de luz da biópsia renal a) Corte incluído em parafina corado com ácido periódico-Schiff (PAS) mostrando três glomérulos e túbulos com graus variados de alterações crônicas; b) Imagem com maior ampliação de um glomérulo com grânulos de reabsorção proteica positivos para PAS em células epiteliais e colapso segmentar de tufo (setas); c) Imagem com maior ampliação de túbulos proximais com grânulos proteicos positivos para PAS (seta amarela) e túbulos adjacentes com citoplasma com aspecto rendado negativo para PAS (seta azul). Barra de escala: 50µm



DISCUSSÃO

TUBULOPATIA PROXIMAL DE CADEIA LEVE (TPCL)

A TPCL é uma doença de diagnóstico histopatológico associada à gamopatia monoclonal caracterizada

Figura 3. Imunofluorescência de cortes incluídos em parafina tratados com protease, revelando deposição de cadeia leve restrita a kappa (4+) no glomérulo e nos túbulos. Barra de escala: 50µm.

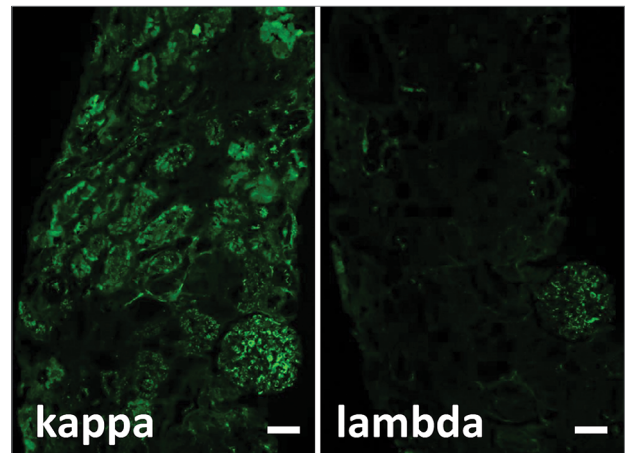
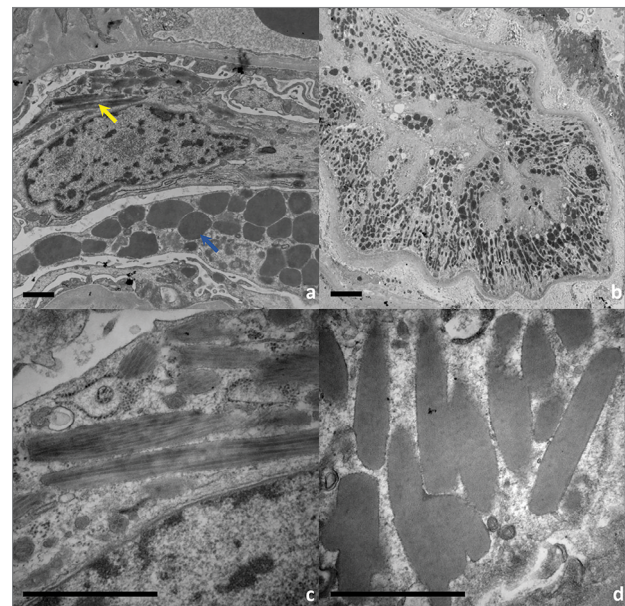


Figura 4. Microscopia eletrônica demonstrando depósitos cristalinos nos podócitos e túbulos proximais. a) Podócitos com fusão de pedicelos e inclusões semelhantes a cristais nos lisossomos (seta amarela) e grânulos de reabsorção proteica (seta azul). b) Túbulo proximal com numerosos lisossomos distorcidos e edema significativo com oclusão luminal. Imagem com maior ampliação de cristais com subestrutura periódica encontrada nos podócitos (c) e túbulos proximais (d). Barra de escala: 1µm



pele acúmulo de cadeias leves no túbulo proximal. A biópsia renal de nosso paciente revelou características clássicas da TPCL - 1) lesão tubular aguda grave e difusa com hipertrofia celular e oclusão luminal; 2) detecção de cadeias leves (exclusivamente kappa) no túbulo proximal por imunofluorescência; e 3) cristais intracitoplasmáticos na microscopia eletrônica. Na maior coorte de pacientes com TPCL publicada em 2016⁴, o diagnóstico foi feito com mais frequência em homens com idade mediana de 60 anos. Pacientes com TPCL frequentemente apresentam síndrome de

Fanconi. Nosso paciente não foi diagnosticado com síndrome de Fanconi, sugerindo o não comprometimento de um número suficiente de túbulos proximais para manter a função. Nosso paciente também apresentou albuminúria significativa, um achado incomum em pacientes com TPCL, identificada como de origem glomerular com evidência de glomerulopatia colapsante. O exame por microscopia eletrônica permitiu a identificação de cristais intracitoplasmáticos dentro dos podócitos. Tais inclusões demonstram a capacidade dos podócitos de realizar a endocitose de proteínas e cadeias leves, em processo semelhante ao conduzido no túbulo proximal via cubulina⁵. Embora raro, um relato de caso anterior também mostrou glomerulopatia colapsante associada a TPCL com cristais intracitoplasmáticos semelhantes nos podócitos, resumindo os poucos casos relatados dessa associação⁶. Os pacientes com TPCL são diagnosticados mais comumente com GMSR, seguido de MM, mieloma latente, linfoma não-Hodgkin e leucemia linfocítica crônica. Durante um período mediano de seguimento de 39 meses, os pacientes tratados com transplante de células-tronco e quimioterapia apresentaram menor mortalidade e insuficiência renal quando comparados a indivíduos mantidos em observação, sugerindo o valor da intervenção agressiva. Contudo, os autores também apontaram que os pacientes que não receberam transplante de células-tronco ou quimioterapia tinham idade mais avançada e creatinina sérica inicial mais elevada.

FISIOPATOLOGIA DA AGREGAÇÃO INTRACELULAR DE CADEIAS LEVES

A agregação intracelular das cadeias leves de imunoglobulinas está associada às propriedades bioquímicas individuais dos clones das cadeias leves. Uma revisão de pacientes com tubulopatia proximal de cadeia leve demonstrou que as características da cadeia leve urinária patogênica são bastante homogêneas, apesar da heterogeneidade fenotípica dos pacientes e de seu curso clínico. Dos nove pacientes com cadeias leves urinárias analisadas, oito apresentaram subgrupo de variabilidade V kappa I com resíduos característicos semelhantes em posições-chave⁷. Uma característica fundamental do subgrupo de variabilidade V kappa I foi sua resistência à proteólise. Um estudo separado avaliou a resistência à protease de um fragmento específico de 12 kDa da cadeia leve em pacientes com nefropatia por cilindro ou TPCL por catepsina B.

Nesse estudo, houve degradação completa ou parcial das cadeias leves de 12 pacientes com nefropatia por cilindro e quatro indivíduos no grupo de controle, enquanto quatro pacientes com TPCL não apresentaram degradação do fragmento de 12 kDa por catepsina B⁸. Esses dados sugerem que as cadeias leves resistentes à proteólise estão associadas à TPCL e que, devido à degradação reduzida, as lisozimas dos túbulos proximais são sobrecarregadas, levando a agregação das cadeias leves e disfunção tubular.

SEGUIMENTO

O paciente foi encaminhado à clínica de hematologia/oncologia, onde uma biópsia de fragmento revelou medula óssea normocelular com menos de 5% de células plasmáticas sugestivas de discrasia das células plasmáticas e ausência de mieloma múltiplo manifesto. O paciente foi tratado com ciclofosfamida, bortezomibe e dexametasona. Sua função renal estabilizou-se rapidamente com queda nos níveis de paraproteínas, mas o paciente recidivou 18 meses mais tarde. Outra biópsia de medula óssea realizada à época mostrou 15% de células plasmáticas com dominância de cadeias leves kappa compatível com mieloma manifesto. Foi então iniciado tratamento com daratumumabe e bortezomibe. Uma biópsia de medula óssea posterior mostrou acentuada hipocelularidade e menos de 5% de células plasmáticas. Contudo, a produção de cadeias leves kappa permaneceu elevada. O paciente evoluiu para doença renal crônica progressiva e iniciou hemodiálise três anos após a apresentação.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Ankit B. Patel, John Y. Choi, Walter P. Mutter, Astrid Weins e Leonardo V. Riella contribuíram substancialmente para a concepção e delineamento do estudo; coleta, análise e interpretação de dados; redação e revisão do manuscrito; e aprovação final da versão a ser publicada.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não ter conflito de interesses relacionado à publicação do presente artigo.

REFERÊNCIAS

1. Leung N, Bridoux F, Hutchison C, Nasr SH, Cockwell P, Fermand JP, et al. Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant. *Blood*. 2012 Nov;120(22):4292-5.

2. Steiner N, Göbel G, Suchecki P, Prokop W, Neuwirt H, Gunsilius E. Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS) increases the risk for progression to multiple myeloma: an observation study of 2935 MGUS patients. *Oncotarget*. 2017 Dec;9(2):2344-56.
3. Nasr SH, Galgano SJ, Markowitz GS, Stokes MB, D'Agati VD. Immunofluorescence on pronase-digested paraffin sections: A valuable salvage technique for renal biopsies. *Kidney Int*. 2006 Dec;70(12):2148-51.
4. Stokes MB, Valeri AM, Herlitz L, Khan AM, Siegel DS, Markowitz GS, et al. Light Chain Proximal Tubulopathy: Clinical and Pathologic Characteristics in the Modern Treatment Era. *J Am Soc Nephrol*. 2016 May;27(5):1555-65.
5. Ganesello L, Priante G, Ceol M, Radu CM, Saleem MA, Simioni P, et al. Albumin uptake in human podocytes: a possible role for the cubulin-amnionless (CUBAM) complex. *Sci Rep*. 2017 Oct;7(1):13705.
6. Akilesh S, Alem A, Nicosia RF. Combined crystalline podocytopathy and tubulopathy associated with multiple myeloma. *Hum Pathol*. 2014 Apr;45(4):875-9.
7. Messiaen T, Deret S, Mougnot B, Bridoux F, Dequiedt P, Dion JJ, et al. Adult Fanconi Syndrome Secondary to Light Chain Gammopathy: Clinicopathologic Heterogeneity and Unusual Features in 11 Patients. *Medicine*. 2000 May;79(3):135-154.
8. Leboulleux M, Lelongt B, Mougnot B, Touchard G, Makdassi R, Rocca A, et al. Protease resistance and binding of Ig light chains in myeloma-associated tubulopathies. *Kidney Int*. 1995 Jul;48(1):72-9.