

CADERNOS DE PATOLOGIA RENAL ANNO VII

Material de apoio

Gamopatias monoclonais e o sistema complemento



Autora: Ana Beatriz Abrantes Moreira, médica, nefrologista pela UNIFESP

Introdução

As disproteinemias são caracterizadas pela produção exacerbada de um clone de imunoglobulina de linhagem de células B. A proteína monoclonal resultante pode ser composta de uma imunoglobulina completa ou de alguns de seus componentes, podendo causar dano em qualquer parte da anatomia renal (glomérulo, túbulos e/ou vasos) por diversos mecanismos, sendo a deposição o principal mecanismo de lesão.

O principal representante das gamopatias monoclonais é o mieloma múltiplo (MM), seguido pelo linfoma linfoplasmocítico (LL, também conhecido como Macroglobulinemia de Waldenström). O critério hematológico para definição de doença é a presença de uma massa clonal mínima levando à lesão de órgão alvo. Por exemplo, o diagnóstico de mieloma múltiplo requer o achado de mais de 10% de plasmócitos na medula óssea (com pico monoclonal >3g/dL), associado à lesão de órgão como definido pela sigla “CRAB” (em inglês: hipercalcemia, insuficiência renal, anemia e/ou lesão óssea).

Quando o paciente apresenta a carga tumoral mínima, porém não apresenta lesão de órgão alvo, a doença é classificada como smoldering MM ou smoldering linfoma linfoplasmocítico, por exemplo. Quando não preenche nenhum dos dois critérios, porém ainda apresenta certo grau de clone monoclonal, é denominada gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS), este também podendo ser da classe IgM (usualmente com clones precursores de linfoma linfoplasmocítico) ou clones monoclonais de células B (precursor de leucemia linfocítica crônica - LLC). Nesses casos, o início do tratamento só seria recomendado naqueles que preenchem os critérios para neoplasia maligna, mantendo observação clínica para os demais.

As gamopatias monoclonais de significado renal

Mesmo nos casos de gamopatias monoclonais em que ainda não há malignidade de ponto de vista hematológico, as proteínas M, ou proteínas monoclonais, produzidas podem gerar lesão renal, e a ausência de recomendação de tratamento nesses paciente acaba levando a maior risco de evolução com insuficiência renal e possível evolução para neoplasias hematológicas malignas. Para inclusão de insuficiência renal como evento

definidor de MM nos critérios de CRAB, por exemplo, a mesma deve ser decorrente de nefropatia por cilindros de cadeia leve secundária à doença, e não por outras causas de lesão renal, apesar de o clone monoclonal poder causar toxicidade renal também por outros mecanismos, como lesão tubular por deposição, assim como a lesão renal presente em pacientes com LLC e LL não é considerada como definidora da doença mesmo que os pacientes preencham os critérios da carga tumoral mínima. Os pacientes que encontravam-se nesse contexto acabavam recebendo atraso de tratamento. Dessa forma, foi criada uma nova definição para esses pacientes: a gamopatia monoclonal de significado renal (MGRS, em inglês).

A gamopatia monoclonal de significado renal é qualquer desordem por proliferação de clones de células B ou de plasmócitos que não preencham critérios para câncer, porém produzem imunoglobulinas monoclonais nefrotóxicas que levam à lesão renal direta ou indiretamente. Tais imunoglobulinas monoclonais podem ser encontradas no plasma, na urina ou em ambos, sendo produzidas mais comumente por clones de plasmócitos do que por clones da linhagem de células B. A MGRS tem três características principais: não responde bem a tratamento imunossupressor, apresenta alta recorrência pós transplante se não tratada anteriormente e tem alto risco de evolução para neoplasias hematológicas malignas.

A incidência e a prevalência de MGRS não são bem estabelecidas, com descrições apresentando grandes variações, talvez devido à não definição diagnóstica. Há aumento de prevalência na população acima de 50 anos. Dois estudos independentes mostraram que MGRS está presente em cerca de 40-50% dos pacientes com gamopatia monoclonal que realizaram biópsia renal.

Apresentação clínica e avaliação inicial das MGRS

Clinicamente, MGRS está associada com proteinúria, usualmente acima de 1,5g/dia, hematúria microscópica e aumento da concentração sérica e urinária de cadeias leves. Dessa forma, todos os pacientes com gamopatia monoclonal e as alterações urinárias descritas acima, ou com piora não elucidada de função renal, deveriam ser avaliados quanto à possibilidade de realização de biópsia renal.

Após o diagnóstico de MGRS, é necessária uma avaliação hematológica para identificar o clone que está secretando a imunoglobulina monoclonal, devendo ser realizada eletroforese e imunofixação de proteínas séricas e urinárias, assim como pesquisa de cadeias leves séricas. Muitas vezes, é necessária a realização de biópsia de medula óssea. O clone monoclonal também pode ser identificado por biópsia linfonodal ou citometria de sangue periférico. A realização de tomografia computadorizada pode ser útil para avaliação de lesões focais. Clones de plasmócitos são mais comuns em pacientes com amiloidose AL, doença por depósito de imunoglobulina monoclonal (MIDD) e tubulopatia proximal por cadeia leve, que serão melhores descritas abaixo. Nos pacientes com glomerulopatia imunotactóide, cerca de 50% dos clones são da linhagem LLC.

Embora tais doenças ocorram devido à produção de imunoglobulinas tóxicas por clones monoclonais conforme descrito previamente, em certas condições, como a PGNMID (glomerulonefrite proliferativa por depósito de imunoglobulina monoclonal), é mais difícil de ser encontrado o clone, dos quais 50% são de origem plasmática e 50% de células B que expressam CD20.

Mecanismos de nefrotoxicidade

Os rins são os órgãos mais afetados pelas proteínas M. Fatores que poderiam explicar esse fato são o maior aporte do débito cardíaco pelos rins (exceto pelos pulmões), bem como o pH intra renal e a alta carga de eletrólitos poderem alterar a conformação proteica das imunoglobulinas e potencializar a sua toxicidade. Além disso, há uma enorme presença de receptores e de outras proteínas que interagem e se ligam às imunoglobulinas, também propiciando seu acúmulo e toxicidade.

As gamopatias monoclonais podem levar à lesão renal por diversos mecanismos. Aquelas com alta carga tumoral e conseqüente produção maciça de proteínas monoclonais evoluem com nefropatia por cilindros de cadeia leve, que é caracterizada pela ligação da imunoglobulina monoclonal às proteínas de Tamm-Horsfall (ou uromodulina) presentes nos túbulos renais, levando à formação de cilindros e conseqüente obstrução tubular. Esse processo requer altos níveis de cadeia leve livre, usualmente acima de 150mg/dL, sendo portanto uma alteração definidora de MM, como dito anteriormente.

Em MGRS, o mecanismo mais comum de lesão é o “misfolding” (ou configuração anormal) da imunoglobulina monoclonal de cadeia leve, resultando na formação de multímeros de amiloide tóxicos e de amiloide fibrilares, que irão se depositar no rim. As imunoglobulinas também podem apresentar alterações decorrentes de mutações que as tornam resistentes ao processo proteolítico que recicla as proteínas de cadeia leve no compartimento endolisossomal nas células do túbulo proximal, levando à formação de cristais intracitoplasmáticos. Esses cristais levarão à lesão celular e ao prejuízo da função reabsortiva tubular, cursando com a entidade conhecida como tubulopatia proximal por cadeia leve.

Outra forma de apresentação de lesão tubular é a doença por depósito de imunoglobulina monoclonal (MIDD, em inglês). Nela, há alteração da fração do domínio variável da imunoglobulina, o que leva à sua agregação e depósito no mesângio e na membrana basal glomerular, além de desencadear proliferação celular e remodelação da matriz extracelular, causando as alterações fenotípicas encontradas das células mesangiais. Na MIDD, quando ocorre deleção da fração constante das imunoglobulinas, tornando-as incapazes de se ligar às cadeias leves para formar uma imunoglobulina completa, ocorre uma maior secreção e depósito de mais cadeias pesadas pelas células plasmáticas. Também pode haver produção de crioglobulinas monoclonais que, ao serem expostas a baixas temperaturas, podem se precipitar e formar subestruturas organizadas, como microtúbulos ou cristais, levando à oclusão e inflamação dos vasos pequenos, como arteríolas e capilares extraglomerulares.

A presença de proteínas M também leva à ativação da cascata da via clássica do complemento, levando à infiltração inflamatória do glomérulo e proliferação endocapilar. Imunoglobulinas monoclonais, ou apenas as cadeias leves, podem levar à desregulação da via alternativa do complemento por agir com atividade de auto-anticorpo contra o fator H ou contra outros reguladores da via, bem como ativar diretamente a via alternativa. Essa ativação da via alternativa do complemento, sistêmica ou localmente, leva à deposição glomerular de C3, sem deposição patogênica de proteína monoclonal no rim. Um mecanismo similar pode estar envolvido na microangiopatia trombótica associada à gamopatia monoclonal. Além disso, as imunoglobulinas monoclonais também podem lesar diretamente antígenos renais, como o receptor de fosfolipase A2 e cadeias de colágeno tipo IV. A ativação de citocinas inflamatórias pode desencadear ainda a síndrome de POEMS (do acrônimo em inglês: polineuropatias, organomegalias, endocrinopatia, proteína M e alterações de pele).

Classificação das MGRS de acordo com o aspecto microscópico e suas características

Os padrões de lesão renal secundários à MGRS são classificados de acordo com a forma de depósito das imunoglobulinas na microscopia eletrônica em: organizadas, não-organizadas ou com ausência de depósitos. As organizadas são ainda subclassificadas em fibrilares (como amiloidose AL associada à cadeia leve), microtúbulos (glomerulonefrite imunotactoide e crioglobulinemia) e cristais ou inclusões (tubulopatia proximal por cristais e histiocitose armazenadora de cristais). As não organizadas consistem na MIDD e na PGNMID. Ausência de depósito na biópsia renal é visto em duas condições: glomerulopatias por C3 e na MAT associada à gamopatia.

>Amiloidose

Dentre os diversos tipos de acometimento glomerular associados às gamopatias monoclonais, um encontrado comumente é a amiloidose, que pode ser dividida em AL (mais comum - deposição de cadeia leve), AH (cadeia pesada) e AHL (cadeia leve e pesada). Tem maior incidência na população idosa, com média de 60 anos, além de discreto predomínio masculino (60%). Os pacientes apresentam disfunção renal com proteinúria nefrótica em 2/3 dos casos. A proteína amiloide também pode se depositar em outros órgãos, principalmente no coração (mais comum na forma AL, quanto mais acometido, pior o prognóstico) e no sistema nervoso. O depósito de amiloide pode estar presente em todos os compartimentos renais, mas são melhores visto na membrana basal e no mesângio (apresentando expansão mesangial), algumas vezes com depósitos de aspecto nodular, apresentando-se negativo nas colorações PAS e prata, embora as espículas amiloides, que se apresentam como fibrilas subepiteliais perpendiculares à membrana basal glomerular (MBG) sejam positivas na prata.

As fibrilas amiloides têm birrefringência positiva no Vermelho do Congo sob a luz polarizada. Podem ser vistos depósitos nos vasos em mais de 80% dos casos e no interstício em cerca de 50-60%. Na microscopia eletrônica (ME), o amiloide aparece como fibrilas sólidas randômicas de cerca de 7-12nm independente da proteína precursora, com a sua tipificação podendo ser feita por meio da imunohistoquímica e da imunofluorescência (IF). Entretanto, o padrão-ouro é a espectrometria de massa com análise proteômica. Exossomas urinários estão sendo estudados para avaliação de diagnóstico e resposta ao tratamento.

>MIDD

Outra forma de acometimento é a doença de depósito por imunoglobulina monoclonal, ou MIDD. Há três subtipos, assim como na amiloidose, sendo diferenciadas pela IF: deposição de cadeias leves (mais comum), deposição de cadeias leves e pesadas e deposição de cadeias pesadas (mais raras). A idade média de acometimento é entre 56 e 64 anos, com cerca de dois terços dos pacientes sendo homens. Apresenta-se também com alteração de função renal e proteinúria, podendo estar na faixa nefrótica ou não, sendo a deposição por cadeia pesada relacionada com uma proteinúria mais importante. Pode apresentar acometimento extra renal, principalmente de coração e fígado, mas é mais raro que na amiloidose.

O achado histológico mais comum é esclerose mesangial nodular, que tem coloração positiva para PAS e prata, podendo mimetizar os achados de nefropatia diabética. Um componente membranoproliferativo, como duplo contorno e hiperplasia mesangial, também pode estar presente. Crescentes podem aparecer em raros casos e normalmente são focais. Na IF, apresenta padrão linear pontilhado tanto na membrana basal glomerular como na membrana basal tubular. Na ME, encontram-se depósitos eletrodensos que podem ter uma aparência amorfa.

>PNGMID

A PGNMID (glomerulonefrite proliferativa com depósitos de imunoglobulinas monoclonais) também é caracterizada por depósitos monoclonais não organizados, embora, diferente da MIDD, sejam compostos de uma imunoglobulina completa, usualmente IgG, (já havendo descrições de ocorrências por IgA e IgM). A apresentação clínica mais comum é de uma injúria renal aguda, com proteinúria na faixa nefrótica e hematuria, podendo inclusive evoluir como uma glomerulonefrite rapidamente progressiva. A associação com mieloma múltiplo é rara, tendo como uma característica marcante o fato de cerca de 80% dos pacientes apresentarem proteína M não detectável no sangue e na urina no momento do diagnóstico, sendo identificada apenas na biópsia renal na forma de depósitos.

Os padrões histopatológicos encontrados mais comumente são glomerulonefrite membranoproliferativa e proliferativa endocapilar. Nefropatia membranosa segmentar pode coexistir, bem como havendo descrições de padrão proliferativo mesangial puro. Crescentes são vistas em 1/3 dos pacientes, além de transformação crescêntica já ter sido reportada após infecção de trato respiratório superior e tratamento com filgrastim. Na ME, podem ser vistos depósitos predominantemente no mesângio e no espaço subendotelial, apesar de depósitos subepiteliais também poderem ser detectados em alguns casos. A textura do depósito normalmente é granular fina, com fibras mal definidas e matrizes semelhantes a treliças. Na IF, enquanto os depósitos na MIDD também podem ocorrer em outros compartimentos renais, os depósitos na PGNMID encontram-se confinados aos glomérulos, com positividade para IgG, subclasse 3, em 66% dos casos, além de kappa (73%) e lambda (27%). A maioria dos casos mostra C3 e C1q glomerular na mesma intensidade de IgG.

>Crioglobulinemia

Também pode se apresentar como crioglobulinemia, que é dividida em três subtipos (embora apenas as do tipo 1 e 2 contenham Ig monoclonal). Todas as tipo 1 e algumas tipo 2 são resultado de discrasia de células plasmáticas ou doenças linfoproliferativas, principalmente linfoma linfoplasmocítico, com a tipo 1 sendo apenas monoclonal, usualmente IgM, mas também podendo ser IgG e IgA, e sendo a tipo 2 composta por IgM agindo como fator reumatoide contra IgG policlonal, tendo a hepatite C como causa mais comum. A tipo 3 é policlonal, normalmente secundária à infecção ou doença autoimune. Os pacientes usualmente são mulheres, com média de 62 anos, comumente vistas com manifestações extra renais tais como púrpura, úlceras, neuropatia periférica, artralgias e vasculite de outros órgãos.

Na microscopia óptica (MO), encontra-se um padrão membranoproliferativo com duplo contorno, com crioglobulinas eosinofílicas sendo comumente observadas no lúmen capilar glomerular, com positividade para PAS e vermelho tricoma. Vasculite leucocitoclástica é comum na fase aguda, com presença de macrófagos e monócitos na fase aguda e na crônica. Crescentes podem estar presentes.

Na IF, normalmente o C3 está presente. No tipo 2, tanto IgG quanto IgM estão presentes, mas a restrição de cadeia leve pode não aparecer. Restrição de cadeia leve encontra-se mais usualmente na tipo 1. Na ME, são vistos depósitos intraluminais, mesangiais e subendoteliais organizados focalmente, com microtúbulos curvos ou retos.

>Glomerulonefrite imunotactoide

Gamopatia monoclonal é identificada em 80-90% dos pacientes que apresentam em biópsias renais o padrão de glomerulonefrite imunotactoide. Idade média de apresentação é entre 57 e 61 anos, com predomínio no sexo masculino. A maioria dos pacientes cursa com

proteinúria nefrótica (entre 6 e 11g/dia), com creatinina média à apresentação de 1,5 mg/dL, com alguns casos também apresentando hematúria microscópica.

A MO encontra-se mais comumente alterada com padrão membranoproliferativo, com expansão mesangial, hiper celularidade e duplo contorno. Grandes depósitos subendoteliais podem mimetizar o padrão em “wire loops” vistos da nefrite lúpica. Além disso, também podem se apresentar com espessamento da membrana basal e espículas, de forma segmentar ou global. O padrão menos comum é a proliferação endocapilar isolada, caracterizada por infiltração de leucócitos, resultando em oclusão do lúmen, porém sem duplicação da membrana. Crescentes focais e necrose fibrinoide são vistas em um menor número de casos. Pacientes que têm leucemia linfocítica ou linfoma linfoplasmocítico frequentemente se apresentam com infiltração neoplásica linfocítica renal.

Na IF, quase 90% dos pacientes apresenta IgG ++/+++, sendo IgG1 o subtipo mais comum, com os demais positivos para IgA e IgM. Depósitos de C3 seguem o mesmo padrão de IgG, com C1q sendo visto em mais da metade dos casos. Restrição de cadeia leve pode ser vista em 69-83% dos casos.

Os depósitos na ME são uniformemente compostos de microtúbulos com centro vazio, organizados de forma paralela, podendo ser vistos no mesângio, nos espaços subepiteliais e subendoteliais.

>Glomerulonefrite fibrilar

A glomerulonefrite fibrilar é caracterizada pelo depósito glomerular de fibrilas não-amiloides. Menos de 20% dos pacientes apresentam associação com gamopatias monoclonais, sendo mais comumente encontrada em associação com outras condições como neoplasias sólidas, doenças autoimunes e hepatite. A proteinúria costuma ser menos grave do que na GN imunotactóide, em torno de 5-5,6g/dia, e em geral a creatinina na apresentação é ao redor de 1,6-3,2 mg/dL. Hematúria microscópica e hipertensão são vistas em mais da metade dos pacientes.

GN mesangial proliferativa é o padrão mais comum visto na MO, ocorrendo em cerca de 70% dos casos, seguida por membranoproliferativa, proliferativa endocapilar, nefropatia membranosa segmentar e padrão esclerosante difuso. Crescentes são vistas em quase um quarto dos casos.

Na IF, IgG é vista em 100% dos pacientes, embora IgA e IgM também possam estar presentes. C3 segue o padrão de IgG e C1q também pode estar presente. A maioria dos casos possui positividade para cadeias leves policlonais, com apenas 10% com restrição de cadeia leve.

Na ME, as fibrilas são sólidas e organizadas de forma randômica, mais comumente vista no mesângio, podendo também estarem presentes na lâmina densa, no espaço subepitelial e na membrana basal tubular.

Tratamento

O tratamento é definido pelo clone produtor de proteína M, sendo feito com terapia direcionada ao clone. No caso do mieloma múltiplo, o tratamento é realizado com bortezomibe, um inibidor de proteossoma. Em combinação com ciclofosfamida e dexametasona, possui uma taxa de resposta de até 94%, com 66-71% tendo resposta parcial muito boa, que é definida por atingir uma redução acima de 90% do componente monoclonal ou uma razão entre o componente monoclonal e não monoclonal abaixo de 4 mg/dL. Uma resposta parcial muito boa está associada à melhora de sobrevida e melhora do desfecho renal, reduzindo progressão para doença renal crônica em estadios terminal. Os pacientes

com resposta total, definida como negativação monoclonal sérica e urinária em imunofixação, além de relação normal na dosagem de cadeias leves livres, são menos propensos a terem recorrência pós-transplante. A resposta hematológica também pode ser otimizada com TMO

O objetivo do tratamento na MGRS é a preservação da função renal, devendo este ser levado em consideração para o risco benefício das medicações utilizadas, pois não possuem boa resposta à terapia imunossupressora. Em pacientes que já possuem doença renal crônica, o principal objetivo é reduzir o risco de recorrência pós-transplante. Em pacientes que não são candidatos ao transplante, o tratamento deve ser instituído apenas naqueles que possuem lesão de outros órgãos.

A meta idealmente é a completa eliminação dos clones monoclonais, mas nem sempre isso consegue ser alcançado. Dessa forma, uma resposta parcial é considerada quando há uma redução acima de 90% da cadeia leve envolvida, ou a relação entre a cadeia leve responsáveis e as demais cai para abaixo de 4 mg/dL, similar aos critérios no MM.

No caso de pacientes com clones derivados de células plasmáticas, o melhor tratamento atual, assim como no Mieloma Múltiplo, é o bortezomibe. Em pacientes com MIDD, uma resposta hematológica mais completa pode ser alcançada com melfalano, um agente alquilante, seguido de TMO autólogo, embora nem todos os pacientes sejam elegíveis para esse tratamento. Daratumumab, um anticorpo monoclonal contra CD38, mostrou boa eficácia contra pacientes com amiloidose AL e está sendo testado atualmente para MIDD e PGMID.

Pacientes com clones derivados de células B que expressam CD20 devem ser tratados com rituximab. A terapia adicional será definida conforme a doença de base, se LLC, LNH ou linfoma linfoplasmocítico associado. Terapia de manutenção normalmente não é necessária, já que a remissão a longo prazo é realizada com quimioterapia.

O transplante renal é usualmente o melhor tratamento para os pacientes com doença renal crônica. Porém, altas taxas de recorrência pós-transplante são reportadas em pacientes que não trataram MGRS previamente ao transplante e que possuem altos níveis de clones monoclonais circulantes. Em particular, pacientes com PGNMID apresentam uma taxa de recorrência de 90%, ocorrendo em média cerca de 06 meses após o transplante, sendo seguida rapidamente por perda de enxerto quando não tratada. Pacientes parcialmente tratados apresentam risco semelhante de recorrência, porém com maior tempo até a ocorrência. A única exceção são pacientes com amiloidose AL, já que estudos mostraram que o desfecho era semelhante quando tratados previamente ou após o transplante caso pelo menos uma boa resposta parcial fosse atingida.

Em várias situações não é possível identificar a origem do clone monoclonal, especialmente em pacientes com PGNMID. Nessas circunstâncias, é orientado o tratamento inicial apenas com agente contra células plasmáticas quando só há depósitos na biópsia renal de IgG, IgA e/ou cadeias leves. Quando há presença de IgM, é orientado tratamento direcionado com agentes anti-CD20. O controle do tratamento é feito com avaliação de nível de proteínas urinárias e função renal. Se não houver melhora após dois ou três ciclos de terapia, o tratamento alvo deve ser modificado.

Referências

1. Leung N, Drosou ME, Nasr SH. Dysproteinemias and Glomerular Disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2018 Jan 6;13(1):128-139
2. Chauvet S, Roumenina LT, Aucouturier P, Marinozzi MC, Dragon-Durey MA, Karras A, Delmas Y, Le Quintrec M, Guerrot D, Jourde-Chiche N, Ribes D, Ronco P, Bridoux F, Fremeaux-Bacchi V. Both Monoclonal and Polyclonal Immunoglobulin

Contingents Mediate Complement Activation in Monoclonal Gammopathy Associated-C3 Glomerulopathy. *Front Immunol.* 2018 Oct 2;9:2260.

3. Leung N, Bridoux F, Hutchison CA, et al. Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant. *Blood* 2012; 120:4292.
4. Kyle RA, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Br J Haematol* 2006; 134:573.
5. Bridoux F, Leung N, Hutchison CA, et al. Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance. *Kidney Int* 2015; 87:698.
6. Leung N, Bridoux F, Batuman V, et al. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. *Nat Rev Nephrol* 2019; 15:45.
7. Nelson Leung, M.D., Frank Bridoux, M.D., Ph.D., Samih H. Nasr, M.D. Monoclonal Gammopathy of Renal Significance. *N Engl J Med* 2021; 384:1931-1941