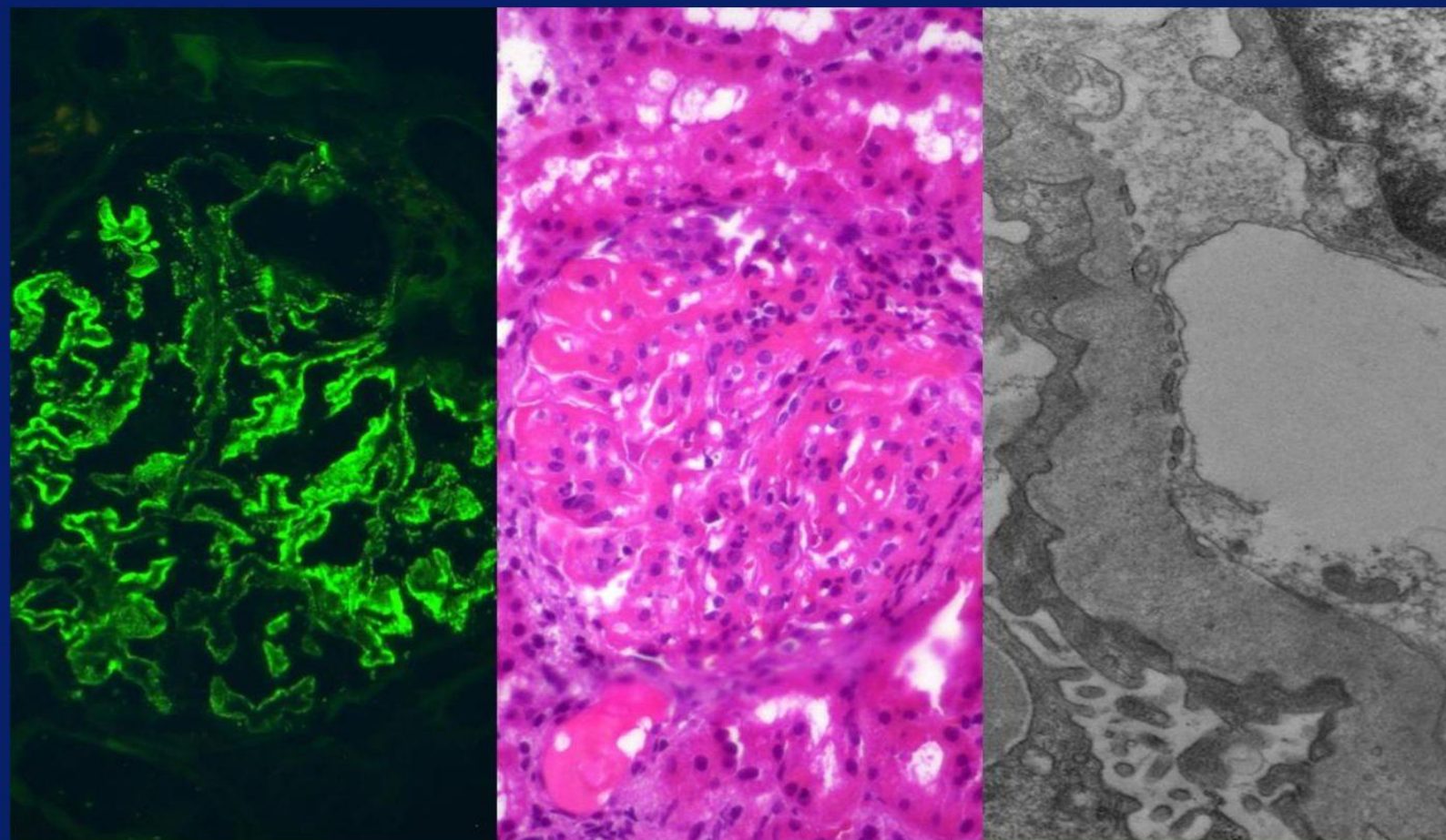


ATUALIZAÇÕES EM NEFROPATOLOGIA

VOLUME II

JULIANA REIS MACHADO E SILVA
FABIANO BICHUETTE CUSTÓDIO
ALINE CRISTINA SOUZA DA SILVA
MARLENE ANTÔNIA DOS REIS



EDITORA
CREATIVE

Juliana Reis Machado e Silva

Fabiano Bichuette Custodio

Aline Cristina Souza da Silva

Marlene Antônia dos Reis

Organizadores

Atualizações em Nefropatologia Volume II

ISBN: 978-65-84626-10-2

DOI: <https://doi.org/10.53924/nefropatv2>

1° EDIÇÃO

Editora Creative

2024

Copyright © dos autores e autoras. Todos os direitos reservados.

Todo conteúdo desta publicação (E-Book) é de total responsabilidade dos autores e organizadores, no que tange forma, conteúdo, imagens, quadros e tabelas utilizadas e todo e/ou qualquer elemento citado ou reproduzido. Desta forma, a Editora Creative se isenta de qualquer ação de responsabilidade no que tange plágio, direcionamento de opinião ou de afirmações de qualquer natureza.

Esta obra é publicada em acesso aberto. É permitido o download e seu compartilhamento, com a devida atribuição de crédito, sem que sejam feitas quaisquer alterações e sendo proibida sua utilização para fins comerciais.

Projeto Gráfico, Editoração e Formatação Eletrônica: EDITORA CREATIVE

Créditos da Capa: Imagens do acervo do Centro de Pesquisa em Rim (CePRim).

Normalização e Revisão: DOS AUTORES.

Apoio Institucional: PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO TRIÂNGULO MINEIRO

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Atualizações em nefropatologia [livro eletrônico]
: volume II / organização Juliana Reis Machado
e Silva...[et al.]. -- João Pessoa,
PB : Editora Creative, 2024.
-- (Atualizações em nefropatologia)
PDF

Vários colaboradores.

Outros organizadores: Fabiano Bichuette Custódio,
Aline Cristina Souza da Silva, Marlene Antônia dos
Reis

Bibliografia.

ISBN 978-65-84626-10-2

1. Insuficiência renal aguda - Diagnóstico e
tratamento 2. Insuficiência renal crônica - Manuais,
guias, etc. 3. Nefrologia 4. Rins - Doenças -
Tratamento I. Silva, Juliana Reis Machado e.
II. Custódio, Fabiano Bichuette. III. Silva, Aline
Cristina Souza da. IV. Reis, Marlene Antônia dos.
V. Série.

CDD-616.61

NLM-WJ-300

24-196241

Índices para catálogo sistemático:

1. Nefrologia : Medicina 616.61

Eliane de Freitas Leite - Bibliotecária - CRB 8/8415

ORGANIZADORES

JULIANA REIS MACHADO E SILVA

Professora de Patologia

Coordenadora do Centro de Pesquisa em Rim

Universidade Federal do Triângulo Mineiro

FABIANO BICHUETTE CUSTODIO

Nefrologista do Hospital de Clínicas UFTM Ebserh

Professor de Nefrologia Universidade Federal do Triângulo Mineiro

ALINE CRISTINA SOUZA DA SILVA

Biomédica do Centro de Pesquisa em Rim

Universidade Federal do Triângulo Mineiro

MARLENE ANTÔNIA DOS REIS

Médica Patologista do Centro de Pesquisa em Rim

Universidade Federal do Triângulo Mineiro

COLABORADORES

Dra. Aline Cristina Souza da Silva

Biomédica do Centro de Pesquisa em Rim, Universidade Federal do Triângulo Mineiro, UFTM, Uberaba-MG

Ana Laura Carvalho da Silva

Graduanda do curso de Biomedicina da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, UFTM, Uberaba-MG

Bruna de Freitas Oliveira

Graduanda do curso de Biomedicina da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, UFTM, Uberaba-MG

Ma. Bruna Cunha Zaidan

Médica Patologista do Centro de Pesquisa em Rim, Universidade Federal do Triângulo Mineiro, UFTM, Uberaba-MG

Dra. Crislaine Aparecida da Silva

Biomédica do Centro de Pesquisa em Rim, Universidade Federal do Triângulo Mineiro, UFTM, Uberaba-MG

Ma. Cyntia Camilo Franco Borges Zago

Mestre em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, UFTM, Uberaba-MG

Me. Fabiano Bichuette Custodio

Nefrologista do Hospital de Clínicas UFTM Ebserh, Professor de Nefrologia, Universidade Federal do Triângulo Mineiro, UFTM, Uberaba, MG.

Dra. Gláucia Eloísa Munhoz de Lion Siervo

Professora da Disciplina de Patologia Geral, Universidade Federal do Triângulo Mineiro, UFTM, Uberaba-MG

Giovanna Uehara

Graduanda do curso de Biomedicina da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, UFTM, Uberaba-MG

Dr. Hugo Félix Perini

Pós-doutorando da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba-MG

Dra. Juliana Reis Machado e Silva

Professora da Disciplina de Patologia Geral e Coordenadora do Centro de Pesquisa em Rim, Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba-MG

Dra. Laura Pena Rocha

Biomédica do Centro de Pesquisa em Rim, Universidade Federal do Triângulo Mineiro, UFTM, Uberaba-MG

Dra. Liliane Silvano Araújo

Biomédica do Centro de Pesquisa em Rim, Universidade Federal do Triângulo Mineiro, UFTM, Uberaba-MG

Luciana Botta Ribeiro

Médica Patologista do Centro de Pesquisa em Rim, Universidade Federal do Triângulo Mineiro, UFTM, Uberaba-MG

Dra. Marlene Antônia dos Reis

Médica Nefropatologista do Centro de Pesquisa em Rim, Universidade Federal do Triângulo Mineiro, UFTM, Uberaba-MG

Ma. Rafaela Viviane Neves Silva

Mestre em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, UFTM, Uberaba-MG

Dra. Régia Caroline Peixoto Lira

Professora da Disciplina de Patologia Geral, Universidade Federal do Triângulo Mineiro, UFTM, Uberaba-MG

SUMÁRIO

PREFÁCIO	7
CAPÍTULO 01	8
Rotina de Processamento Histopatológico da Biópsia Renal	
CAPÍTULO 02	29
Nefropatias do Colágeno IV	
CAPÍTULO 03	46
Nefropatia Membranosa	
CAPÍTULO 04	61
Glomerulopatias por C3	
CAPÍTULO 05	73
Nefropatia por IGA (NIGA)	
CAPÍTULO 06	87
Nefrite Lúpica	
CAPÍTULO 07	103
Glomerulonefrite Anti-Membrana Basal Glomerular	
CAPÍTULO 08	21
Vasculites ANCA Relacionadas	
CAPÍTULO 09	22
Gamopatia Monoclonal	
CAPÍTULO 10	2
Microangiopatia Trombótica	

Palavras chaves: Rim; Nefropatologia; Biópsia renal.

Prefácio

É com muita satisfação que o grupo de pesquisa do Centro de Pesquisa em Rim (CePRim) da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, apresenta o segundo volume dessa coleção. Há anos nosso grupo tem se dedicado ao ensino em nefropatologia, através de aulas ministradas na graduação, pós-graduação, curso de aperfeiçoamento, jornadas e ligas acadêmicas. Somos um grupo que tem reconhecimento nacional e internacional na pesquisa e produção científica em temas sobre etiopatogênese e biomarcadores de doenças renais.

O CePRim é referência na área assistencial devido a qualidade do serviço prestado. A análise de todas as biópsias recebidas no laboratório é realizada sob as técnicas de microscopia de luz, imunofluorescência e microscopia eletrônica de transmissão; e os laudos são cuidadosamente preparados buscando associar as alterações morfológicas e as manifestações clínicas.

Nesta edição foram relatadas outras doenças renais que não foram contempladas no volume I: Nefropatia do Colágeno IV, Glomerulopatia Membranosa; Glomerulopatia por C3; Nefropatia IgA, Nefrite Lúpica, Glomerulonefrite Anti-Membrana Basal Glomerular, Vasculites Anca relacionadas, Gamopatia Monoclonal de Significado Renal e Microangiopatia Trombótica. Além desses temas, também foi abordado um capítulo da rotina de processamento histopatológico da biópsia renal que é realizada no CePRim.

As entidades são apresentadas de maneira clara e objetiva, acompanhada de esquemas ilustrativos da etiopatogênese e de imagens microscópicas. Acreditamos que o conteúdo deste livro atenderá alunos da área da saúde desde a graduação, residência a pós-graduação, bem como patologistas, nefrologistas e pesquisadores da área da saúde.

CAPÍTULO 01

Rotina de Processamento Histopatológico da Biópsia Renal

Liliane Silvano Araújo

Laura Penna Rocha

Juliana Reis Machado e Silva

Coleta e envio do material

- Coletar três fragmentos de rim por meio de biópsia por agulha;
- Acondicionar os fragmentos em frascos específicos para análise:
 - Frasco com Paraformaldeído (Microscopia de Luz Comum) (Figura 1A);
 - Frasco com Meio de Michel (Imunofluorescência) (Figura 1A) ou placa de Petri com gaze embebida em soro fisiológico 0,9% (para amostras coletadas na própria cidade do laboratório);
 - Frasco com Karnovsky + Vermelho de Rutênio (Microscopia Eletrônica de Transmissão) (Figura 1A);
- Enviar o kit identificado com nome completo do paciente, data e hora da coleta, junto aos formulários adequadamente preenchidos.

Recepção do material

- Avaliar as condições de chegada do material no laboratório (acondicionamento adequado da amostra e tempo de coleta para avaliar a fixação do fragmento);
- Registrar o material em um caderno de registros. Registrar um número de biópsia para cada amostra enviada;
- Identificar cada frasco com número de registro.

Análise histopatológica

A. Macroscopia

- Descrever as dimensões: tamanho (mm) e quantidade de fragmentos presentes em cada frasco, separadamente (Figura 1C);
- Descrever informações dignas de nota;
- Caso o material não tenha tempo de fixação suficiente, manter o frasco refrigerado e devidamente identificado até completar, no mínimo, 8 horas de fixação do fragmento (para amostras enviadas nos fixadores: Paraformaldeído e Karnovsky + Vermelho de Rutênio);
- Amostras enviadas no Meio de Michel ou em placa de Petri: após análise macroscópica, seguem procedimentos para congelação do fragmento, imediatamente.

B. Microscopia

- A rotina do processamento histopatológico da biópsia renal envolve análises sob: (a) microscopia de luz comum (ML) com diferentes colorações e imuno-histoquímica por método imunoenzimático; (b) microscopia de fluorescência (IF) com o método de imunofluorescência direta para pesquisa de imunoglobulinas, partículas do complemento e fibrinogênio e (c) microscopia eletrônica de transmissão (MET) para análise ultraestrutural.

Microscopia de luz comum (ML)

➤ Processamento histopatológico

- A amostra é fixada em paraformaldeído por, no mínimo, 8 horas;
- Após fixação, o fragmento é pigmentado com eosina por 8 minutos, em seguida, colocado em cassete contendo filtro para biópsia e identificação (Figura 1C);
- Colocar o cassete em um processador histológico (Figura 1B) conforme as seguintes etapas: a) desidratação em sequência de álcoois absolutos (I, II, III e IV) b) diafanização em xilol (I, II e III) e c) impregnação da parafina líquida 60°C (I e II);
- Incluir o fragmento em um molde contendo parafina líquida, colocar a identificação aderida a uma das laterais e aguardar a solidificação da parafina (Figura 1D).

➤ Microtomia

- Preparar uma bateria de lâminas identificadas e enumeradas;
- Após completa solidificação, o bloco será aparado, afixado à um micrótomo e posicionado de forma a ser submetido a cortes seriados de 10 µm e 1,5 µm de espessura, dispostos em lâminas (Figura 1E);
- Cortes seriados de 10 µm para coloração de Vermelho Congo;
- Cortes seriados de 1,5 µm para colorações de Hematoxilina e Eosina (HE), Picrosírius (PS), Prata Metenamina (PAMS) e Tricrômico de Masson azul (TM);
- Cortes seriados de 1,5 µm para lâminas reservas;
- Em caso de rim transplantado, algumas lâminas são destinadas à imuno-histoquímica para pesquisa da partícula do complemento C4d e Poliomavírus (SV-40);
- A microtomia consiste na confecção de fitas contendo cortes seriados que serão seccionados e transferidos, para uma cuba com água fria, posteriormente, para o banho histológico contendo água à 40°C (para distensão dos cortes) e, em seguida, coletados e posicionados na lâmina, conforme o mapa pré-definido (Figura 1F);
- Finalizada a microtomia, as lâminas são colocadas na estufa a 60°C para secagem e adesão dos cortes (Figura 1G).



Figura 1: Processamento histológico e microtomia da biópsia renal para análise sob microscopia de luz. (A) Frasco contendo fixador paraformaldeído (seta branca). (B) Processador automático de tecidos (desidratação, diafanização e impregnação da parafina no fragmento). (C) Fragmento processado, pronto para inclusão em parafina. (D) Fragmento embocado em parafina. (E) Bancada de microtomia para material parafinado [micrótom (seta amarela), banho histológico (seta vermelha), cuba com água fria e microscópio (seta laranja)]. (F) Bloco de parafina posicionado no micrótom para realização dos cortes seriados. (G) Após a microtomia, as lâminas são colocadas na estufa para secagem dos cortes seriados.

➤ **Colorações histológicas**

- Após o tempo de estufa, separar as lâminas para realizar as colorações de rotina: HE, PS, PAMS e TM (Figura 2A-F);
- Em casos de proteinúria acima de 3,5g/24horas ou confirmar/descartar Amiloidose, separar lâminas para realizar a coloração de Vermelho Congo (Figura 2G-H);
- Para remover a parafina impregnada nos cortes, colocar as lâminas submersas em xilol (desparafinar) por, no mínimo, 20 minutos;
- Em seguida, hidratar os cortes lavando as lâminas em sequências alcoólicas decrescentes (absoluto, 90%, 80% e 70%) até a água destilada;
- Realizar o protocolo da coloração na lâmina específica.

HE: Hematoxilina e Eosina

➤ **Finalidade:** Avaliar a morfologia das células.

- Corar com Hematoxilina de Harris;
- Lavar em água corrente;
- Passar rapidamente em solução de álcool ácido 0,5%;
- Lavar em água corrente e passar três vezes em água amoniacal 0,1%;
- Lavar em água corrente;
- Lavar em álcool 95%;
- Corar com eosina;
- Lavar em álcool 95%;
- Desidratar em 3 banhos de álcool absoluto;
- Diafanizar em 3 banhos de xilol;
- Montar com lamínula e Entelan (meio de montagem permanente).

➤ **Resultado**

- Núcleos: azul (estrutura ácida que se cora por corante básico: hematoxilina)
- Citoplasma: rosa (estrutura básica que se cora por corante ácido: eosina)

➤ **Descrição morfológica**

- Descrever a presença ou ausência de córtex renal e/ou medular renal e relatar presença de outros tecidos;
- Relatar a representatividade da amostra: número total de glomérulos da amostra versus número de glomérulos totalmente esclerosados (menos de 10 glomérulos viáveis: amostra não representativa);
- Relatar o número de glomérulos com esclerose parcial, crescentes ou necrose fibrinoide;

- Descrever os achados quanto à celularidade da amostra, tanto no compartimento glomerular quanto nos túbulos, interstício e vasos;
- Descrever localização, extensão e intensidade das lesões (Figura 2B):
 - **Glomérulo:**
 - Segmentar (comprometimento de parte, menos de 50%, do tufo glomerular);
 - Global (comprometimento total ou mais de 50% do tufo glomerular);
 - Focal (alguns glomérulos acometidos);
 - Difuso (maioria dos glomérulos acometidos).
 - **Túbulo-interstício:**
 - Infiltrado inflamatório: ausente; < 25%: discreto; 25 – 50%: moderado; > 50%: acentuado / Focal (parte do fragmento) ou difuso (maior parte do fragmento);
 - Relatar o tipo de células que constituem o infiltrado inflamatório;
 - Fibrose intersticial/atrofia tubular (FIAT): ausente ou presente (descrever o comprometimento associado à fibrose intersticial avaliada na coloração de PS).
 - **Vasos:**
 - Arteriolas: Arterioloesclerose (hialinose arteriolar): ausente/presente (discreto <25%/moderado 26-50%/acentuado >50%);
 - Artérias: Arteriosclerose (espessamento fibroelástico intimal): ausente/presente (discreto <25%/moderado 26-50%/acentuado >50%);
 - Identificar os vasos encontrados na amostra;
- A descrição morfológica da amostra deve envolver a associação entre os achados das colorações de rotina;
- O diagnóstico morfológico se dá a partir da análise das três técnicas (ML, IF e ME) em conjunto.
- Quando necessário, aplicar esquemas de classificação para os achados morfológicos (por exemplo: Classificação de Oxford para Nefropatia por IgA, Classificação de Banff para transplantados, Classificação da Nefropatia Diabética, referência para avaliar a espessura da MBG).

PS: Picrosírius

- **Finalidade:** Avaliar e quantificar a presença de fibrose intersticial (colágeno tipo I e tipo III).
- A avaliação da FIAT também pode estimar o prognóstico do paciente, ou seja, quanto mais FIAT, pior o prognóstico.
 - Corar com Picrosírius 0,1%;
 - Lavar rapidamente em água destilada;
 - Contra corar com Hematoxilina de Harris;
 - Lavar rapidamente em água destilada;

- Desidratar em 3 banhos de álcool absoluto;
- Diafanizar em 3 banhos de xilol;
- Montar com lamínula e Entelan (meio de montagem permanente).

➤ **Resultado**

Núcleos: azul

Fibrose intersticial (colágeno): vermelho (sob luz comum)

Sob luz polarizada:

- Colágeno tipo I: vermelho alaranjado brilhante
- Colágeno tipo III: verde brilhante

➤ **Descrição da quantificação (semiquantitativa sob luz polarizada)**

- Ausente
- < 25%: discreto
- 25 – 50%: moderado
- > 50%: acentuado

PAMS: Ácido Periódico e Prata Metenamina

➤ **Finalidade:** Avaliar a membrana basal glomerular (MBG).

- Deixar as lâminas no Bouin overnight ou 50 minutos na estufa 60°C (este passo serve para evitar a impregnação dos núcleos pela prata);
- Lavar em água corrente;
- Oxidar em ácido periódico 1%;
- Lavar em água destilada;
- Óxido crômico 5%;
- Lavar em água destilada;
- Metabissulfito de sódio 1%;
- Lavar em água destilada;
- Solução de prata metenamina, aquecer na estufa 60°C;
 - ✓ Água destilada: 50 mL
 - ✓ Bórax 5%: 4 mL
 - ✓ Solução de Gomori: 50 mL
- Após esse tempo de estufa, lavar a lâmina com água destilada e observar no microscópio se as membranas encontram-se enegrecidas. Caso necessário, voltar a lâmina para a estufa emergida na solução de prata metenamina e observar no microscópio de 5 em 5 minutos, até as membranas ficarem enegrecidas;
- Lavar em água destilada 6 vezes;
- Cloreto de ouro 0,1%;

- Lavar em água destilada rapidamente;
- Tiosulfato de sódio 2%;
- Desidratar em 3 banhos de álcool absoluto;
- Diafanizar em 3 banhos de xilol;
- Montar com lamínula e Entelan (meio de montagem permanente).

➤ **Resultado**

MBG: negro

Matriz mesangial: negro (prata positivo)

Matriz mesangial: marrom acastanhado (prata negativo)

➤ **Descrição morfológica**

- Descrever a morfologia da MBG dos glomérulos acometidos: lisa (normal), enrugadas “sianinhas”, presença de espículas, duplo contorno, em formato de corrente.

TM: Tricrômico de Masson

➤ **Finalidade:** Avaliar a matriz mesangial.

- Hematoxilina férrica;
 - Lavar em água corrente;
 - Fucsina ácida com escarlata de biebrich;
 - Lavar em água corrente;
 - Solução aquosa de ácido fosfotúngstico e fosfomolibdico;
 - Sem lavar a lâmina, colocar na solução de azul de anilina;
 - Lavar em água corrente;
 - Solução de ácido acético 1%;
 - Desidratar em 3 banhos de álcool absoluto;
 - Diafanizar em 3 banhos de xilol;
- Montar com lamínula e Entelan (meio de montagem permanente).

➤ **Resultado**

Núcleo: negro

Colágeno: azul

Matriz mesangial: azul

Outras estruturas: vermelho

➤ **Descrição morfológica**

- Descrever a extensão do aumento da matriz mesangial (esclerose): Ausente ou normal/ segmentar ou global/ focal ou difuso;
- Relatar, quando houver, presença de depósitos fucsínofílicos e sua localização.

Vermelho Congo (VC)

➤ **Finalidade:** Avaliar presença de Amiloidose.

➤ *Lâmina 1:* Vermelho Congo sem permanganato de potássio (controle positivo- Amiloidose por cadeia Leve AL)

- Hematoxilina de Groat;
- Lavar em água corrente;
- Reservar as lâminas em água destilada até terminar a coloração da lâmina 2.

➤ *Lâmina 2:* Vermelho Congo com permanganato de potássio (controle positivo- Amiloidose por cadeia Leve AL)

- Solução de permanganato de potássio + ácido sulfúrico (preparar a solução no momento do uso);
- Lavar em água destilada;
- Ácido oxálico 0,5%;
- Lavar em água corrente;
- Hematoxilina de Groat;
- Lavar em água destilada;
- Água destilada 3 banhos;
- Juntar as lâminas 1 e 2 com seus controles positivos e continuar a coloração;
- Álcool alcalino;
- Vermelho Congo;
- Desidratar em 3 banhos de álcool absoluto;
- Diafanizar em 3 banhos de xilol;
- Montar com lamínula e Entelan (meio de montagem permanente).

➤ **Resultado**

Núcleo: azulado escuro;

Depósito amiloide: rosa salmão (sob luz comum) (Figura 2G);

Sob luz polarizada: depósito amiloide: birrefringência verde maçã (Figura 2H).

➤ **Descrição morfológica**

- Descrever a positividade e localização dos depósitos ou negatividade da coloração nas lâminas com e sem tratamento com permanganato de potássio, separadamente;
- Vermelho Congo com e sem permanganato de potássio: positivo (identifica Amiloidose, porém definir o tipo específico necessita de exames complementares, por exemplo, pesquisa genética);
- Vermelho Congo sem permanganato de potássio positivo e Vermelho Congo com permanganato de potássio negativo (provável Amiloidose do tipo AA – proteína amiloide A do soro);
- Vermelho Congo com e sem permanganato de potássio: negativo (descarta Amiloidose).

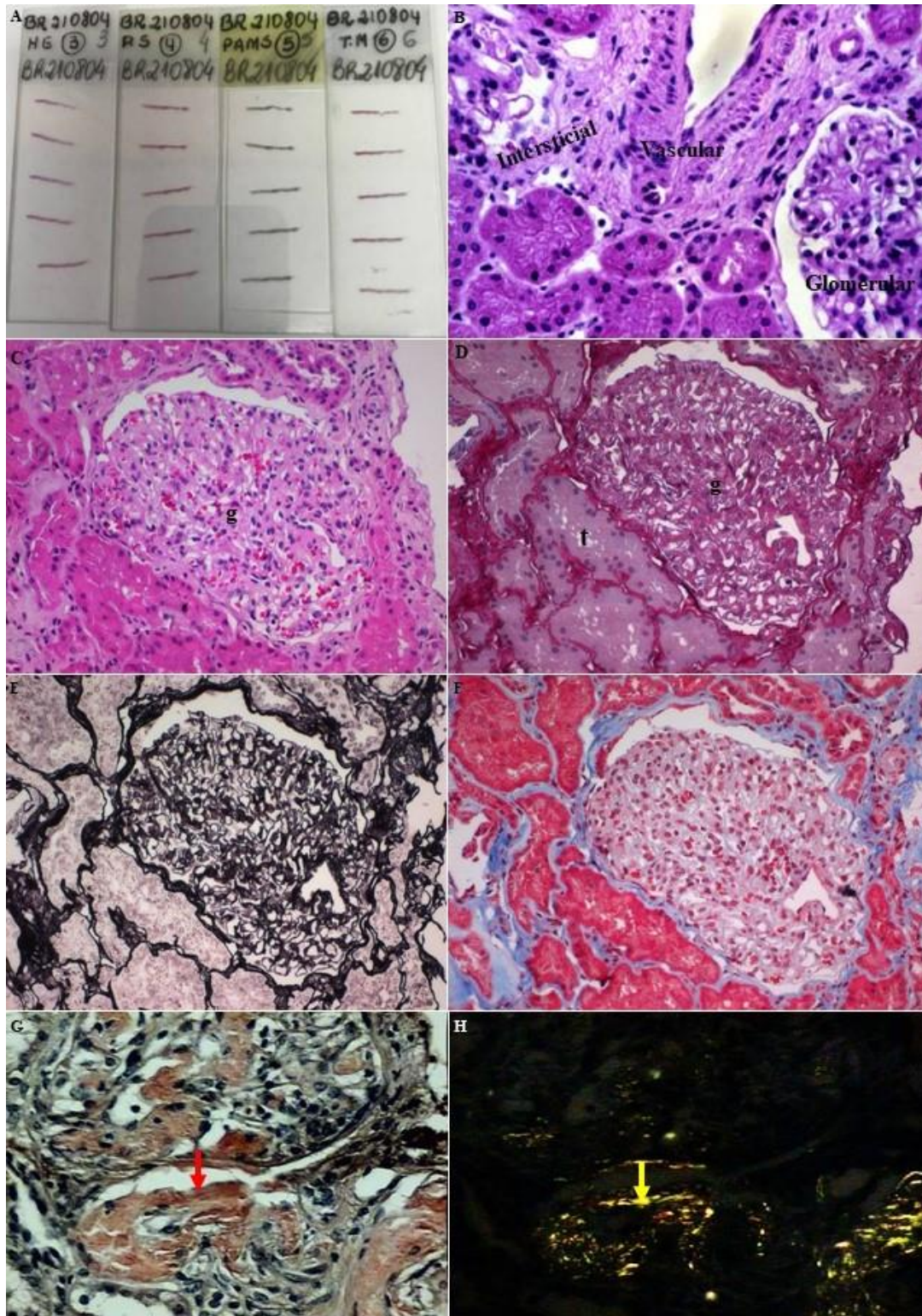


Figura 2: Colorações histológicas de rotina da biópsia renal. (A) Conjunto de lâminas coradas com as colorações de rotina: lâmina 3 (Hematoxilina Eosina - HE), lâmina 4 (Picosírius - PS), lâmina 5 (Prata metenamina - PAMS) e lâmina 6 (Tricrômico de Masson - TM). (B) Compartimentos do rim analisados nas colorações de rotina: glomerulos (g), vasos, túbulos (t) e interstício (HE, 20x). (C) Corte corado com HE, núcleo roxo azulado e citoplasma róseo (HE, 20x). (D) Corte corado com PS (luz comum), fibrose em vermelho (PS, 40x). (E) Corte corado com PAMS, membrana basal glomerular, membrana basal tubular e matriz mesangial em preto (PAMS, 40x). (F) Corte corado com TM, matriz mesangial em azul (TM, 20x). (G) Corte corado com Vermelho Congo (luz comum), depósitos rosa salmão (seta) (VC, 40x). (H) Corte corado com Vermelho Congo (luz polarizada), depósitos verde maçã (seta) (VC, 40x).

Imuno-histoquímica imunoenzimática (Imunoperoxidase)/IHQ

➤ **Finalidade:** Pesquisar moléculas teciduais específicas.

- Rotina de IHQ para biópsia de rim transplantado: Pesquisa da partícula C4d do complemento (diagnóstico de rejeição humoral) e pesquisa do Poliomavírus (SV-40);
- IHQ realizadas em biópsias de rim nativo e transplantado (quando necessário): PLA2R1 (diagnóstico de Glomerulopatia Membranosa primária), citomegalovírus (CMV), subtipos de IgG (IgG1 e IgG4), Fibronectina (diagnóstico de Glomerulopatia por Fibronectina);
- Utilizar controle positivo e negativo para cada molécula pesquisada;
- Para realização da imuno-histoquímica são utilizadas lâminas com cortes parafinados de 1,5 µm de espessura que, primeiramente, são pré tratados com solução tampão de recuperação antigênica a 121°C e 23 psi (Figuras 3A-C);
- As lâminas são incubadas em câmara úmida e escura (Figura 3D). Circular o corte com caneta hidrofóbica e incubar com bloqueador de peroxidase. Lavar com solução tampão PBS, incubar com o bloqueador de proteínas e posteriormente, incubar com anticorpo primário por 2 horas em temperatura ambiente ou overnight na geladeira, de acordo com as especificações do fabricante (Figura 3E);
- Lavar com tampão PBS e incubar com o reagente pós-primário. Após lavar novamente, incubar com o reagente polímero (Figura 3E);
- Lavar com tampão PBS e incubar com o cromógeno diaminobenzidina (DAB) (Figura 3F);
- Contra corar com hematoxilina de Harris, lavar em água corrente, desidratar em álcool absoluto, diafanizar em xilol e montar com meio de montagem permanente e lamínula.

➤ **Resultado**

Núcleo: azul

Molécula pesquisada: marrom acastanhado

Fundo: claro

➤ **Descrição morfológica**

- Descrever localização, extensão, intensidade e padrão das imunomarcações, se positivo;
- Interpretação da imunomarcação dos anticorpos de rotina para rim transplantado (utilizar Classificação de Banff para descrever os achados);
- Localização de marcação positiva para anti-C4d: capilar peritubular (Figura 3G);
- Localização de marcação positiva para anti-SV-40: inclusões virais intracelulares nos túbulos (Figura 3H).

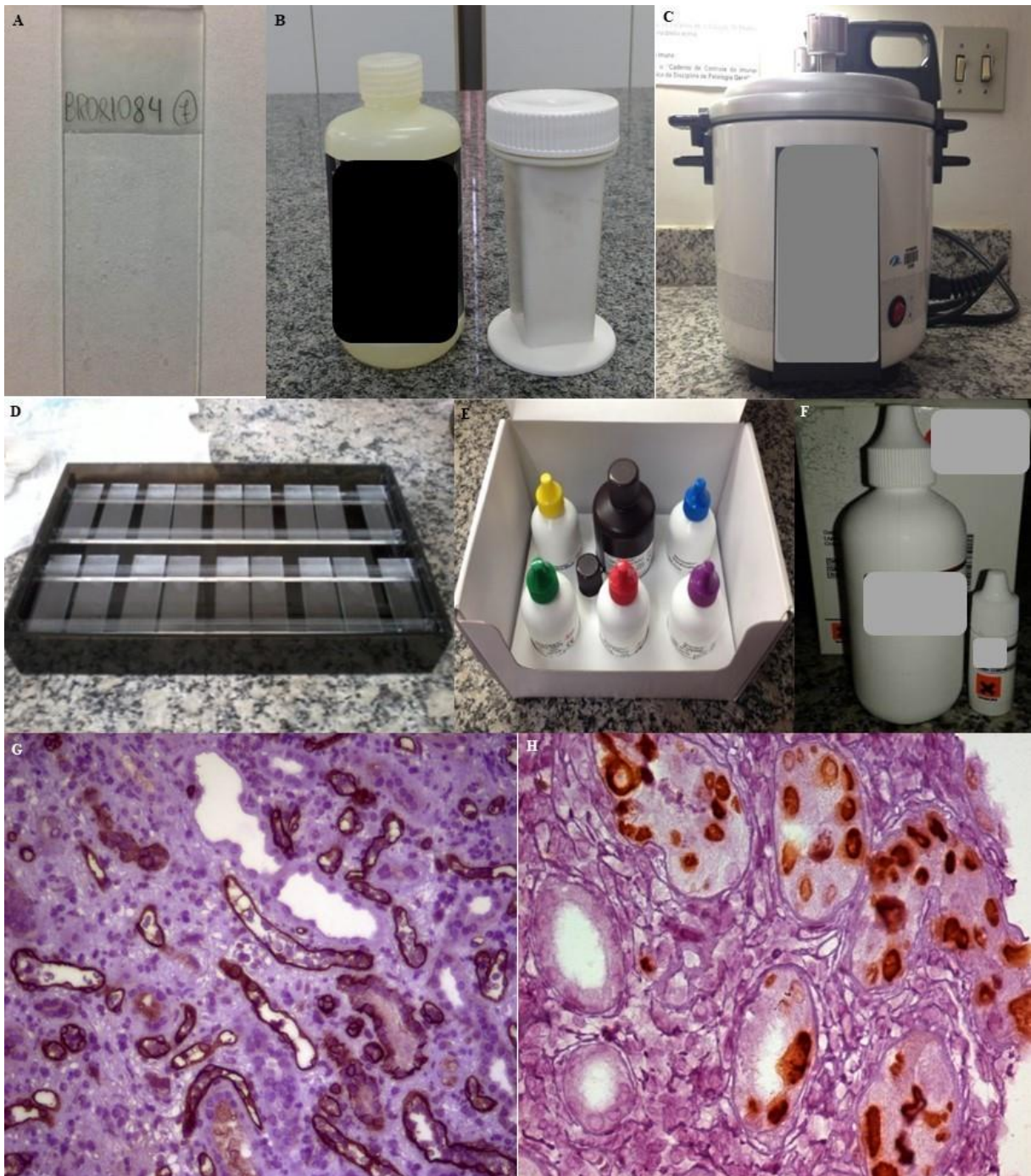


Figura 3: Imuno-histoquímica (Imunoperoxidase). (A) Lâmina com cortes parafinados. (B) Tampão de recuperação antigênica. (C) Panela para recuperação antigênica por calor e pressão controlados. (D) Sistema de detecção de polímeros. (E) Cuba escura e úmida com as lâminas para realização da imuno-histoquímica. (F) Sistema substrato cromógeno diaminobenzidina (DAB). (G) Imunomarcção positiva para a partícula C4d do complemento (capilar peritubular marrom acastanhado) (anti-C4d, 20x). (H) Imunomarcção positiva para o Poliomavírus (inclusões intracelulares em túbulos marrom acastanhado) (anti-SV40, 40x).

Imunofluorescência direta (IF)

- **Finalidade:** Identificar depósitos de imunoglobulinas, partículas do complemento e/ou fibrinogênio.
 - A IF direta consiste na incubação de apenas um anticorpo primário marcado com fluorocromo;
 - Rotina de IF para biópsia de rim nativo e transplantado: Pesquisa das cadeias pesadas de imunoglobulina IgA, IgG, IgM, cadeias leves: Kappa e Lambda, partículas do complemento: C3 e C1q, e fibrinogênio;
 - Reservar um corte para controle negativo para cada paciente;
 - A amostra pode ser enviada em Meio de Michel (meio de transporte) (Figura 4A) ou em placa de Petri com gaze embebida em soro fisiológico 0,9%.

- **Congelamento**
 - Após avaliação macroscópica:
 - ✓ Amostras enviadas em Meio de Michel: lavar com tampão fosfato PBS, três vezes de 5 minutos cada, antes de congelar o fragmento;
 - ✓ Amostras enviadas em placa de Petri: não precisa lavar, congelar imediatamente;
 - Preparar um molde de papel alumínio, posicionar o fragmento na base do molde e adicionar o gel de congelação (Figura 4B-C);
 - Congelar em nitrogênio líquido (Figura 4D);
 - Preparar uma bateria de lâminas limpas e identificar com o número da biópsia;
 - Posicionar o bloco no criostato e realizar cortes seriados de 2 µm de espessura (Figura 4E-F);
 - Aderir os cortes às lâminas e avaliar a presença de glomérulos ao microscópio;
 - Selecionar os melhores cortes, identificar cada lâmina com o nome dos anticorpos e uma lâmina de controle negativo para realizar a IF;
 - Fazer a coloração de HE em uma lâmina com 3 cortes (começo, meio e fim da bateria);
 - Fixar os cortes em acetona e depois arquivar as lâminas reservas e o bloco congelado no freezer -80°C, devidamente identificados;

- **IF direta**
 - Posicionar as lâminas em uma câmara escura e úmida (Figura 4G);
 - Hidratar os cortes com tampão fosfato PBS (Figura 4H);
 - Pipetar 25µl do anticorpo específico diluído (anti-IgA 1:40, anti-IgG 1:40, anti-IgM 1:40, anti-C3 1:20, anti-C1q 1:40, anti-Kappa 1:40, anti-Lambda 1:40 e anti-fibrinogênio 1:40) em cada corte e cobrir o corte do controle negativo com tampão PBS;
 - Tampar a câmara e incubar à temperatura ambiente;

- Lavar os cortes com tampão PBS;
- Enxugar em volta do corte e circular com caneta retroprojeter;
- Montar com lamínula e meio de montagem aquoso (Figura 4I);
- Levar ao microscópio de fluorescência para leitura (ou manter as lâminas refrigeradas em caixas de madeira com tampa até o momento da leitura) (Figuras 5A-E).

➤ **Resultado**

Positiva: verde fluorescente

Negativa: escuro, sem brilho

➤ **Descrição morfológica**

- Descrever localização (alça capilar, mesângio, áreas de esclerose, cápsula de Bowman, túbulo, vaso, cilindro), extensão (focal ou difuso), intensidade (leve, moderada ou acentuada) e padrão (linear ou granular) das marcações positivas de cada anticorpo;
- Descrever os anticorpos negativos e sua localização;
- Relatar o número de glomérulos presentes e analisados na amostra.



Figura 4: Congelamento, microtomia e incubação da amostra de biópsia renal para análise sob microscopia de fluorescência. (A) Frasco contendo Meio de Michel. (B) Fragmento enviado em placa de Petri com gaze embebida em soro fisiológico 0,9%. (C) Confeção do bloco: fragmento posicionado em molde de papel alumínio com meio de inclusão para congelamento (seta amarela). (D) Suporte contendo a amostra para congelamento do bloco em nitrogênio líquido (seta azul). (E) Bloco congelado posicionado no criostato para realização dos cortes seriados de 2 μ m de espessura. (F) Fixação dos cortes congelados nas lâminas. (G) Após lavagem dos cortes com tampão PBS, anticorpos marcados com fluoresceína são pipetados nas lâminas pré selecionadas para pesquisa de imunocomplexos. (H) Lavagem dos cortes com tampão PBS após período de incubação. (I) Demarcação dos cortes com caneta retroprojetor e montagem das lâminas com lamínula e meio aquoso.

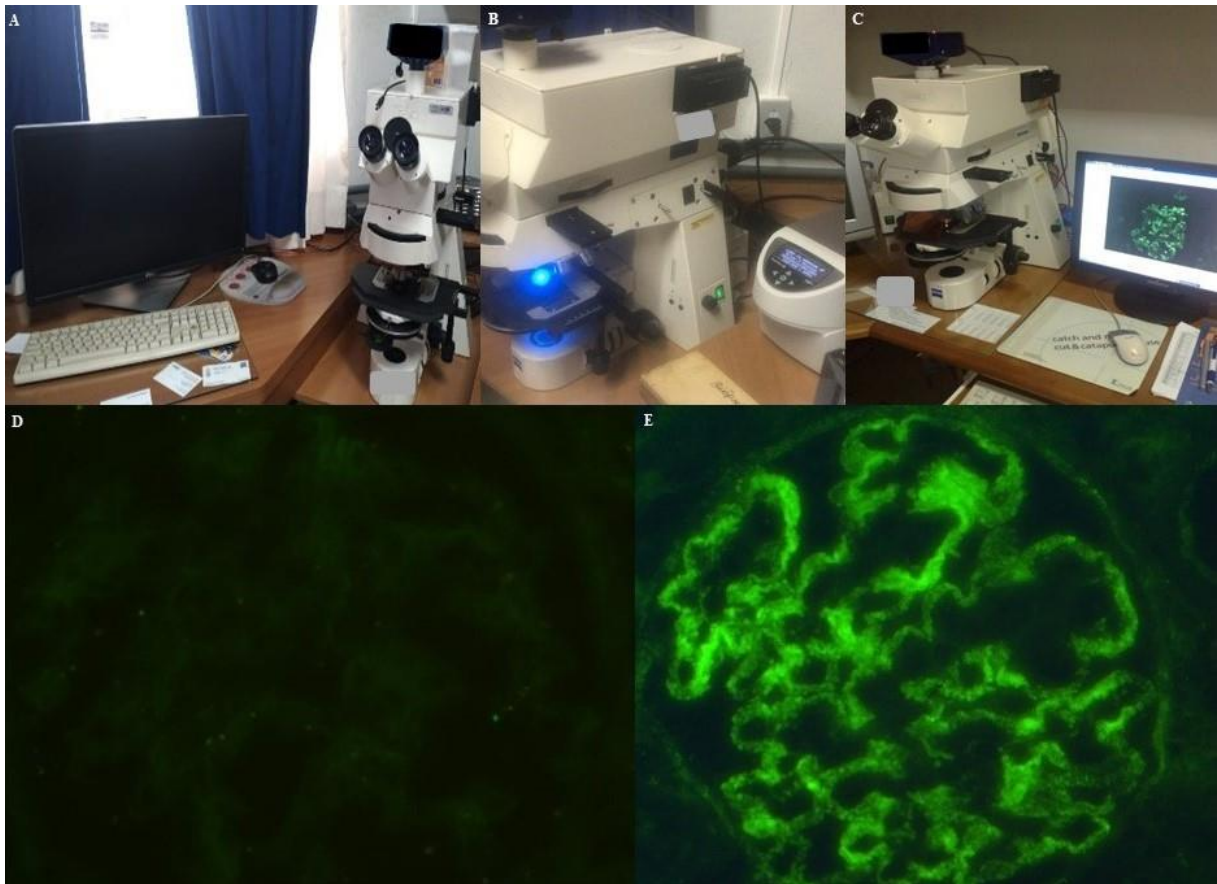


Figura 5: Microscopia de fluorescência (IF). (A) Sistema de leitura para microscopia de IF. (B) Microscópio de fluorescência ligado para detecção das imagens. (C) Visualização em tela do fragmento sob luz ultravioleta. (D) Imunofluorescência negativa em glomérulo (40x). (E) Imunofluorescência positiva em glomérulo para IgG (40x).

Microscopia Eletrônica de Transmissão (MET)

- **Finalidade:** Analisar a morfologia ultraestrutural (membrana basal, matriz mesangial e diferentes tipos de células) e identificar depósitos amorfos ou estruturados.
- **Processamento, infiltração, inclusão e polimerização**
 - A amostra é fixada em solução de Karnovsky + vermelho de rutênio 0,1 % por 12 horas (Figura 6A);
 - Lavar três vezes com tampão Cacodilato de sódio 0,1 M;
 - Manter o fragmento no tampão refrigerado até o dia do processamento (Figura 6B);
 - Fracionar a amostra em fragmentos de 1-2 mm de comprimento, aproximadamente;
 - Retirar o tampão e adicionar a solução pós-fixadora: Tetróxido de ósmio + vermelho de rutênio 0,1% na proporção (1:1) em temperatura ambiente (Figura 6C);
 - Cuidado ao manusear o Tetróxido de ósmio, pois se trata de uma substância tóxica e cancerígena;
 - Retirar a solução pós fixadora e iniciar o processo de desidratação a seguir: álcool 70%, álcool 90%, 3 álcoois 100% e 3 acetona PA (Figura 6D);

- Preparar partes iguais (1:1) de Resina ou Epon com acetona PA ou óxido de propileno;
- Retirar a última acetona do processamento e adicionar esta solução. Tampar o frasco e deixar na capela, overnight em temperatura ambiente;
- No dia seguinte, destampar os frascos e colocar na estufa 37°C;
- Desprezar toda a solução do frasco, colocar Resina pura (0,5 mL) e deixar na estufa 37°C destampado (infiltração) (Figura 6E);
- Retirar da estufa e incluir cada fragmento em um molde contendo Resina pura (fragmento na posição horizontal) (Figura 6F). Colocar a identificação do fragmento seguido de uma letra (conforme número de blocos feitos para cada paciente) submerso na resina (por exemplo, ME001a, ME001b...);
- Após a inclusão, colocar os moldes na estufa a 60°C para que ocorra a polimerização da resina;
- Após a polimerização, os blocos são retirados dos moldes e colocados em saquinhos de papel identificados com seus números de registro (BR e ME) (Figura 6G);
- Selecionar os dois primeiros blocos (A e B) de cada paciente para aparar e, posteriormente, realizar os cortes semi-fino;
- Aparar os blocos (retirar o excesso de resina) com lâminas para afiar (Wilkinson) e lupa (fazer uma chanfradura em uma das extremidades do bloco) (Figuras 6H-J);
- Caso seja necessário, selecionar outros blocos para aparar e fazer os cortes semi-fino até encontrar amostra adequada para análise (Figura 6J).

➤ **Ultramicrotomia (semi-fino e ultrafino)**

- Limpar e identificar uma lâmina para cada biópsia (onde os cortes semi-finos serão depositados e corados) (Figuras 7A-C).

➤ **Semi-fino**

- Após aparar cada bloco, posicioná-lo no ultramicrótomo e realizar cortes semi-finos (400 nm e 250 nm);
- Colocar água destilada na posição onde será colocado os cortes do bloco “a” e com auxílio de um palito com cílio na ponta, “pescar” três cortes (um de cada vez) presentes na barquinha da navalha e colocar na gota de água (Figura 7B);
- Colocar a lâmina em uma placa aquecedora 60°C;
- Corar com Azul de Toluidina (Figura 7C);
- Verificar no microscópio de luz a presença de glomérulo(s) e selecionar o bloco com os melhores glomérulos para ser aparado novamente (isolar o(s) glomérulo(s) – utilizar a chanfradura para direcionar a aparação do bloco).

➤ **Ultrafino**

- Após aparar o bloco, posicioná-lo no ultramicrotomo e realizar cortes ultrafinos (60 a 80 nm) com navalha de diamante;
- Pescar os cortes que estão na barquinha da navalha com a própria grade de cobre (lado fosco para baixo) (Figura 7D);
- A grade com os cortes é colocada em uma placa de Petri sobre papel filtro para secar (Figura 7E);
- Colocar a grade em um box para arquivo e transporte, devidamente identificado (Figura 7E);
- Encaminhar para visualização sob MET.

➤ **Microscópio eletrônico de transmissão** (Figura 8A)

- Equipamento/software complementares: Câmera de alta resolução integrada ao microscópio e Programa de captura de imagens;
- Ligar a chave do microscópio eletrônico de transmissão de 0 para 50 kV;
- Aguardar vácuo na coluna (pressão vácuo mínima de 5.10^{-2} hPa);
- Seguir conforme o procedimento operacional padrão (POP) específico para cada microscópio;
- A grade é posicionada no porta espécimen (lado brilhante da grade para cima) (Figura 8B);
- Introduzir o porta espécimen na coluna (Figura 8C);
- Seguir conforme o POP do microscópio;
- Ligar o computador e abrir o programa de captura de imagens (Figura 8D);
- Iniciar a varredura do corte até encontrar um glomérulo (aumento de 3.000x);
- Capturar as ultramicrografias desejadas nos aumentos de 3.000x, 4.400x, 7.500x, 12.000x ou 20.000x, conforme necessário para análise das ultraestruturas (Figura 8E);
- Identificar e salvar as fotos, com auxílio da câmera e do programa de captura de imagens.

➤ **Resultado**

- Imagens bidimensionais em tons de cinza (variando do preto ao branco); ultraestruturas elétron densas (mais escuras) e elétron lúcidas (mais claras).

➤ **Descrição morfológica**

- Analisar, se possível, duas alças capilares de dois glomérulos viáveis;
- Descrever localização, extensão e padrão das alterações ultraestruturais encontradas no glomérulo e extra glomerular.



Figura 6: Processamento da biópsia renal para análise sob microscopia eletrônica de transmissão. (A) Frasco com fixador Karnovsky + vermelho de rutênio 0,1 % (seta). (B) Fragmentação da amostra. (C) Pós fixação dos fragmentos com tetróxido de ósmio + vermelho de rutênio 0,2%. (D) Bateria de álcoois de concentrações crescente e acetona para o processamento do fragmento a ser incluído posteriormente em resina. (E) Fragmento embebido com solução de partes iguais de resina com acetona PA, posteriormente, o fragmento será infiltrado com resina pura. (F) Inclusão do fragmento (posição horizontal) em um molde de silicone contendo resina pura para confecção do bloco. (G) Após polimerização da resina, os blocos são retirados dos moldes e arquivados em saquinhos de papel identificados com seu número de registro. (H) Bancada para aparar os blocos (microscópio, lupa e luminária). (I) O bloco é fixado e posicionado no suporte da lupa para retirar o excesso de resina do bloco (aparar). (J) Bloco aparado para realização dos cortes semi-finos.



Figura 7: Microtomia da biópsia renal para análise sob microscopia eletrônica. (A) Bancada de microtomia com ultramicrotomo e placa aquecedora. (B) Microtomia e “pesca” dos cortes semi finos (250 nm de espessura). (C) Lâmina com cortes semi finos de dois blocos (A e B) corados com azul de toluidina para observação sob microscopia de luz e escolha do melhor bloco para realização do corte ultrafino. (D) Microtomia do corte ultrafino (60 a 80 nm de espessura) e “pesca” dos cortes (5 a 6 cortes) com a própria grade de cobre (lado fosco para baixo) (círculo amarelo). (E) A grade com os cortes em uma placa de Petri com papel filtro para secar. Posteriormente, será arquivada em um box devidamente identificada.

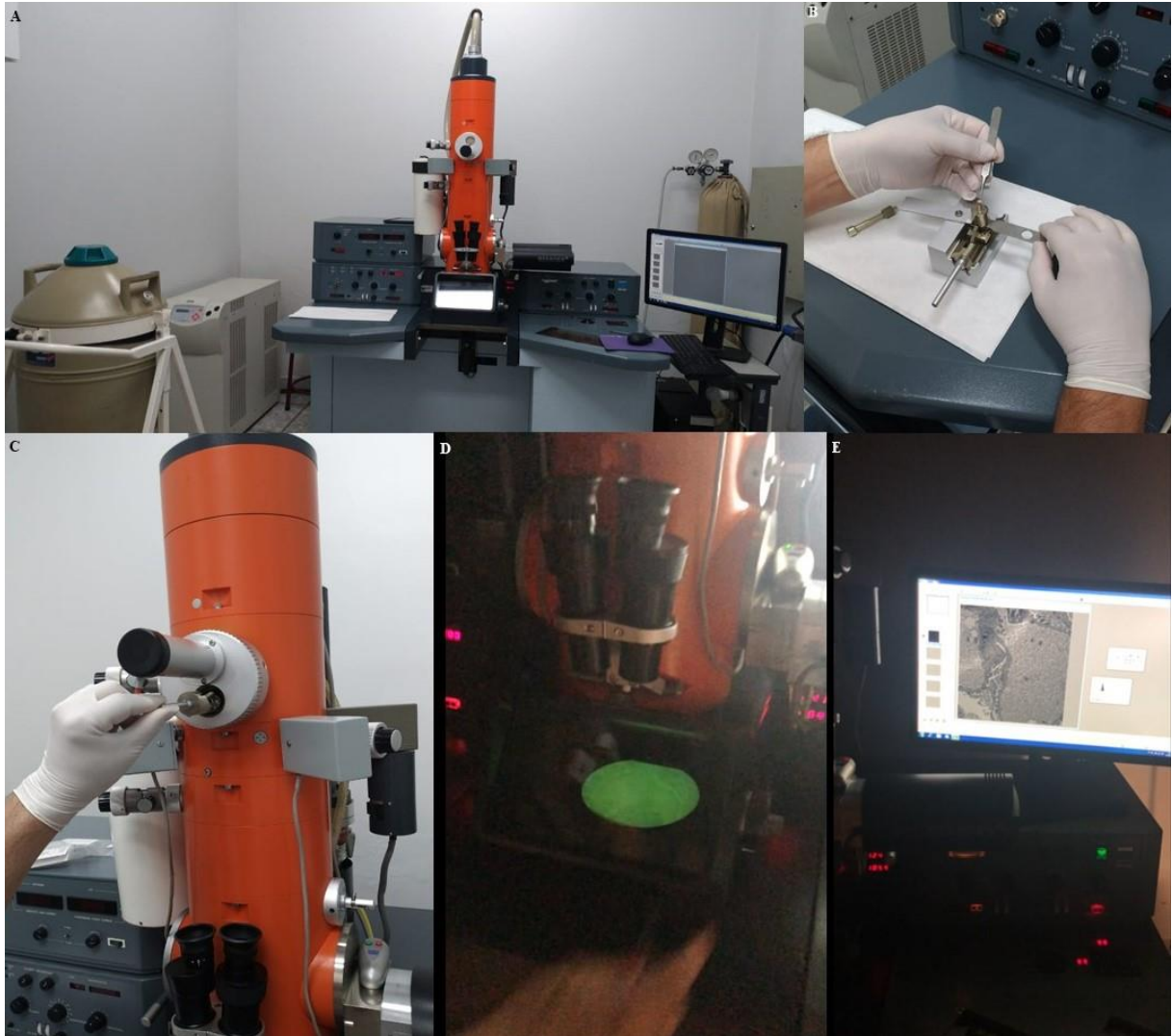


Figura 8: Microscopia eletrônica de transmissão da biópsia renal. (A) Laboratório de captura das ultramicrografias obtidas por meio do microscópio eletrônico de transmissão. (B) Posicionamento da grade no porta espécimen com o lado brilhante para cima. (C) Introdução do porta espécimen na coluna. (D) Varredura do corte, primeiramente no aumento de 3000x até encontrar um glomérulo, posteriormente, nos demais aumentos de acordo com a necessidade de avaliação da ultraestrutura. (E) Captura e gravação das ultramicrografias com auxílio de uma câmera de alta resolução integrada ao microscópio e um programa de captura de imagens.

Referências

- LUCIANO, R.L.; MOECKEL, G.W. Update on the native kidney biopsy: core curriculum 2019. **Am J Kidney Dis.** v.73, p.404–15, 2019.
- CHANG, A., GIBSON, I. W., COHEN, A. H., WEENING, J. W., JENNETTE, J. C., & FOGO, A. B. A position paper on standardizing the nonneoplastic kidney biopsy report. **Human pathology**, v.43, n.8, p.1192-1196, ago 2012.
- MICHALANY, J. Técnica histológica em anatomia patológica: com instruções para o cirurgião, enfermeira e citotécnico. São Paulo: EPU, 1980.
- MALATESTA M. Histological and Histochemical Methods - Theory and Practice. **Eur J Histochem**, v.60, n.1, p.2639, fev 2016.
- WALKER, P.D.; CAVALLO, T.; BONSI, S.M. Ad Hoc Committee on Renal Biopsy Guidelines of the Renal Pathology Society. Practice guidelines for the renal biopsy. **Mod Pathol.** v.17, n.12, p.1555-63, dez 2004.
- TERVAERT, T.W.; MOOYAART, A.L.; AMANN, K.; COHEN, A.; COOK, H.; TERENCE, H.; DRACHENBERG, C.B.; FERRARIO, F.; FOGO, A.B.; HAAS, M.; DE HEER, E.; JOH, K.; NOEL.; LAURE.; H.; RADHAKRISHNAN, J.; SESHAN, S. V.; BAJEMA, Pathologic classification of diabetic nephropathy. **J Am Soc Nephrol**, v.21, n.4, p. 556-63, abr 2010.
- RACUSEN, L.C.; SOLEZ, K.; COLVIN, R.B. SOLEZ, K.; COLVIN, R.B.; BONSI, S.M. *et al.* The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. **Kidney Int**, v.55, p.713-23, set 1999.
- CATTRAN, D.C.; COPPO, R.; COOK H.T.; FEEHALLY, J.; ROBERTS.; I, S.D.; TRYANOV, S. *et al.* The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. **Kidney Int**, v.76, n.5, p.534-45, jul 2009.
- HAAS, M. Alport syndrome and thin glomerular basement membrane nephropathy: a practical approach to diagnosis. **Arch Pathol Lab Med**, v. 133, n. 2, p. 224-32, Feb 2009.

CAPÍTULO 02

Nefropatias do Colágeno IV

Marlene Antônia dos Reis

Juliana Reis Machado e Silva

Definição

- As Nefropatias do Colágeno IV são doenças hereditárias primárias da membrana basal glomerular - MBG, de caráter progressivo e heterogêneo, envolvendo a Síndrome de Alport, descrita por Alport em 1927, e a Doença da Membrana Fina. Atualmente ambas fazem parte do Espectro das Nefropatias do Colágeno IV.

Considerações Gerais

- As Nefropatias do Colágeno IV são entidades que envolvem um espectro das alterações da MBG devido a ocorrência de variantes (mutações) genéticas nos genes que codificam as cadeias: $\alpha 3$ - COL4A3, $\alpha 4$ - COL4A4, ou $\alpha 5$ - COL4A5 do colágeno IV, alterando o trímero $\alpha 3\alpha 4\alpha 5$, originando o espectro da Síndrome de Alport, ou mais adequado, espectro das Nefropatias do Colágeno IV.
- Podem ter inclusive manifestações extra renais, como alterações auditivas e oculares, devido a presença do trímero $\alpha 3\alpha 4\alpha 5$, na membrana basal do ouvido interno e do olho, o qual tem função essencial também nestes órgãos.
- O Colágeno IV é formado por seis tipos de cadeias α ($\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$, $\alpha 4$, $\alpha 5$ e $\alpha 6$) codificadas em três cromossomos. Estas cadeias se organizam em tríplexes hélices - trímeros: $\alpha 1\alpha 1\alpha 2$, $\alpha 3\alpha 4\alpha 5$ e $\alpha 5\alpha 5\alpha 6$, sendo o $\alpha 3\alpha 4\alpha 5$ fundamental na MBG madura (Figura 1). O Colágeno IV forma uma rede associada a outras moléculas na MBG.
- Na morfologia há grande variação, desde diminuição da espessura da MBG até alterações de espessamentos e irregularidades no contorno externo, voltado para os podócitos.
- Nas lesões mais avançadas, há esclerose glomerular, tanto segmentar quanto global. Nos casos com esclerose segmentar é fundamental a análise ultraestrutural - microscopia eletrônica, e a análise genética, evitando-se assim o diagnóstico errôneo de GESF – Glomeruloesclerose Segmentar e Focal.
- As manifestações clínicas variam de discretas até mais graves, com evolução para doença renal crônica terminal (DRCT), sendo uma das causas mais comuns de doença genética com evolução para perda renal.

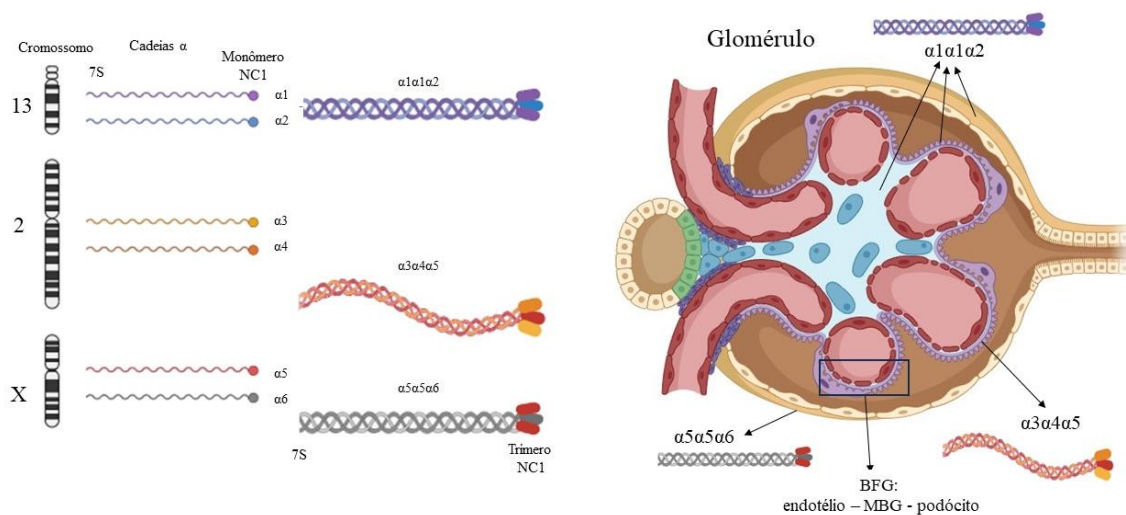


Figura 1. No esquema, se observam à esquerda, os três cromossomos que contém os genes que codificam as cadeias α do Colágeno IV, autossômicos: 13 e 2, além do cromossomo X. O cromossomo 13 contém os genes COL4A1 e COL4A2, os quais codificam as cadeias $\alpha 1$ e $\alpha 2$, respectivamente. O cromossomo 2 contém os genes COL4A3 e COL4A4, os quais codificam as cadeias $\alpha 3$ e $\alpha 4$, respectivamente. O cromossomo X contém os genes COL4A5 e COL4A6, os quais codificam as cadeias $\alpha 5$ e $\alpha 6$, respectivamente. Destas seis cadeias, são formados três tríplexes hélices, trímeros: $\alpha 1\alpha 1\alpha 2$, $\alpha 3\alpha 4\alpha 5$ e $\alpha 5\alpha 5\alpha 6$. O trímero $\alpha 1\alpha 1\alpha 2$ está presente no mesângio e em todas as membranas basais do corpo. A membrana basal da cápsula de Bowman, além de $\alpha 1\alpha 1\alpha 2$, contém também $\alpha 5\alpha 5\alpha 6$. No tufo capilar glomerular, o trímero $\alpha 1\alpha 1\alpha 2$ da MBG vai sendo substituído pelo trímero $\alpha 3\alpha 4\alpha 5$ com a maturação do glomérulo. A barreira de filtração glomerular – BFG é formada pelo endotélio fenestrado, a membrana basal glomerular – MBG e os pedicelos podocitários.

- Essas cadeias α podem ser identificadas por métodos de imunohistoquímica em biópsias, tanto de rim, quanto de pele, podendo ajudar no diagnóstico da Nefropatia do Colágeno IV.
- Quando uma das cadeias, seja $\alpha 3$, $\alpha 4$ ou $\alpha 5$ está ausente, não há formação do trímero $\alpha 3\alpha 4\alpha 5$. Em caso de indivíduo masculino com nefropatia do colágeno IV ligado ao cromossomo X com variante no gene que codifica $\alpha 5$, em que não há formação da cadeia $\alpha 5$, e conseqüentemente não formação do trímero $\alpha 3\alpha 4\alpha 5$, a pesquisa de cada uma destas cadeias, $\alpha 3$, $\alpha 4$, e $\alpha 5$ resulta negativa na MBG. E a pesquisa de $\alpha 5$ é também negativa na membrana basal da cápsula de Bowman e na membrana basal do epitélio da pele, a qual tem $\alpha 1\alpha 1\alpha 2$ e $\alpha 5\alpha 5\alpha 6$.
- Quando há variantes autossômicas, em que falta $\alpha 3$ ou $\alpha 4$, da mesma maneira não há formação do trímero $\alpha 3\alpha 4\alpha 5$. No entanto, forma o outro trímero $\alpha 5\alpha 5\alpha 6$, presente nas membranas basais da cápsula de Bowman e da pele, identificando assim a cadeia $\alpha 5$ nestas membranas basais, permitindo o diagnóstico de Nefropatia do Colágeno IV autossômica.

• A espessura da membrana basal glomerular

- A espessura da MBG, distância entre a membrana citoplasmática do podócito e a membrana citoplasmática do endotélio, em corte transversal na alça capilar, aumenta com a idade e varia com o sexo. Recomenda-se que cada serviço tenha o seu padrão de normalidade, de acordo com a rotina do processamento do material e do método de morfometria (medidas). As medidas da espessura da MBG são variáveis na literatura.

- Considera-se aumento da espessura da MBG, quando há mais de dois desvios-padrão acima da média normal para a idade, e diminuição da espessura da MBG, quando há mais de dois desvios-padrão abaixo da média normal para a idade.
- Isso se aplica, não só para avaliar diminuição e aumento da espessura da MBG na Nefropatia do Colágeno IV, como também aumento da espessura da MBG na Nefropatia Diabética. No trabalho clássico de Haas, 2009, considera normal em homens, 330 ± 50 nm, fina: 230nm, espessa: 430nm; e normal em mulheres: 305 ± 45 nm, fina: 215nm, espessa: 395nm. A maioria dos trabalhos considera membrana fina, a espessura da MBG <250 nm, mas há outros que consideram < 330 nm.
- Na Nefropatia do Colágeno IV, considera diminuição da espessura da MBG quando encontrada em pelo menos 50% dos capilares glomerulares. Áreas muito pequenas de diminuição da espessura estão dentro do espectro normal. No entanto, há casos de Nefropatia do Colágeno IV com segmentos de diminuição da espessura da MBG, e muito raramente, a espessura da MBG pode estar normal na Nefropatia do colágeno IV, confirmado por análise genética.
- No espectro da Nefropatia do Colágeno IV, o encontro de membrana fina é comum, especialmente nos casos heterozigotos. Com frequência é encontrada Nefropatia do Colágeno IV sobreposta a outras entidades, como por exemplo a Nefropatia IgA, que também é comum, e a outras glomerulopatias.

Classificação

- As seis cadeias α são codificadas por seis genes, localizados em três cromossomos, 13 e 2, autossômicos, e no cromossomo X. As cadeias α_3 e α_4 são codificadas no cromossomo 2 e a α_5 codificada no cromossomo X, podendo haver uma grande quantidade de combinações de variantes, que podem afetar a síntese, montagem, deposição ou função, ou uma combinação destas, do trímero $\alpha_3\alpha_4\alpha_5$, alterando a MBG (Tabela 1).
- As três cadeias α são necessárias para formar o trímero, mutações debilitantes em qualquer um desses genes COL4A3, COL4A4 e COL4A5, podem resultar na ausência completa do trímero $\alpha_3\alpha_4\alpha_5$ na MBG, pois uma cadeia depende da outra para formá-lo.
- Na ausência de $\alpha_3\alpha_4\alpha_5$, a MBG fica menos reticulada, com alterações de espessura, contorno externo e lamelações na lâmina densa, pois é formada apenas pelo outro trímero, $\alpha_1\alpha_1\alpha_2$ (Figura 6).
- Esta etiologia molecular compartilhada é expressa de forma heterogênea nos níveis histológico e clínico, produzindo um conjunto complexo de fenótipos de doenças e padrões de transmissão.

- Mais de 1000 variantes patogênicas diferentes já foram relatadas nestes genes causando várias formas de Nefropatias de Colágeno IV.
- Uma lista de variantes patogênicas pode ser encontrada no banco de dados de variantes - Leiden (<http://www.lovd.nl/3.0/home>).
- Em 2018 o grupo internacional de estudos da Síndrome de Alport recomendou a classificação do espectro das Nefropatias do Colágeno IV de acordo com as variantes genéticas das cadeias $\alpha 3$, $\alpha 4$ ou $\alpha 5$ do colágeno IV (Tabela 1).
- Estabelece terminologia simplificada que visa melhorar o diagnóstico do espectro da Nefropatia do Colágeno IV – espectro da Síndrome de Alport;
- Categoriza as doenças genéticas do Colágeno IV $\alpha 3\alpha 4\alpha 5$ em 3 tipos, espectro da Síndrome de Alport: ligada ao X, autossômica e digênica.
- Reconhece mulheres heterozigotas autossômicas microhematúricas como pacientes com Nefropatia do Colágeno IV - Síndrome de Alport, nas quais existe risco considerável e não negligenciável de DRCT;
- Incorpora os pacientes com hematúria, doença da membrana fina e mutações heterozigóticas nos genes que codificam $\alpha 3$ ou $\alpha 4$, eliminando a doença da membrana fina como entidade diagnóstica.
- O que era classificado anteriormente como síndrome de Alport e doença da membrana fina, deixa de existir e passa a classificar de acordo com as variantes genéticas, originando um espectro da Síndrome de Alport, ou melhor ainda, espectro da Nefropatia do Colágeno IV.
- Atualmente sabe-se que a forma autossômica dominante é mais comum do que se pensava. O benefício de acompanhar também estes pacientes, supera o possível dano de classificar um paciente com prognóstico benigno como tendo um distúrbio potencialmente progressivo.
- Esta nova classificação de doenças genéticas da molécula de colágeno IV $\alpha 3\alpha 4\alpha 5$ tem como objetivo acompanhar todos os casos, com monitoramento regular e tratamento precoce para melhorar o prognóstico dos pacientes, especialmente daqueles que eram diagnosticados como hematúria familiar benigna ou doença da membrana fina, mas não acompanhados ou tratados, devido à suposição errônea de benignidade completa.

Tabela 1 – Classificação da Nefropatia do Colágeno IV

Herança	Gene afetado	Padrão genético	Comentários	Risco estimado para DRC
Ligado ao X	COL4A5	Masculino homozigoto – Feminino heterozigoto -	Forte impacto do genótipo Risco de progressão	100% Até 25%
Autossômica Cromossomo 2	COL4A3 ou COL4A4	Recessivo AR (homozigoto ou heterozigoto) Dominante AD (heterozigoto)	Genótipo afeta o curso Hematúria - Progressão variável, dependendo: proteinúria e alterações morfológicas na biópsia renal	100% ≥20% com fator de risco <1% sem fator de risco
Digenética	COL4A3, COL4A4, e COL4A5	COL4A3 e COL4A4 mutação <i>in trans</i> (recessivo) COL4A3 e COL4A4 mutação <i>in cis</i> (dominante) Mutação no COL4A5 e no COL4A3 ou COL4A4	Semelhante a AR Semelhante a AD Padrão de transmissão não mendeliano	Até 100% Até 20% Até 100% masculino
Suspeitos			Suspeita clínica e alteração morfológica altamente sugestiva de Síndrome de Alport, mas os dados genéticos não confirmam	

Fonte: Elaborado pelo autor, 2023. AD: autossômico dominante, AR: autossômico recessivo. DRC: doença renal crônica. Modificado de Kashtan CE *et al.*, 2018 e Kashtan CE, 2021.

Epidemiologia

- As Nefropatias do Colágeno IV são encontradas em todos os lugares, em todas as etnias, e são doenças subdiagnosticadas, devido às apresentações clínicas “não clássicas”.
- A forma clássica com variantes no gene no cromossomo X, que codifica a cadeia $\alpha 5$, já foi responsável por cerca de 80% dos casos, sendo mais prevalente em homens. No entanto, a prevalência entre homens e mulheres é provavelmente mais semelhante do que se pensava anteriormente, devido às variantes em genes autossômicos.
- Baseado em fenótipos clínicos clássicos, nos Estados Unidos, a prevalência é de 1: 5.000 a 10.000 - sugerindo que existem aproximadamente 30.000 a 60.000 indivíduos afetados. Na Suécia, 1: 17.000.
- Estima-se que seja responsável por 1% a 2% da DRCT na Europa, Índia e Estados Unidos. Este número pode aumentar com o aumento da detecção de variantes, nos casos sem manifestações clínicas clássicas.
- Muitos casos de DRCT que tinham o diagnóstico prévio de Glomeruloesclerose Segmentar e Focal - GESF, após fazer a análise genética, são casos de Nefropatia do Colágeno IV, que apresentam alguns glomérulos com esclerose segmentar.

Etiopatogênese

- Há variantes (mutações) nos genes COL4A3, COL4A4 ou COL4A5 que codificam respectivamente, as cadeias $\alpha 3$, $\alpha 4$ ou $\alpha 5$ do colágeno IV causando alterações no trímero $\alpha 3\alpha 4\alpha 5$ da MBG.
- Como são três genes e diferentes tipos de variantes, desde ausência de apenas um par de bases, resultando em troca de apenas um aminoácido, até deletéria, com ausência da cadeia α e não formação do trímero $\alpha 3\alpha 4\alpha 5$ na MBG. Há uma riqueza de alterações morfológicas na MBG, desde apenas diminuição da espessura da MBG globalmente, até intensas variações de espessuras, com diminuição ou espessamentos (Figura 2).
- Nos casos mais graves, de ausência de uma das cadeias, e não formação do trímero $\alpha 3\alpha 4\alpha 5$, a MBG formada apenas com $\alpha 1\alpha 1\alpha 2$, resulta em alteração na espessura e contorno da MBG. Há acentuado aumento e diminuição da espessura, de maneira irregular, intercalados. Além de lamelações, áreas claras no meio da lâmina densa da MBG, e alteração no contorno do lado dos podócitos, com formação de elevações “montanhas” e depressões – “vales” (Figura 2).
- Na ausência do trímero $\alpha 3\alpha 4\alpha 5$, a lâmina densa da MBG, contendo apenas $\alpha 1\alpha 1\alpha 2$, fica mais próxima dos podócitos, interferindo na aderência destas células com a MBG e no seu citoesqueleto, causando o alargamento (apagamento) dos pedicelos podocitários (Figura 2).
- A maior proximidade da lâmina densa da MBG com o podócito, interfere em receptores desta célula, alterando sinalizações causando disfunção podocitária, doença centrada no podócito, associada a progressão da doença glomerular.
- Há alteração em receptor do colágeno, levando a liberação de moléculas pró-fibróticas, como TGF β – fator de crescimento transformante β , MMPs – Metaloproteinases, TIMPs –

Inibidores teciduais de metaloproteinases, CTGF – Fator de crescimento de tecido conjuntivo, e quimiocinas, causando esclerose glomerular, fibrose intersticial, evoluindo para DRCT (Figura 2).

- A estrutura da alça capilar é estabilizada pela aderência da MBG no mesângio (matriz mesangial) no ângulo mesangial, é reforçada pelos pedicelos podocitários aderidos na MBG via integrinas, e pelo diafragma “slit” voltados para o espaço urinário. Esta estrutura suporta alta tensão intracapilar. Qualquer alteração em qualquer um dos elementos desta estrutura resulta em aumento da tensão biomecânica nas três células: mesangial, endotelial e podócito.
- A alteração da MBG na Nefropatia do Colágeno IV, contendo apenas o trímero $\alpha1\alpha1\alpha2$, aumenta a tensão biomecânica em todas as células. A célula endotelial aumenta a expressão de endotelina-1 que ativa receptor de endotelina A na célula mesangial, o qual ativa pequenas GTPases Cdc42 que induz a formação de filopodia no ângulo mesangial. Esta filopodia invade a porção subendotelial da membrana basal e deposita proteínas mesangiais na MBG, incluindo lamina $\alpha2$, a qual ativa kinases de adesão focal (FAK) nos pedicelos podocitários, que por sua vez ativa NF κ B, resultando em translocação nuclear e ativação de genes pro-inflamatórios (Figura 2).

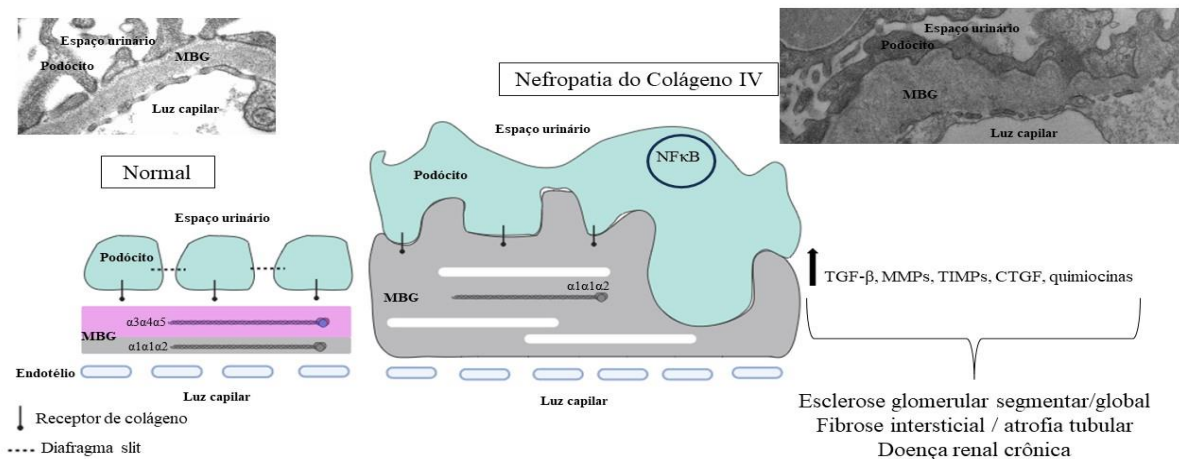


Figura 2: Imagem de biópsia renal sob a MET e esquema da barreira de filtração glomerular (BFG). A esquerda a BFG está normal com o endotélio fenestrado voltado para a luz capilar, atetando a parede interna do capilar, os pedicelos podocitários voltados para o espaço urinário, e a membrana basal glomerular – MBG, contendo os trímeros, $\alpha1\alpha1\alpha2$ na cor cinza, do lado do endotélio, e $\alpha3\alpha4\alpha5$ na cor rosa, do lado do podócito. A esquerda acima, imagem de biópsia renal sob MET da alça capilar glomerular com BFG normal (20000x). A direita acima, imagem de biópsia renal sob MET de caso com Nefropatia do colágeno IV (12000x). No esquema central, em caso que falta o trímero $\alpha3\alpha4\alpha5$ na MBG, a qual é formada apenas por $\alpha1\alpha1\alpha2$ na cor cinza, resulta em alteração na espessura da MBG. Há aumento da espessura de maneira irregular, intercalados com diminuição da espessura. Além de lamelações, áreas claras no meio da lâmina densa da MBG, e alteração no contorno do lado dos podócitos, com formação de elevações - “montanhas” e depressões – “vales”. Além disso, na ausência do trímero $\alpha3\alpha4\alpha5$ há aproximação da MBG, contendo apenas $\alpha1\alpha1\alpha2$, com os podócitos, interferindo na aderência destas células com a MBG e alterando o seu citoesqueleto, causando alargamento (apagamento) dos pedicelos podocitários. Esta proximidade maior da MBG com os podócitos, altera os receptores do colágeno, causando liberação de moléculas pró-fibróticas, como TGF β – fator de crescimento transformante β , MMPs – Metaloproteinases, TIMPs – Inibidores teciduais de metaloproteinases, CTGF – Fator de crescimento de tecido conjuntivo, e quimiocinas, causando esclerose glomerular, fibrose intersticial podendo evoluir para doença renal crônica terminal - DRCT. Além disso, as alterações da MBG contendo apenas o trímero $\alpha1\alpha1\alpha2$, aumenta a tensão biomecânica em todas as células. A célula endotelial aumenta a expressão de endotelina-1 que ativa receptor de endotelina A na célula mesangial, o qual ativa pequenas GTPases Cdc42 que induz a formação de filopodia no ângulo mesangial. Esta filopodia invade a porção subendotelial da MBG e deposita proteínas mesangiais na MBG, incluindo lamina $\alpha2$, a qual ativa kinases de adesão focal (FAK) nos pedicelos podocitários, que por sua vez ativa NF κ B, resultando em translocação nuclear e ativação de genes pro-inflamatórios. BFG: barreira de filtração glomerular, MBG: membrana basal glomerular, MET: microscopia eletrônica de transmissão.

Clínica

1. Nefropatia do colágeno IV – ligada ao cromossomo X

- Fenótipo mais agressivo, com evolução para DRCT
- Responsável por 70 a 80% dos casos, maioria homens, homizogotos
- Perda auditiva em metade dos casos e alterações oculares em 1/3 dos casos.

Masculino

- A apresentação clássica da síndrome de Alport em homens, incluem: doença glomerular que progride para perda renal, anormalidades oculares como por exemplo, lenticone anterior, perda auditiva neurossensorial, história familiar de parentes do sexo masculino com hematuria associada à doença renal crônica e surdez, e parentes do sexo feminino com hematuria.
- 50% dos homens evoluem para DRCT aos 25 anos e 100% aos 60 anos
- Hematuria microscópica persistente presente desde o nascimento, porém, pode não ser detectada, a não ser que seja feito exame de urina de rotina, ou que seja encontrado como um achado incidental para outro problema, ou ainda, o paciente seja examinado devido a um outro membro da família afetado.
- Episódios recorrentes de hematuria macroscópica não são incomuns, especialmente durante a infância.
- Apresentam proteinúria na adolescência, síndrome nefrótica de 30 a 40% dos casos
- A 2ª década de vida é marcada pela progressão da DRC com proteinúria, perda auditiva e alteração ocular

Feminino

- As mulheres não são só portadoras, apresentam espectro muito amplo devido a heterozigose e a lionização, inativação de um dos cromossomos X (corpúsculo de Barr) aleatoriamente durante a embriogênese.
- Em algumas células há inativação do cromossomo X com a variante, ficando normal a produção da cadeia $\alpha 5$, já em outras células há inativação do outro cromossomo X, normal, não havendo produção da cadeia $\alpha 5$, já que o cromossomo com a variante é que está ativo.
- Podem apresentar desde hematuria microscópica isolada a perda auditiva grave e até DRCT.
- Apresentam: hematuria em 95%; proteinúria em 75%; perda auditiva em 40%, e DRCT aos 60 anos em 15%.

2. Nefropatia do colágeno IV – Autossômica Recessiva

- Responsável por 10% dos casos.
- As mulheres são tão gravemente afetadas quanto os homens

- A apresentação clínica é semelhante a ligada ao X, tanto para homens quanto para mulheres
- Apresentam hematúria desde criança, com evolução para DRCT em 62% em média aos 21 anos de idade. Perda auditiva em 64% em média aos 13 anos de idade.

3. Nefropatia do colágeno IV – Autossômica Dominante

- Responsável por 20 a 30% dos casos.
- Afeta igualmente homens e mulheres
- O acometimento extrarrenal é menos frequente
- O quadro clínico é mais brando e tardio

Prognóstico

- Depende da alteração genética, da clínica e das alterações morfológicas – Tabela 1
- Para os que perdem o rim, o transplante renal apresenta bons resultados. Não há recorrência da doença porque o rim do doador apresenta MBG normal.
- Pode ocorrer a Glomerulonefrite anti membrana basal glomerular – GN anti-MBG, por produzir anticorpos contra a cadeia $\alpha 5$, a qual não era produzida anteriormente. A frequência é de 3% a 10% dos casos. O risco aumenta com a maior extensão de deleção do gene que codifica a cadeia $\alpha 5$ do colágeno IV – COL4A5.

Morfologia

A. Microscopia de Luz (ML)

- Sob a microscopia de luz não há lesões específicas, podendo encontrar desde morfologia normal em todos os compartimentos: glomerular, vascular, tubular e intersticial, até lesões crônicas em cada um deles (Figuras 3 e 4).
- Pode ser encontrado hemácias na luz tubular, caracterizando hematúria, por vezes em grande quantidade, formando cilindros hemáticos.
- Devido a proteinúria de longa data, podem ser encontrados macrófagos espumosos “foam cells” no compartimento intersticial, associado mais com o longo tempo de proteinúria e não necessariamente aos níveis de proteinúria (Figura 3).
- No compartimento glomerular, pode variar desde glomérulos normais nas fases iniciais, passando por discreta proliferação de células mesangiais, até glomérulos com lesões de esclerose segmentar e/ou global nas fases mais avançadas, acompanhadas de fibrose periglomerular (Figuras 3 e 4).

- No compartimento vascular, se houver hipertensão arterial, pode haver hialinose em arteríolas – arterioesclerose hialina e espessamento fibroelástico intimal nas artérias (Figura 4).
- Encontra-se graus variáveis de fibrose intersticial e atrofia tubular acompanhados de infiltrado inflamatório mononuclear, caracterizando lesões crônicas (Figuras 3 e 4). Nas fases finais a fibrose intersticial é acentuada acompanhada de atrofia tubular difusamente.

B. Imunofluorescência (IF) direta

- Não há depósitos de imunoglobulinas ou complementos nos glomérulos, exceto depósitos de IgM acompanhados de *kappa* e *lambda*, e C3 nas áreas previamente lesadas e que apresentam esclerose seja segmentar e/ou global nos glomérulos, considerados inespecíficos (Figura 4).
- Pode haver depósitos de C3 na parede de vasos lesados com hialinose ou espessamento fibroelástico intimal, também inespecíficos.
- Nas áreas de fibrose intersticial e atrofia tubular, pode-se encontrar C3 peritubular, inespecíficos.

C. Microscopia Eletrônica de Transmissão (MET)

- A diminuição da espessura da MBG (Figura 5) pode ser encontrada: (a) nas fases iniciais da Nefropatia do colágeno IV ligada ao X em homens; (b) nas mulheres tanto ligada ao X quanto nas formas autossômicas; (c) homens e mulheres nas formas autossômicas.
- Alteração na espessura da MBG, com segmentos com espessamentos e outros com diminuição da espessura (Figura 6).
- Presença de lamelações claras na lâmina densa da MBG, formando aspecto entrelaçado semelhante a cesta, com áreas eletrondensas entremeadas com áreas claras, eletrólucidas (Figura 6).
- Alterações no contorno externo da MBG, do lado do podócito, com formação de elevações - “montanhas” e depressões - “vales” (Figura 6).
- A alteração na MBG interfere na aderência dos pedicelos podocitários com ela, levando a modificações no citoesqueleto do podócito, provocando o alargamento/apagamento dos pedicelos (Figuras 5 e 6).
- Pode haver também o espessamento focal da cápsula de Bowman ou das membranas basais tubulares.

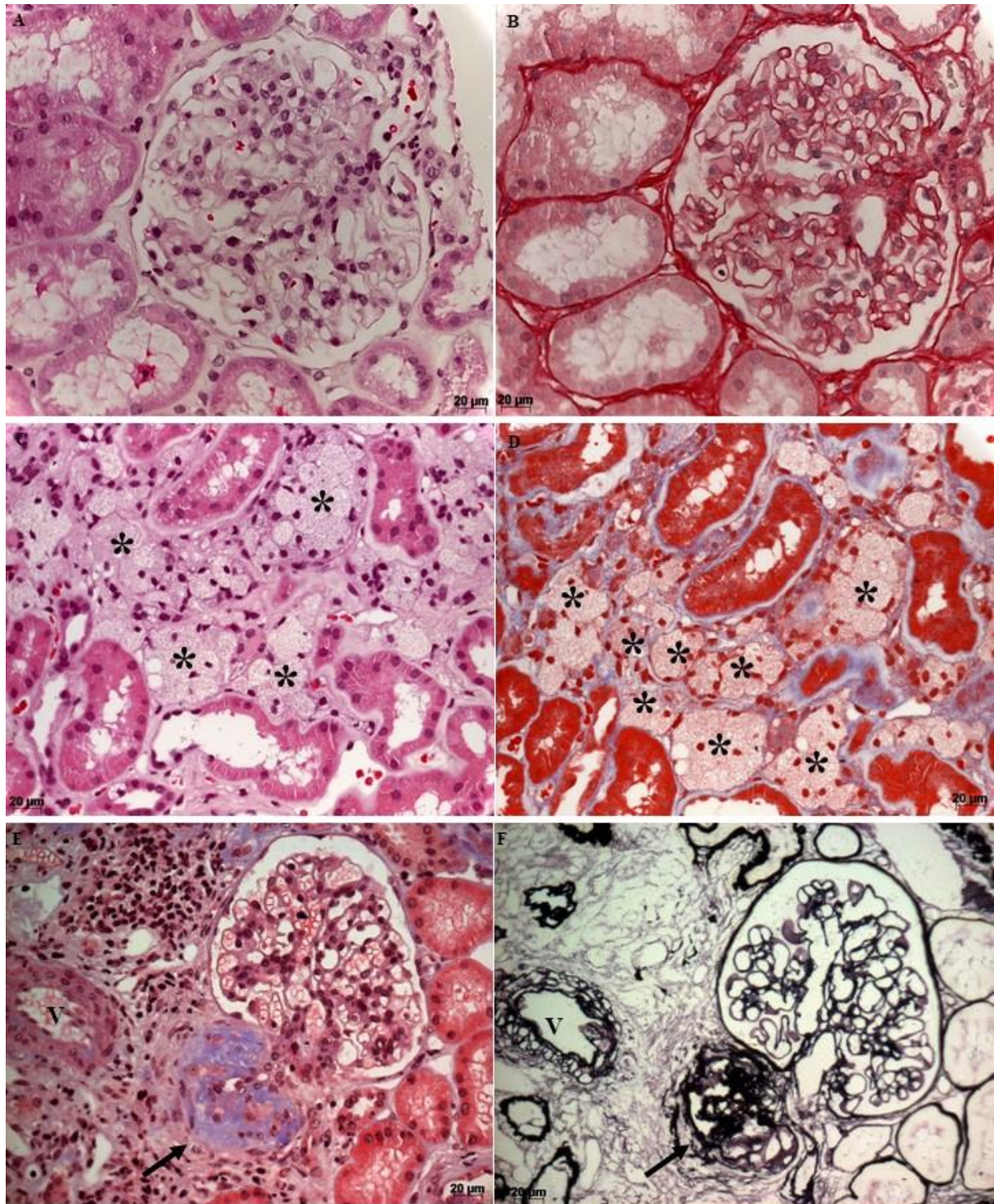


Figura 3: Biópsia renal sob ML - Nefropatia do colágeno IV. (A - HE,40x); (B - PS,40x); (C - HE,40x); (D - TM,40x); (E - TM, 40x); (F - PAMS, 40x). A e B: glomerúlos, túbulos, vasos e interstício normais. B e C: macrófagos espumosos, “foam cells” (*) no compartimento intersticial. E e F: mesmo campo histológico com um vaso (V) normal, um glomérulo normal e outro glomérulo com esclerose global (seta), o qual foi substituído por matriz mesangial, corando em azul no TM (E) e preto, impregnado pela prata metenamina no PAMS (F). À direita do glomérulo normal, os túbulos e interstício estão normais, contrastando com área com atrofia tubular, fibrose intersticial e infiltrado inflamatório mononuclear à esquerda do glomérulo. HE:Hematoxilina-Eosina, ML: Microscopia de Luz, PAMS: Prata Metenamina, PS: Picrosírius e TM: Tricrômico de Masson.

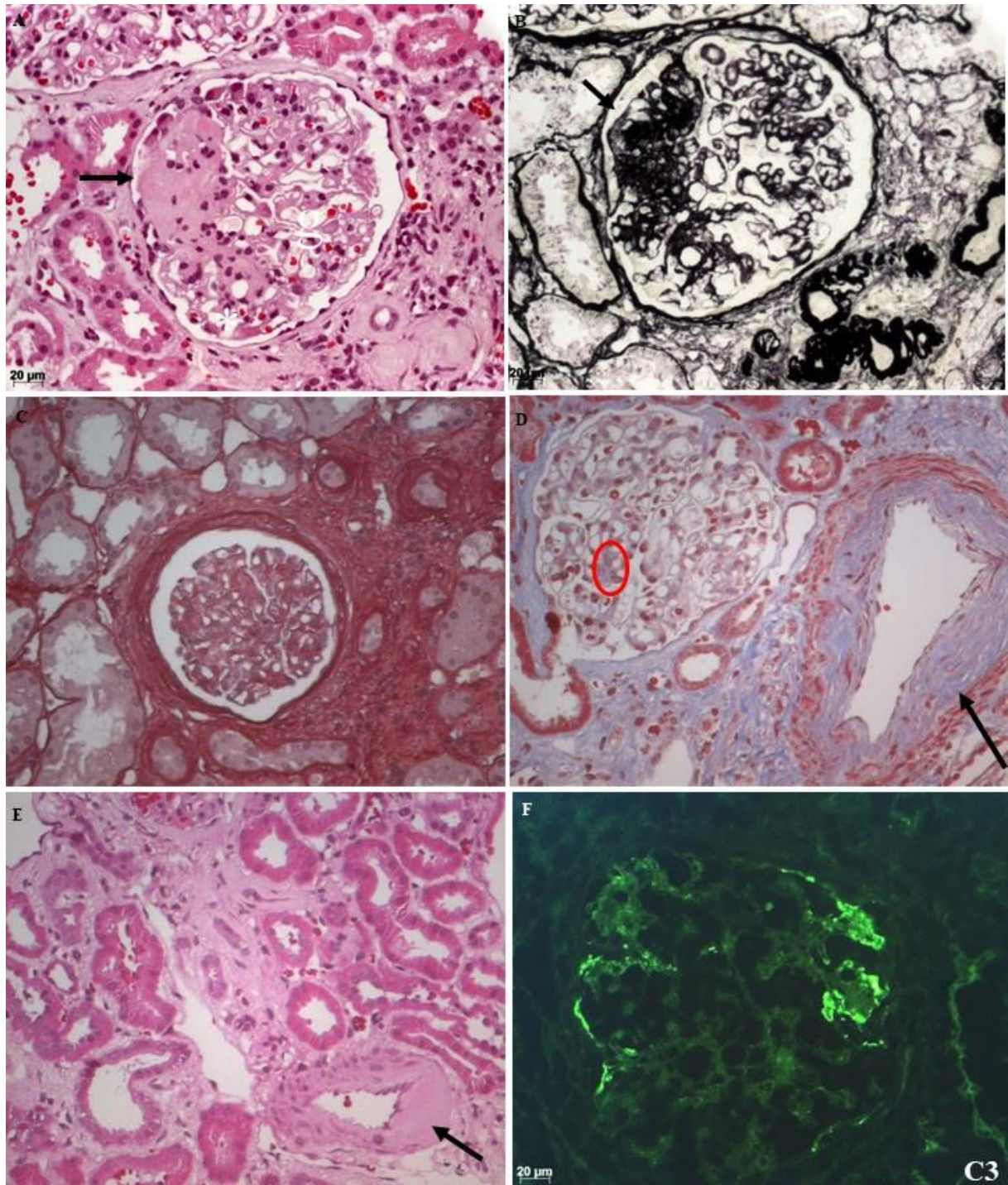


Figura 4: Biópsia renal sob ML (A ao E) e MF (F) - Nefropatia do colágeno IV. (A - HE, 40x); (B - PAMS, 40x); (C - PS, 40x); (D - TM, 40x); (E - HE, 40x); (F - soro anti -C3, 32x). A e B: glomérulo em duas colorações – HE e PAMS, mesmo campo, com aumento de matriz mesangial, esclerose (seta), em parte do tufo capilar glomerular (segmentar), acompanhado de fechamento da luz dos capilares adjacentes, corada pela eosina em róseo no HE (A) e preto sob a impregnação pela prata metenamina - PAMS (B). Há fibrose intersticial e atrofia tubular na região inferior direita. C: glomérulo com tufo capilar contraído, aspecto isquêmico e fibrose periglomerular, envolvendo a cápsula de Bowman. Há fibrose intersticial e atrofia tubular na região à direita do glomérulo. Nesta região, a fibrose cora em vermelho no PS. D e E: Caso de Nefropatia do colágeno IV com hipertensão arterial sistêmica. (D) uma artéria interlobular com espessamento fibroelástico intimal acentuado, de aspecto azul no TM (seta). Há discreta proliferação de células mesangiais (círculo vermelho). E: arteríola com depósito de material amorfo róseo no HE caracterizando arterioesclerose hialina (seta). F: Imunomarcação fluorescente - imunofluorescência positiva para C3 nos segmentos com esclerose no glomérulo, esclerose segmentar, considerado inespecífico. HE: Hematoxilina-Eosina, PAMS: Prata Metenamina, MF: Microscopia de Fluorescência, ML: Microscopia de Luz, PS: Picrosúrio, e TM: Tricrômico de Masson.

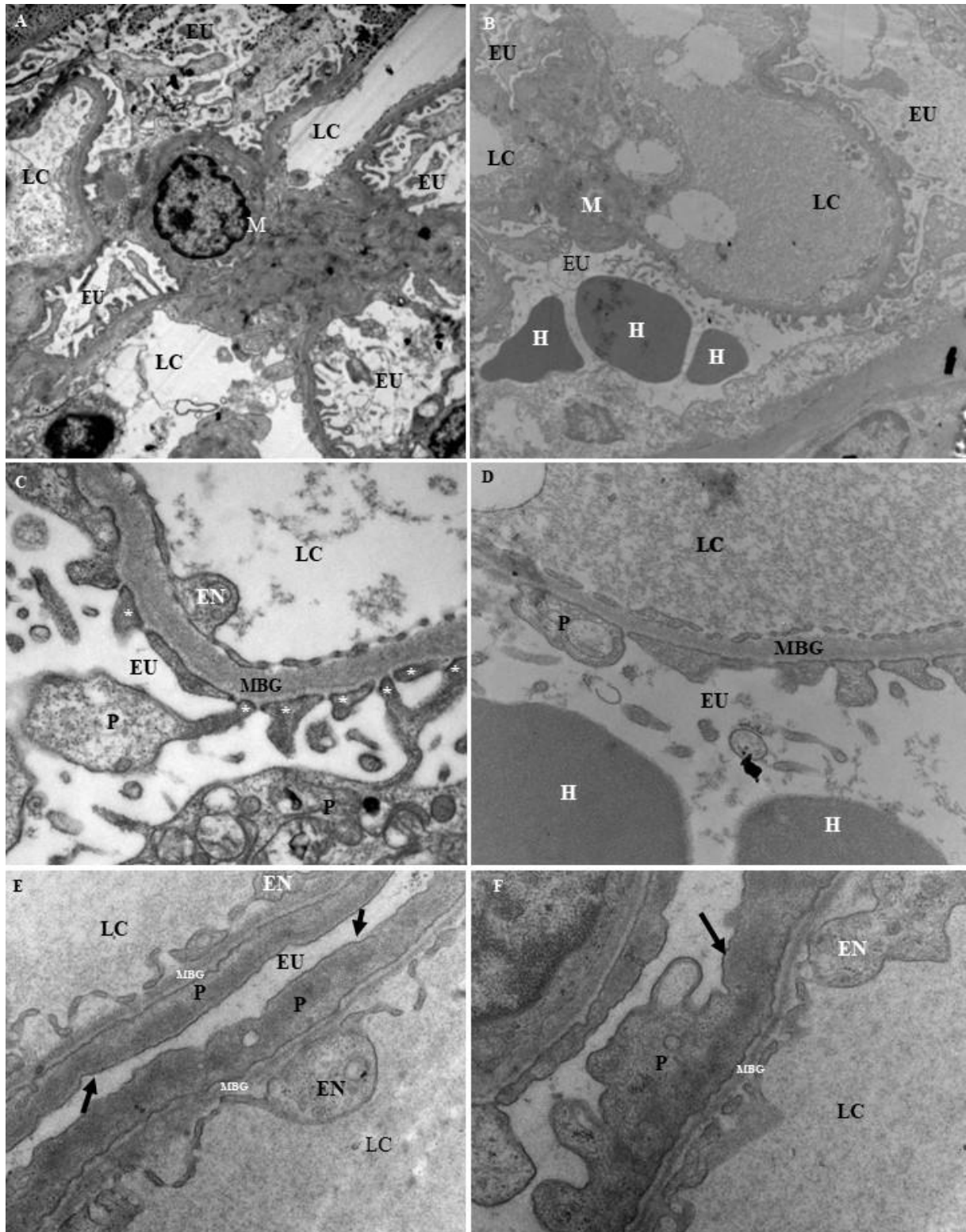


Figura 5: Biópsia Renal sob MET – Caso normal (A e C) para comparar com caso de Nefropatia do Colágeno IV (B, D ao F) com espessura da MBG diminuída. (A e B - 4400x); (C ao F - 20000x). A: alças capilares abertas, eixo mesangial e MBG normais, comparando com a imagem da letra B no mesmo aumento de 4400x, com a MBG com espessura diminuída, além de hemácias no espaço urinário, caracterizando hematuria de origem glomerular. C: Alça capilar normal com endotélio fenestrado, MBG e pedicelos normais (*), para comparar com as imagens de D a F em que há diminuição da espessura da MBG e intenso apagamento (alargamento) dos pedicelos podocitários, o citoplasma do podócito tem aparência contínua (setas) ao longo da MBG, contrastando com os pedicelos preservados na imagem C. EN: endotélio, EU: espaço urinário, H: hemácia, LC: luz capilar, M: mesângio, MBG: membrana basal glomerular, MET: Microscopia Eletrônica de Transmissão e P: podócito.

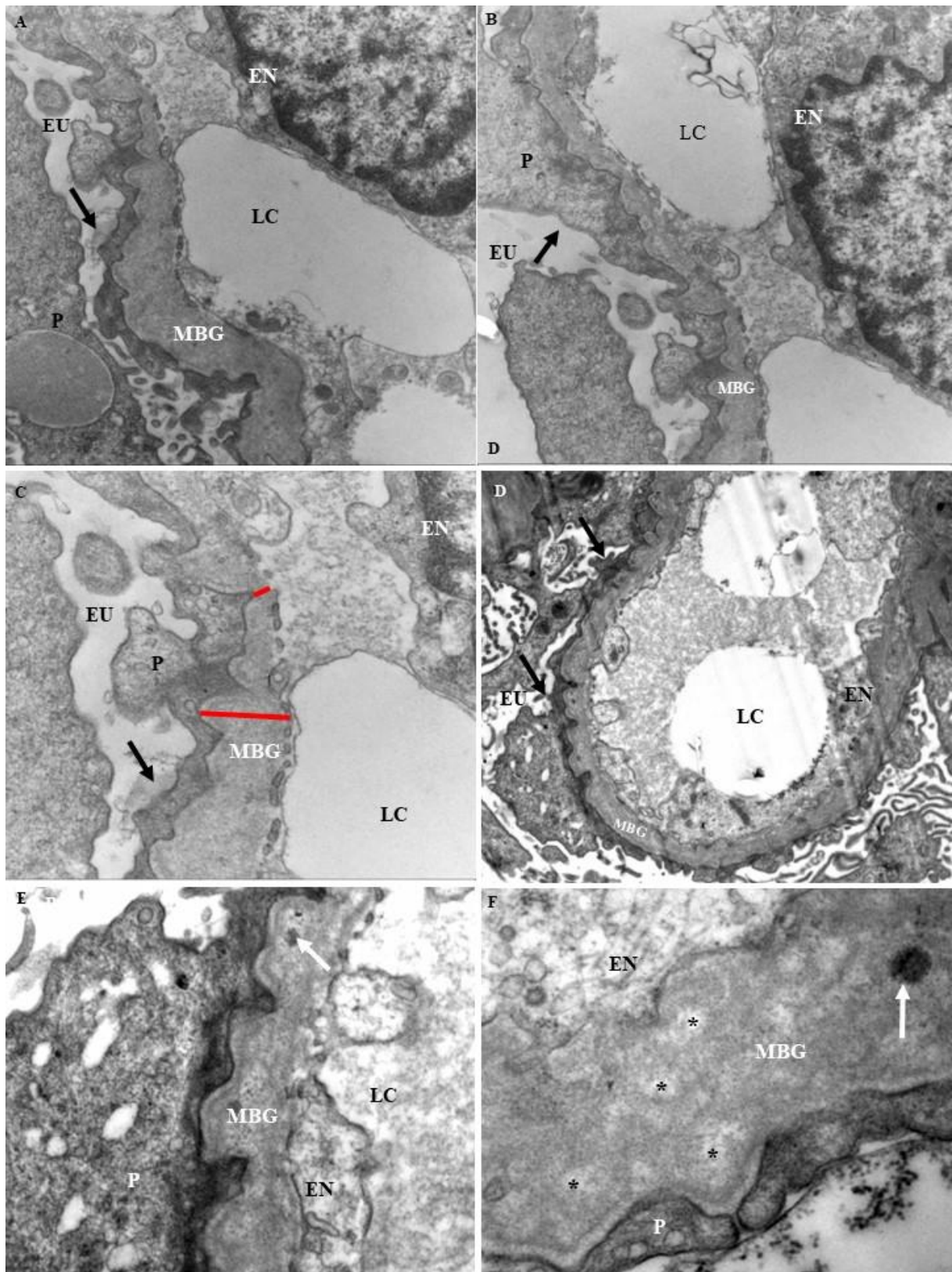


Figura 6: Biópsia Renal sob MET. Nefropatia do Colágeno IV. (A e B - 12000x); (C - 20000x); (D - 7000x); (E - 20000x) e (F - 30000x). A ao F: alça glomerular com a luz capilar (LC) aberta e barreira de filtração com endotélio fenestrado, MBG e podócito (P) com intenso apagamento dos pedicelos (seta preta). Há alteração na espessura da MBG (linha vermelha), áreas com intenso aumento da espessura e outras com intensa diminuição da espessura. Há alterações no contorno externo da MBG, do lado do podócito, com formação de elevações “montanhas” e depressões “vales”. E e F: na MBG há lamelações claras eletrólúcidas (*) na lâmina densa formando aspecto entrelaçado e corpos arredondados osmiofílicos, eletrondensos (seta branca). EN: endotélio, EU: espaço urinário, LC: luz capilar, MBG: membrana basal glomerular, MET: Microscopia Eletrônica de Transmissão, e P: podócito.

<https://doi.org/10.53924/nefropatv2.02>

Diagnósticos diferenciais

- **Síndrome de Frasier e Síndrome de Denys-Drash:** pode ter laminações na MBG semelhantes à Nefropatia do colágeno IV, e esclerose segmentar nos glomérulos. Resultam de variantes (mutações) no gene WT1 e não há variantes patogênicas nos genes do colágeno tipo IV. As cadeias $\alpha3\alpha4\alpha5$ do colágeno IV são normais. Apresentam alterações como genitália ambígua, tumor de Wilms, além de aparecer em idade menor, antes de 2 anos.
- **Síndrome de Pierson:** pode ter alteração na espessura da MBG, tanto aumento quanto diminuição irregulares, mas com proteinúria acentuada de início precoce, devido a variantes patogênicas no gene que codifica a laminina $\beta2$ (LAMB2). Frequentemente há exuberante proliferação de células epiteliais extracapilares e túbulos dilatados.
- **Síndrome Epstein e Fechtner:** são doenças autossômicas dominantes. Com frequência tem nefrite hereditária, surdez, macrotrombocitopenia (Epstein) ou catarata, pequenas inclusões azuis nos leucócitos (Fechtner), e podem ter alterações na MBG que lembram Nefropatia do colágeno IV, no entanto, tem expressão normal das cadeias $\alpha3\alpha4\alpha5$ do colágeno IV, tem variante patogênica na cadeia pesada de miosina não muscular IIA no MYH9.
- **Reparação da membrana basal:** lamelações segmentares na membrana basal glomerular podem ser encontradas em glomerulopatias com agressão endotelial, seja por inflamação direta ou por microangiopatia trombótica, no entanto, há as alterações específicas de cada entidade e expressão normal das cadeias $\alpha3\alpha4\alpha5$.

Referências

- ALPORT, A.C. Hereditary familial congenital haemorrhagic nephritis. **Br Med J**, v.1, n.3454, p.504-506, mar. 1927.
- BOECKHAUS, J.; HOEFELE, J.; RIEDHAMMER, K.M.; TONSHOFF, B.; EHREN, R.; PAPE, L. et al. GPN Study Group and EARLY PRO-TECT Alport Investigators. Precise variant interpretation, phenotype ascertainment, and genotype-phenotype correlation of children in the EARLY PRO-TECT Alport trial. **Clin Genet**, v.99, n.1, p.143-156, jan. 2021.
- COLVIN, R. B. *et al.* Diagnostic Pathology: Kidney Diseases. 4rd edition. Quebec: Elsevier, 2023. p. 414-427. ISBN: 978-0-443-10717-7. *E-book*.
- COSGROVE, D.; LIU, S. Collagen IV diseases: A focus on the glomerular basement membrane in Alport syndrome. **Matrix Biol**, p.57-58, jan. 2017. doi: 10.1016/j.matbio.2016.08.005.
- FOGO, A.B. Alport Syndrome/type IV Collagen Nephropathies, in Heptinstall's Pathology of the Kidney 8th edition. Wolters Kluwer, 2024. P. 903-921. ISBN:978-1-9751-6153-8.
- GIBSON, J.; FIELDHOUSE, R.; CHAN, M.M.Y.; SADEHGI-ALAVIJEH, O.; BURNETT, L.; IZZI, V. *et al.* Genomics England Research Consortium. Prevalence Estimates of Predicted Pathogenic COL4A3-COL4A5 Variants in a Population Sequencing Database and Their Implications for Alport Syndrome. **J Am Soc Nephrol**, v.32, n.9, p.2273-2290, set. 2021.
- GIBSON, J.T.; DE GOOYER, M.; HUANG, M.; SAVIGE, J. A Systematic Review of Pathogenic COL4A5 Variants and Proteinuria in Women and Girls With X-linked Alport Syndrome. **Kidney Int Rep**, v.7, n.11, p.2454-2461, ago. 2022.
- GROOPMAN, E.E.; MARASA, M.B.A.; CAMERON-CHRISTIE, S.; PETROVSKI, S.; S.; AGGARWAL, V.S.; MILO-RASOULY, H. *et al.* Diagnostic Utility of Exome Sequencing for Kidney Disease. **N Engl J Med**, v.380, n.2, p.142-151, jan.2019.
- HAAS, M. Thin glomerular basement membrane nephropathy: incidence in 3471 consecutive renal biopsies examined by electron microscopy. **Arch Pathol Lab Med**, v.130, n.5, p.699-706, mai.2006.
- HUDSON, B.G.; TRYGGVASON, K.; SUNDARAMOORTHY, M.; Neilson, E.G. Alport's syndrome, Goodpasture's syndrome, and type IV collagen. **N Engl J Med**, v.348, n.25, p. 2543-2556, jun. 2003.
- HUDSON, B.G. The molecular basis of Goodpasture and Alport syndromes: beacons for the discovery of the collagen IV family. **J Am Soc Nephrol**, v.15, n.10, p.2514-2527, out. 2004.
- ITO, S.; HATAYA, H.; IKEDA, M.; TAKATA, A.; KIKUCHI, H.; HATA, J. *et al.* Alport syndrome-like basement membrane changes in Frasier syndrome: an electron microscopy study. **Am J Kidney Dis**, v.41, n.5, p.1110-1115, mai. 2003.
- KASHTAN, C.E. Alport Syndrome: Achieving Early Diagnosis and Treatment. **Am J Kidney Dis**, v.77, n.2, p.272-279, fev. 2021.
- KASHTAN, C.E.; GROSS, O. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of Alport syndrome in children, adolescents, and young adults-an update for 2020. **Pediatr Nephrol**, v.36, n.3, p.711-719, jan. 2021.
- KASHTAN, C.E.; DING, J.; GAROSI, G.; HEIDET, L.; MASSELLA, L.; NAKANISHI, K. *et al.* Alport syndrome: a unified classification of genetic disorders of collagen IV alpha345: a position paper of the Alport Syndrome Classification Working Group. **Kidney Int**, v.93, n.5, p. 1045-1051, mai. 2018.
- KALLURI, R.; SHIELD, C.F.; TODD, P.; HUDSON, B.G.; NEILSON, E.G. Isoform switching of type IV collagen is developmentally arrested in X-linked Alport syndrome leading to increased susceptibility of renal basement membranes to endoproteolysis. **J Clin Invest**, v.99, n.10, p.2470-2478, mai. 1997.

MACHADO, J.R. ; LATERZA, V.L. ; MENDES, V. F, et al. The importance of electron microscopy and a study of type IV collagen alpha chains in the diagnosis of Thin Basement Membrane Glomerulopathy and Alport Syndrome. In: A. Méndez-Vilas. (Org.) Current Microscopy Contributions to Advances in Science and Technology. 1ed.; v. 1, p. 386-393, 2012.

QAZI, R.A.; BASTANI, B. Co-existence of thin basement membrane nephropathy with other glomerular pathologies; a single center experience. **J Nephropathol**, v.4, n.1, p.43-47, abr. 2015.

SAVIGE, J.; STOREY, H.; WATSON E.; HERTZ, J.M.; DELTAS, C.; RENIERI, A. *et al.* Consensus statement on standards and guidelines for the molecular diagnostics of Alport syndrome: refining the ACMG criteria. **Eur J Hum Genet**, v.29, n.8, p.1186-1197, ago. 2021.

SAVIGE, J.; LIPSKA-ZIETKIEWICZ, B.S.; WATSON, E.; HERT, J.M.; DELTAS, C.; RENIERI, A. *et al.* Correction: Guidelines for Genetic Testing and Management of Alport Syndrome. **Clin J Am Soc Nephrol**, v.17, n.1, p.143-154, jan. 2022. Epub 2021 Dec 20. Erratum in: **Clin J Am Soc Nephrol**, v.18, n.4, p.510, abr. 2023.

TERVAERT, T.W.; MOOYAART, A.L.; AMANN, K.; COHEN, H.T.; DRACHENBERG, C.B.; FERRARIO, F. *et al.* Renal Pathology Society. Pathologic classification of diabetic nephropathy. **J Am Soc Nephrol**, v.21, .4, p.556-563, feb.2010.

TIEBOSCH, A.T.; FREDERIK, P.M.; VAN BREDA VRIESMAN, P.J.; MOOY, J.M.; VAN RIE, H.; VAN DE WIEL, T.W. *et al.* Thin-basement-membrane nephropathy in adults with persistent hematuria. **N Engl J Med**, v.320, n.1, p.14-18, jan. 1989.

VANACORE, R. ; HAM, A.J. ; VOEHLER, M. ; SANDERS, C.R. ; CONRADS, T.P. ; VEENSTRA, T.D. *et al.* A sulfilimine bond identified in collagen IV. **Science**, v.325, n.5945, p.1230-1234, set.2009.

VISCHINI, G.; KAPP, M.E.; WHEELER, F.C.; HOPP, L.; FOGO, A.B. A unique evolution of the kidney phenotype in a patient with autosomal recessive Alport syndrome. **Hum Pathol**, v.81, n.1, p.229-234, nov. 2018.

CAPÍTULO 03

Nefropatia Membranosa

Luciana Botta Ribeiro

Bruna Cunha Zaidan

Definição

- A Nefropatia Membranosa (NM) é uma glomerulopatia caracterizada por depósitos de imunocomplexos na região subepitelial glomerular, que causam alterações morfológicas na membrana basal, lesão nos podócitos, disfunção da barreira de filtração glomerular e, conseqüentemente, proteinúria.

Classificação

- **Primária:** quando não há associação com nenhuma causa sistêmica.
- **Secundária:** doença causada por condição sistêmica, como doenças autoimunes, infecções, neoplasias ou uso de medicamentos.
- **Molecular baseada em antígenos:** classificação que tem sido proposta recentemente, tanto para NM primária quanto para a secundária, após a descoberta de vários novos antígenos associados à NM, os quais têm associação com etiologias, subclasses de IgG e prognósticos diferentes.

Epidemiologia

- Ocorre em pessoas em todas as localizações do planeta e de todas as etnias.
- Principal causa de síndrome nefrótica em adultos caucasianos.
- A idade média ao diagnóstico é de 50 a 60 anos, porém pode ocorrer em qualquer idade.
- É incomum em crianças, correspondendo ao diagnóstico na biópsia renal em menos de 5% dos casos.
- O sexo masculino é mais frequentemente afetado, com proporção de 2:1.
- É a causa de cerca de 30% dos casos de síndrome nefrótica em adultos.
- A NM é primária em aproximadamente 80% dos casos, nos 20% restantes, a doença é secundária a uma causa sistêmica.

Etiopatogênese

- A deposição de imunocomplexos constituídos por anticorpos, antígenos e, frequentemente, componentes do sistema complemento na porção externa da membrana

basal glomerular, abaixo do epitélio visceral/podócito, denominada região subepitelial, é o ponto comum em todas as formas de NM.

- O desenvolvimento de anticorpos contra antígenos expressos no glomérulo ou exógenos é tido como o evento inicial na etiopatogênese da NM, com posterior formação de imunocomplexos *in situ*.
- Na NM primária, os anticorpos, com maior frequência, são direcionados a antígenos presentes normalmente nos podócitos, tais como o Receptor 1 de fosfolipase A2 (PLA2R1) e a Trombospondina tipo 1 com domínio contendo 7A (THSD7A).
- O PLA2R1, uma glicoproteína transmembrana normalmente expressa nos podócitos, é o alvo mais frequente dos autoanticorpos, sendo responsável por cerca de 70% dos casos de NM primária. A maioria dos casos associados ao PLA2R1 é primária. A minoria dos pacientes tem condições sistêmicas, porém é possível que a associação seja incidental. A subclasse predominante é da IgG4.
- A THSD7A está associada a cerca de 1% a 5% do total de NM primária e pode também ser secundária a neoplasias malignas. Algumas neoplasias podem superexpressar antígenos e desencadear o surgimento da resposta imune.
- Na NM secundária, os mecanismos ainda não estão totalmente esclarecidos, porém acredita-se que os anticorpos se liguem a neoantígenos ou a antígenos plantados. Os antígenos plantados são moléculas que não são expressas no glomérulo e que se depositam no espaço subepitelial devido às suas propriedades físicas ou químicas.
- **São possíveis causas de NM secundária:**
 - Doenças autoimunes: Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), doença mista do tecido conjuntivo, síndrome de Sjögren, sarcoidose e doença relacionada a imunoglobulina G4.
 - Infecções: sífilis, hepatites B ou C, vírus Epstein-Barr (EBV) e vírus da imunodeficiência humana (HIV).
 - Medicamentos: anti-inflamatório não esteroide (AINE), penicilamina, ouro, lítio, captopril, entre outros.
 - Neoplasias malignas: carcinoma, linfoma, leucemia e melanoma.
 - Transplante de células-tronco hematopoiéticas.
 - Ingestão de leite de vaca em crianças.
- A hipótese de deposição de imunocomplexos (anticorpo já ligado ao antígeno) circulantes no espaço subepitelial nunca foi confirmada na patogênese da NM até o presente momento.
- Fatores genéticos e ambientais diversos estão associados com a NM e podem contribuir para a perda de tolerância aos autoantígenos.
- Alelos de risco no *locus* do antígeno leucocitário humano (HLA) de classe II já foram identificados: o DQA1*0501 em pessoas com ancestralidade europeia, o DRB1*1501 em pessoas com ancestralidade asiática e o DRB1*0301 independentemente da ancestralidade.

- Polimorfismos de nucleotídeo único no gene do PLA2R1 estão associados a NM induzida por anticorpo anti-PLA2R1, independentemente da etnia.
- No transplante renal, variantes de alto risco nos genes do PLA2R1 e HLA-D no doador está associada a recorrência da NM no enxerto.
- Outras variantes de risco para a NM estão nos genes do fator nuclear κ B1 (NF- κ B1) e do fator 4 regulador de interferon (IRF4), dois reguladores da inflamação.
- Os linfócitos T desempenham importante papel nos fenômenos de autoimunidade e pacientes com NM têm alterações nas subpopulações de células T, tais como aumento de linfócitos T auxiliares 17 e diminuição de linfócitos T reguladores.
- Fatores ambientais já foram associados ao desenvolvimento da NM. Estudos da população chinesa identificaram correlação positiva entre a incidência de NM e o nível de poluição do ar. A hipótese dos pesquisadores é de que o material particulado fino no ar (PM2.5) pode causar inflamação no pulmão, onde o PLA2R1 também é expresso e, dessa forma, expor os epítomos do PLA2R1.
- A aloimunidade ocorre em casos raros de NM congênita devido a transferência placentária de anticorpos maternos contra a endopeptidase neutra (NEP) expressa no glomérulo fetal em mães portadoras de mutação homozigótica da NEP.
- A NM *de novo* no enxerto também pode ser por mecanismo de aloimunidade e tem associação com rejeição mediada por anticorpos.
- O podócito é a célula mais lesada na NM de qualquer causa. A lesão podocitária é mediada pela ligação de anticorpos em sua superfície celular, formação dos depósitos imunes e ativação do sistema complemento.
- Os depósitos imunes podem ser eliminados do glomérulo com o tempo. O mecanismo pelo qual se dá a eliminação dos imunocomplexos não está esclarecido, porém estudos experimentais mostram que eles podem ser transportados através dos podócitos do espaço subepitelial para a urina.
- **Outros potenciais antígenos-alvo recentemente descritos:**
 - Fator de crescimento epidérmico-símile 1 neural (NELL1): está associado a NM primária ou secundária a neoplasias, suplementação com ácido lipoico, dentre outras. Parte dos casos pode ter depósitos com padrão de distribuição segmentar. A subclasse predominante é da IgG1.
 - Exostosina 1 (EXT1) e exostosina 2 (EXT2): tem relação com doenças autoimunes sistêmicas. Está presente nos depósitos imunes glomerulares em cerca de 30 a 35% dos casos de NM secundária ao Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) – Nefrite lúpica classe V. A positividade para EXT1 e EXT2 está associada a um melhor prognóstico que os casos de Nefrite lúpica classe V negativos. Ainda não foram identificados autoanticorpos contra esses antígenos no soro dos pacientes, o que pode indicar que não sejam verdadeiro alvo dos anticorpos. A subclasse predominante é da IgG1.

- Molécula 1 de adesão celular neuronal (NCAM1): associada a NM secundária ao LES, totalizando cerca 6% dos casos nessa população. Não foi identificado padrão consistente de subclasses de IgG.
- Semaforina 3B (Sema 3B): a maior parte dos casos ocorre na população pediátrica e, em menor proporção, em adultos jovens. É responsável por cerca de 15% da NM total em crianças e por quase metade dos casos de NM em crianças menores de dois anos. A subclasse que predomina é da IgG1 e pode haver também depósitos granulares de IgG na membrana basal tubular.
- Protocaderina 7 (PCDH7): predomina em pacientes idosos, com idade média de 61 anos. O sistema complemento parece ter ativação mínima ou ausente. As subclasses que predominam são da IgG1 ou IgG4.
- Fator neurotrófico derivado de neurônio (NDNF): embora poucos casos tenham sido avaliados até o momento, esse antígeno foi identificado em todas as biópsias examinadas de pacientes com NM secundária a sífilis.
- Contactina-1: possível autoantígeno na NM associada a Polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica.
- Netrina G1 (NTNG1): glicoproteína de membrana expressa normalmente nos glomérulos. Até o momento, poucos casos foram descritos de NM associada a esse antígeno, todos eles de NM primária.
- Protocaderina FAT1 (FAT1): tem relação com NM que se desenvolve após o transplante de células-tronco hematopoiéticas. A subclasse predominante é da IgG4.
- Pró-proteína convertase subtilisina/quexina tipo 6 (PCSK6): possivelmente associada a NM secundária ao uso prolongado de anti-inflamatório não hormonal.

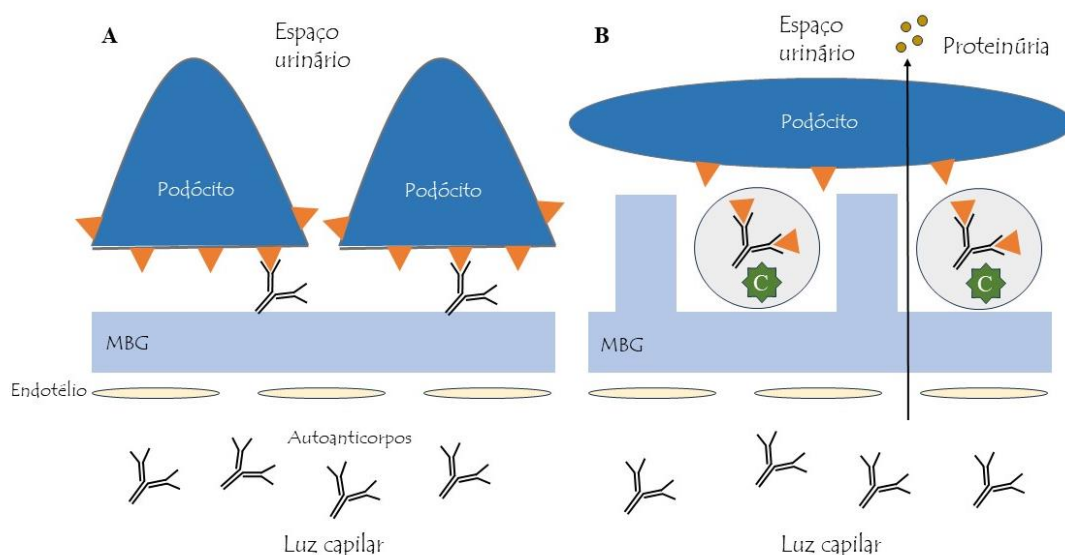


Figura 1: Esquema da etiopatogênese da Nefropatia membranosa (NM). (A) inicialmente, há a circulação de autoanticorpos no sangue e ligação a antígenos na região subepitelial glomerular. Neste esquema, o autoantígeno localiza-se na membrana plasmática dos podócitos, que é o mecanismo de lesão mais frequente da NM. (B): posteriormente, há formação de depósitos imunológicos na região subepitelial e ativação do sistema complemento. Os podócitos são lesados, ocorre o apagamento dos pedicelos podocitários e proteinúria. A membrana basal glomerular (MBG) sofre remodelamento, depositando-se entre os depósitos.

Clínica

- A síndrome nefrótica, com proteinúria de 24 horas elevada ($\geq 3,5\text{g}$), edema e hipoalbuminemia, é a apresentação clínica mais frequente.
- Pode haver complicações da síndrome nefrótica: eventos tromboembólicos (sendo a NM a mais prevalente com essa complicação), dislipidemia e infecções.
- Os demais pacientes têm proteinúria não nefrótica ($< 3,5\text{g}/24\text{h}$).
- A minoria dos pacientes tem também hematúria microscópica, hipertensão arterial sistêmica e/ou alteração da função renal.
- Os níveis séricos de C3, C4 e CH50 são normais.
- Os autoanticorpos podem ser identificados e quantificados no sangue permitindo o diagnóstico, avaliação de atividade da doença e prognóstico, além de monitoramento da resposta ao tratamento.
- Autoanticorpos séricos anti-PLA2R1 são considerados específicos e quando presentes, em casos selecionados, o diagnóstico de NM pode ser realizado sem a necessidade de biópsia renal. Além disso, os níveis séricos de PLA2R1 podem ser utilizados na monitorização da resposta terapêutica e avaliação de recidiva em rim nativo e transplantado.
- A biópsia renal é o método de referência para o diagnóstico da NM.

Prognóstico

- A NM não tratada pode ter remissão espontânea completa em 1/3 dos casos, 1/3 tem remissão parcial, permanecendo com proteinúria, 1/3 evoluem para doença renal crônica.
- Dos pacientes que persistem com síndrome nefrótica, 40-50% desenvolvem falência renal em 10 anos.
- Pode recidivar no enxerto renal em 10% a 40% dos pacientes.
- Critérios clínicos associados a maior risco de perda progressiva da função renal: creatinina sérica superior a 1,5mg/dl, diminuição da taxa de filtração glomerular maior que 20% em menos de 24 meses, proteinúria superior a 4g/dia por mais de 6 meses, diminuição da proteinúria inferior a 50% em 6 meses e nível sérico de anticorpo anti-PLA2R1 superior a 150RU/ml.
- Na biópsia renal, são características associadas a um pior prognóstico: presença de fibrose intersticial e atrofia tubular, glomeruloesclerose segmentar e/ou global.

Morfologia

A. Microscopia de Luz (ML)

- A lesão característica da NM está no compartimento glomerular, que tipicamente é global e difusa.
- Os glomérulos adquirem aspecto armado, com espessamento da parede dos capilares por depósitos na região subepitelial glomerular, que são visíveis na coloração de TM como material fucsínofílico (cor vermelha) finamente granular na porção externa da membrana basal.
- A morfologia membrana basal glomerular (MBG) é melhor avaliada na coloração de PAMS e seu aspecto na NM é variável conforme a evolução da doença. Inicialmente, a MBG é normal ou tem alterações muito discretas, com pequenas depressões visíveis em seus cortes tangenciais. Posteriormente, surgem pequenas projeções perpendiculares à MBG original voltadas para o espaço urinário, que são denominadas espículas. Nos cortes tangenciais, a MBG adquire aspecto vacuolado, em “favo de mel”. Na fase mais tardia, a MBG é difusamente espessada e tem aspecto vacuolado difuso, lembrando elos de corrente (Figuras 2A-F e Figuras 3A-F).
- Glomeruloesclerose segmentar ou global pode ocorrer.
- Nos túbulos, são visíveis gotículas de reabsorção de proteína.
- No interstício, pode haver macrófagos com citoplasma espumoso.
- Fibrose intersticial e atrofia tubular podem se desenvolver com a evolução da doença.
- A presença de crescentes sugere sobreposição com outra entidade (glomerulonefrite associada a ANCA, doença anti-membrana basal glomerular ou nefrite lúpica).

B. Imunofluorescência (IF) direta

- Imunomarcção de padrão finamente granular nas alças capilares glomerulares para IgG como imunoglobulina isolada ou predominante, acompanhado das cadeias leves *Kappa* e *Lambda*.
- As subclasses de IgG (IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4) podem ser avaliadas e o predomínio das subclasses varia conforme a etiologia.
 - A IgG4 é a classe que predomina nos casos de NM primária.
 - A IgG1 e a IgG3 predominam nos casos secundários ao LES e neoplasias.
- A fração do complemento C3 geralmente está presente nos depósitos com menor intensidade.
- Os depósitos tipicamente têm distribuição global e difusa.
- O envolvimento segmentar é incomum e pode estar associado a etiologia secundária.
- Raros casos podem ter restrição a uma cadeia leve e de subclasse de IgG. Em parte desses pacientes, há doença linfoproliferativa subjacente.
- Características que podem estar associadas a NM secundária ao LES (Nefrite lúpica classe V): presença de depósitos extraglomerulares, marcação *full-house* (presença

simultânea de IgA, IgG, IgM, C1q e C3), C1q com intensidade moderada ou acentuada ($\geq 2+$) e fenômeno de FAN (fator antinuclear) tecidual.

C. Imuno-histoquímica (IHQ)

- O antígeno-alvo pode ser identificado na biópsia renal por imuno-histoquímica com anticorpos conjugados com fluorocromo ou enzima.
- O padrão de imunomarcção do antígeno implicado é o mesmo da IgG, granular na região subepitelial das alças capilares.
- A interpretação da pesquisa de antígenos que são normalmente expressos no glomérulo, como o PLA2R1 (Figuras 5A-F) e a THSD7A, deve distinguir a distribuição normal do antígeno daquela associada aos depósitos.
- A detecção do PLA2R1 nos depósitos glomerulares no material de biópsia renal é mais sensível que a pesquisa de anticorpos anti-PLA2R1 no soro. A positividade do PLA2R1 na biópsia associada a anticorpos não detectáveis no soro pode ocorrer devido a remissão imunológica do paciente, espontânea ou após tratamento, ou na fase inicial da doença durante o período em que a produção dos anticorpos é inferior à capacidade de ligação aos antígenos no rim.

D. Microscopia Eletrônica de Transmissão (MET)

- Depósitos amorfos e elétron-densos na região subepitelial (Figuras 6A-F)
- Apagamento dos pedicelos podocitários.
- O aspecto da MBG é variável nos diferentes estádios da doença.
- São definidos quatro estádios da NM na classificação de Ehrenreich e Churg:
 - Estádio I: há depósitos subepiteliais, geralmente esparsos, e MBG normal.
 - Estádio II: há depósitos subepiteliais e interposição de membrana basal entre os depósitos (espículas).
 - Estádio III: há depósitos subepiteliais/intramembranosos com membrana basal entre e sobre os depósitos (elos de corrente).
 - Estádio IV: há áreas elétron-lúcidas provavelmente por reabsorção dos depósitos
- A presença de depósitos imunes subendoteliais e inclusões túbulo-reticulares na célula endotelial pode estar associada a NM secundária ao LES (Figuras 7A-B).

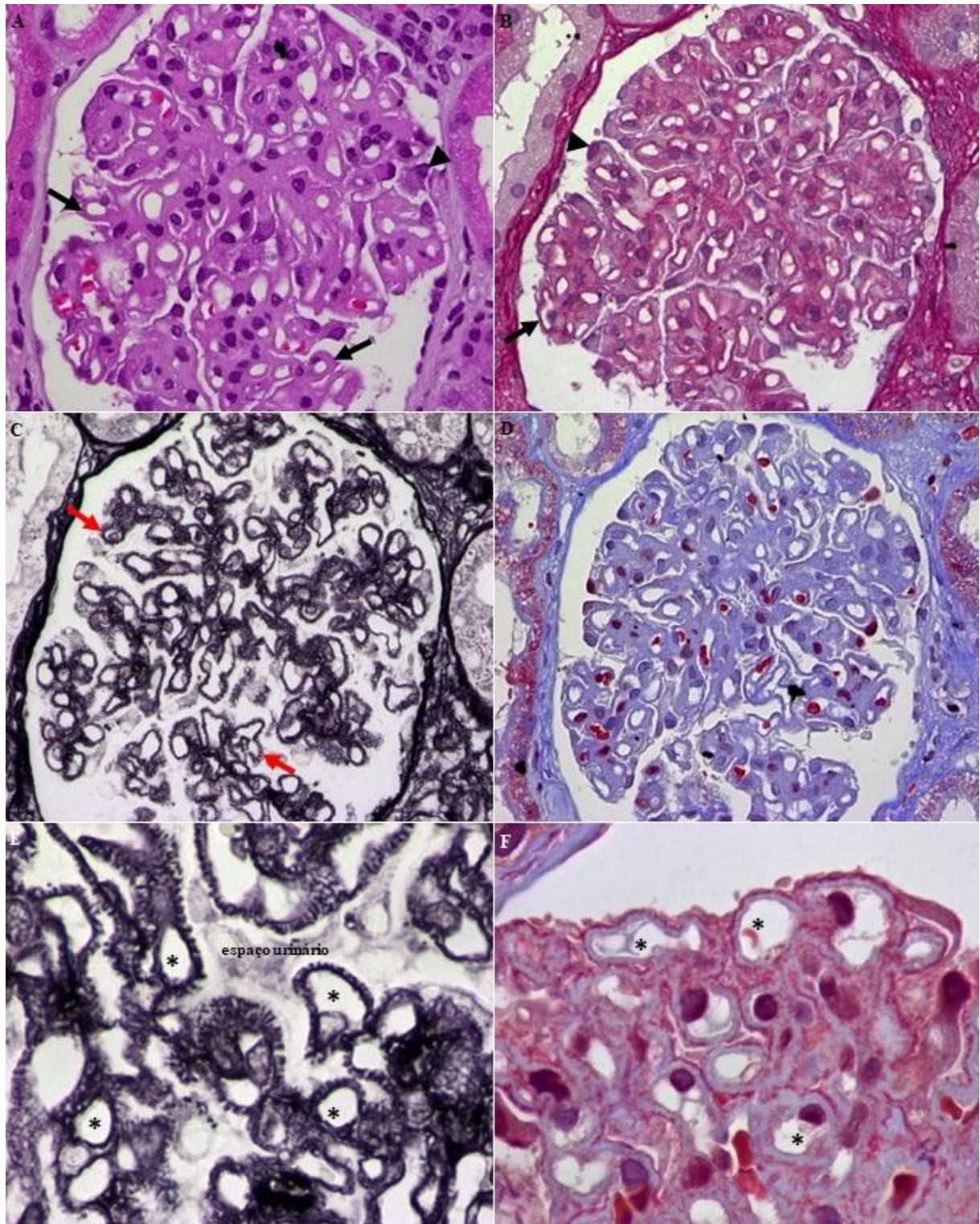


Figura 2: Alterações da nefropatia membranosa sob a ML. prancha ML1. (A) (HE, 40x); (B) (PS, 40x); (C) (PAMS, 40x) e (D) (TM, 40x). Glomérulo com as alterações morfológicas características da doença. As alças capilares estão abertas, de aspecto armado e com a parede capilar espessada globalmente (setas pretas). Os podócitos estão hipertróficos (cabeças de seta). (C) No maior aumento na coloração de PAMS, a membrana basal tem irregularidades do tipo espículas na face subepitelial (setas vermelhas). (E) A membrana basal glomerular tem espículas na porção externa (voltada para o espaço urinário). Os asteriscos identificam a luz dos capilares (PAMS, 100x). (F) Há depósitos fucsínófilos (vermelhos), finamente granulares, na porção externa da membrana basal (em azul). Os núcleos voltados para a luz capilar pertencem às células endoteliais e estão normais (TM, 100x). HE: Hematoxilina-Eosina. PAMS: Prata Metenamina. PS: Picrosírius. TM: Tricrômico de Masson.

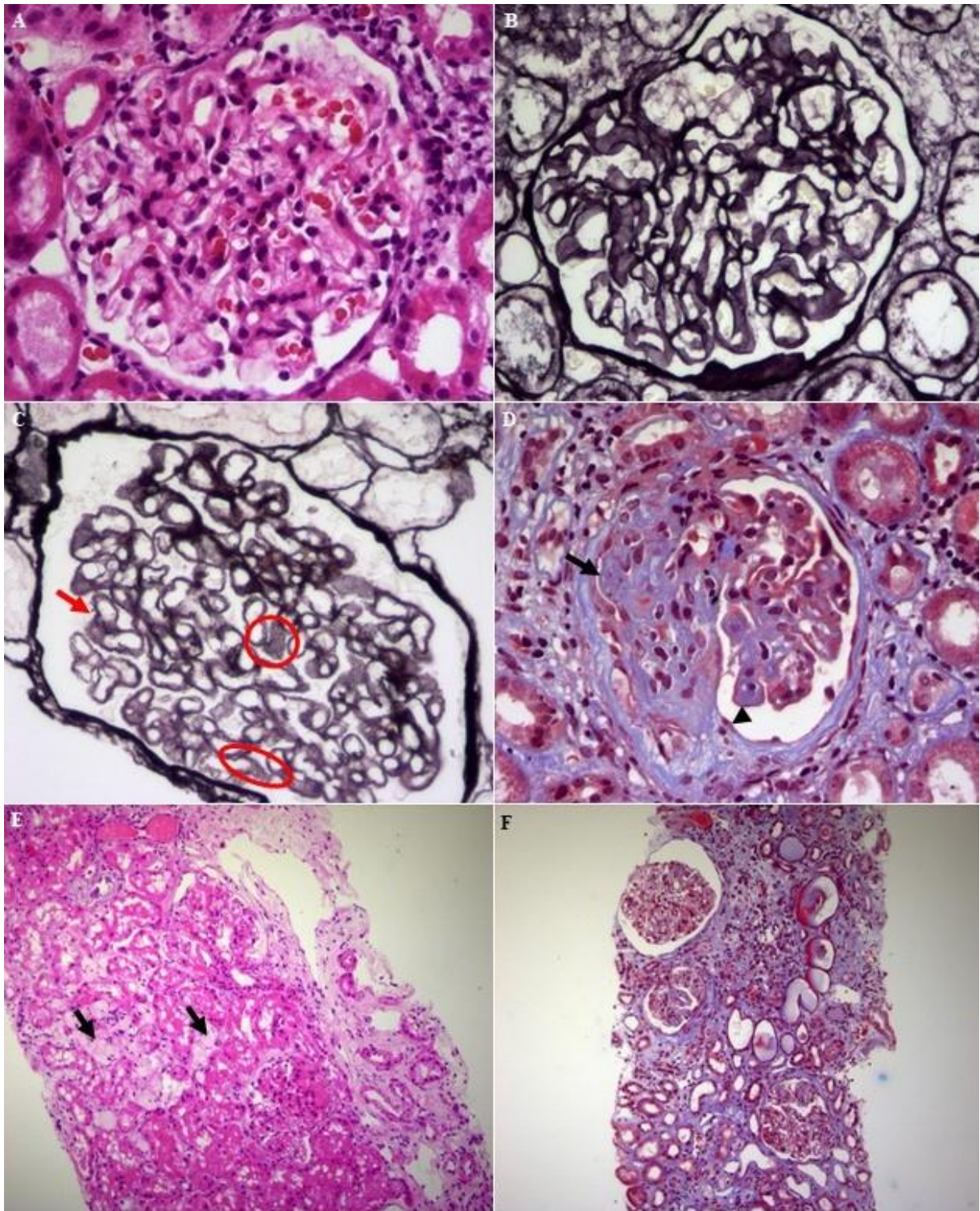


Figura 3: Biópsia renal com amostra emblocada em parafina para análise sob microscopia de luz comum destacando as alterações morfológicas encontradas na nefropatia membranosa. (A) Glomérulo com aspecto morfológico preservado em fase inicial da nefropatia membranosa sob a ML (HE, 40x). (B) A membrana basal está normal sob a coloração de PAMS. Nesta fase, os depósitos podem ser identificados pela imunofluorescência e microscopia eletrônica, sendo fundamentais para o diagnóstico (PAMS, 40x). (C) Glomérulo com alterações da nefropatia membranosa em fase mais avançada sob a ML (PAMS, 40x). A membrana basal está globalmente espessada, com aspecto vacuolado. Há aspecto de "elo de corrente" nos cortes transversais (seta vermelha) e aspecto de "favo de mel" nos cortes tangenciais (círculos). (D) Neste glomérulo, há esclerose segmentar (seta) e sinúquia do tufo capilar à cápsula de Bowman (cabeça de seta) (TM, 40x). (E) Alterações da nefropatia membranosa no compartimento túbulo-intersticial com macrófagos com citoplasma espumoso no interstício (setas pretas) (HE, 10x). (F) Expansão do interstício por fibrose intersticial e atrofia dos túbulos (TM, 10x). HE: Hematoxilina-Eosina. PAMS: Prata Metenamina. TM: Tricrômico de Masson.

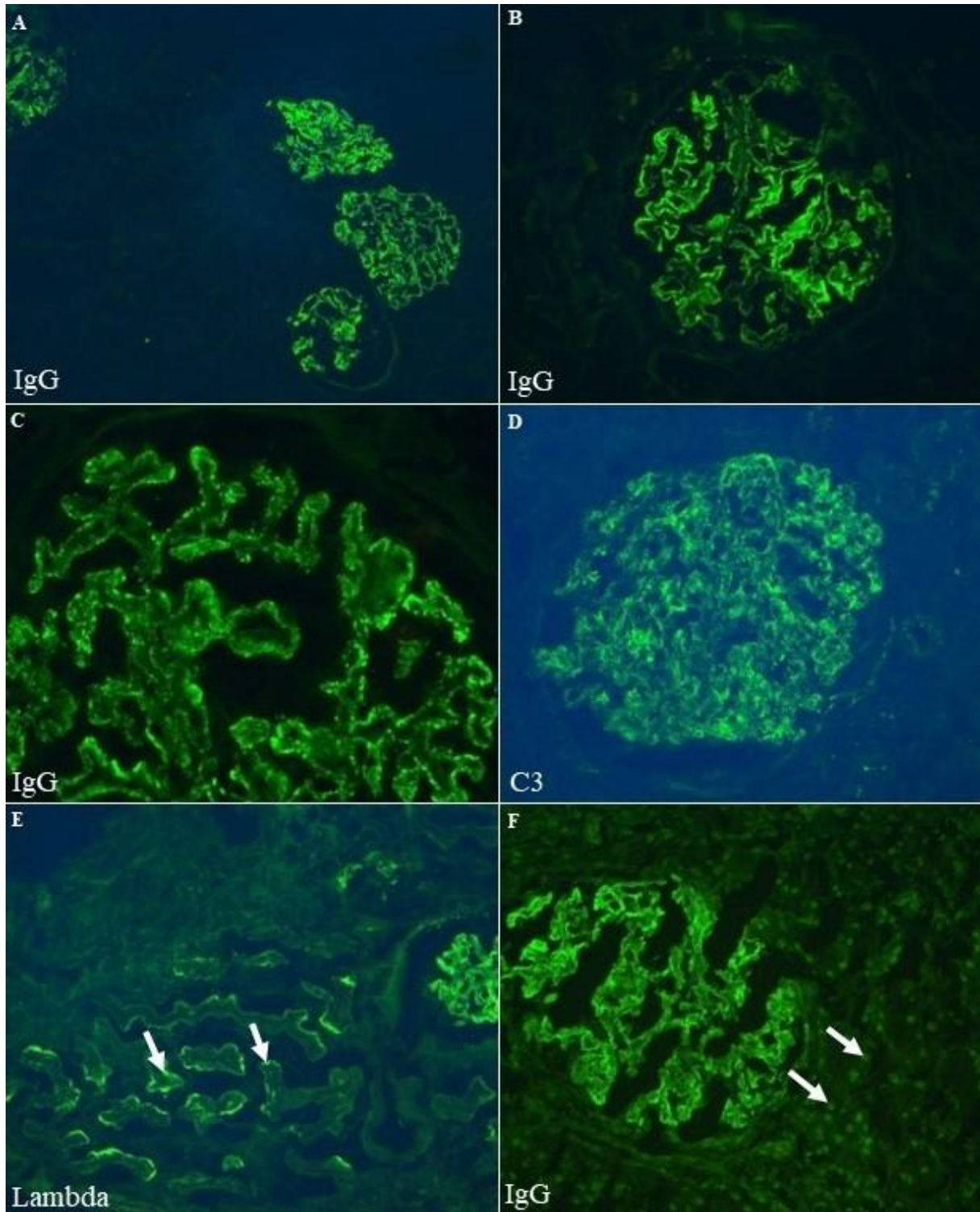


Figura 4: Alterações da nefropatia membranosa sob a IF. (A) (anti-IgG, 10x); (B) (anti-IgG, 20x) e (C) (anti-IgG, 40x). A imunomarcção para IgG tipicamente é global e difusa nos glomérulos, com padrão finamente granular nas alças capilares. (D) Além do IgG pode haver deposição da fração do complemento C3 com o mesmo padrão de distribuição (anti-C3, 20x). Nas letras (E) e (F) são alterações da nefropatia membranosa (NM) secundária ao Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES). (E) Há depósitos na membrana basal tubular (seta), além dos depósitos glomerulares (anti-Lambda, 20x). (F) Há imunomarcção nuclear para IgG nos núcleos das células tubulares (setas), denominado fenômeno de FAN tecidual (anti-IgG, 20x). IF: Imunofluorescência.

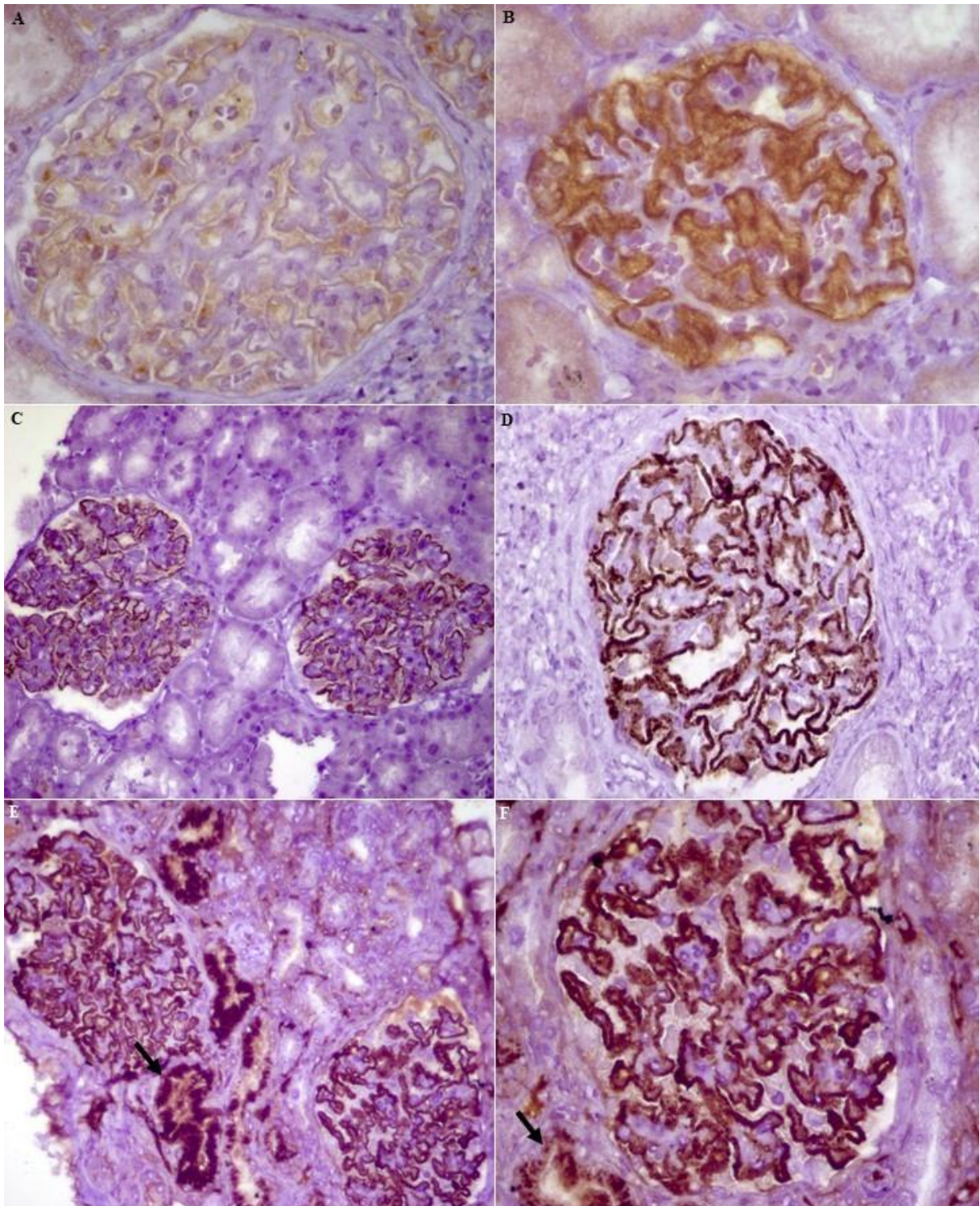


Figura 5: Marcação de PLA2R1 em podócitos normais e em casos de nefropatia não associadas ao PLA2R1. (A) (anti-PLA2R1, 40x) e (B) (anti-PLA2R1, 40x). Há imunomarcagem (coloração acastanha) distribuída no citoplasma dos podócitos, homogênea e com intensidade variável, de discreta (A) a intensa (B). Não se distingue a granularidade típica dos depósitos imunes na região subepitelial. (C) (anti-PLA2R1, 20x) e (D) (anti-PLA2R1, 40x). Há imunomarcagem (coloração acastanhada) granular na região subepitelial glomerular, global e difusamente. Esse é o mesmo padrão de deposição da IgG e da fração do complemento C3 (vide Figura 4), indicando que o PLA2R1 está presente nos depósitos imunes. (E) (anti-IgG4, 20x) e (F) (anti-IgG4, 40x). Há imunomarcagem de IgG4 (coloração acastanhada) granular na região subepitelial glomerular, de forte intensidade, global e difusamente em caso de nefropatia membranosa associada ao PLA2R1. Há também marcação no citoplasma das células tubulares (setas) devido à reabsorção tubular da imunoglobulina perdida no ultrafiltrado.

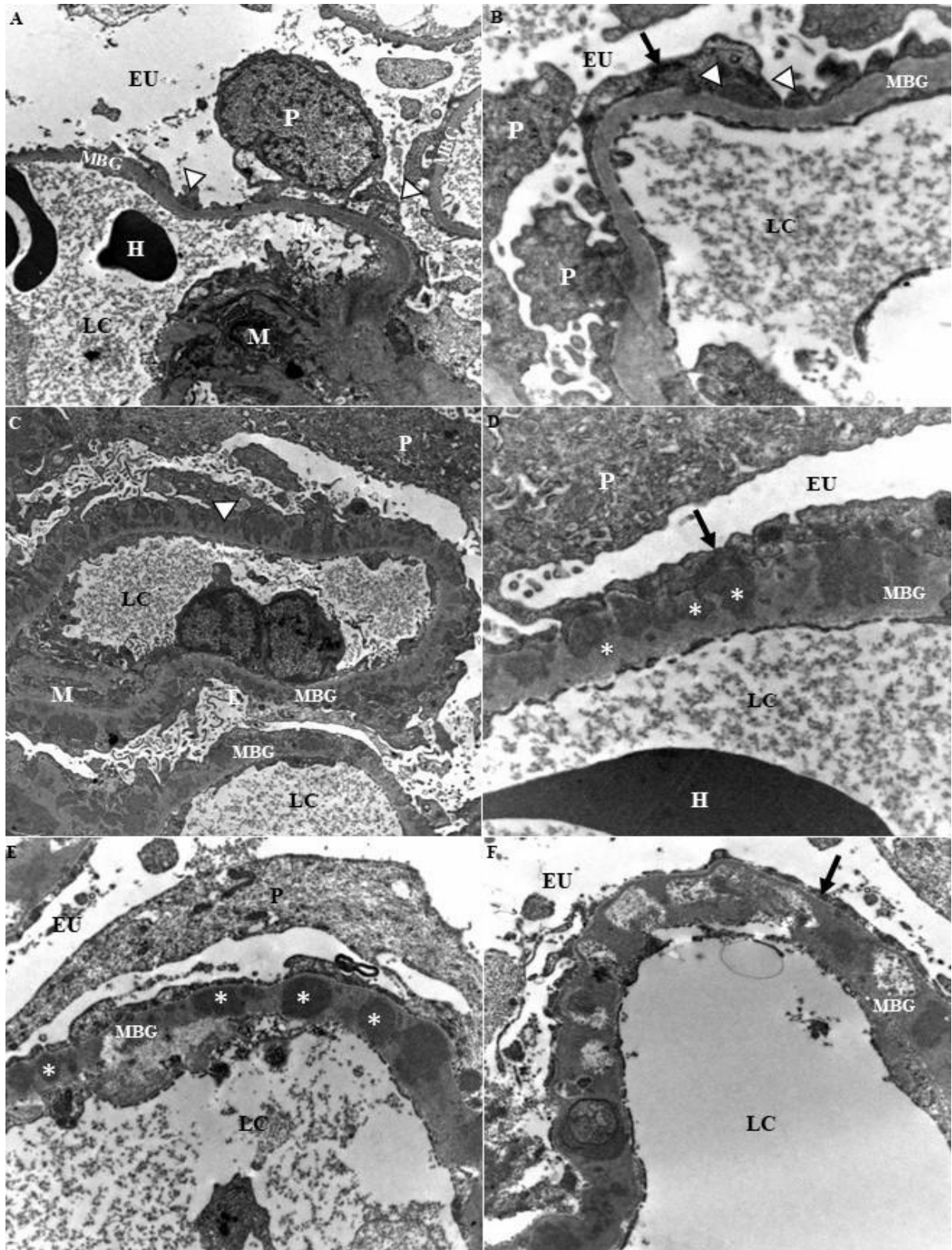


Figura 6: Alterações da nefropatia membranosa sob a MET. (A) (4.400x) e (B) (12.000x) Os depósitos (cabeça de seta) localizam-se na região subepitelial e causam apagamento dos pedicelos podocitários (setas pretas). No estágio I, fase inicial da doença, há depósitos amorfos elétron-densos subepiteliais esparsos e a MBG é normal. (C) (3.000x) e (D) (12.000x) No estágio II, há maior quantidade de depósitos e formação de espículas na MBG (asteriscos). (E) No estágio III, a MBG recobre totalmente os depósitos (asteriscos) (7.000x). (F) No estágio IV, os depósitos tornam-se elétron-lúcidos provavelmente devido a reabsorção (7.000x). E: endotélio. EU: espaço urinário. LC: luz capilar. M: mesângio. MBG: membrana basal glomerular. MET: Microscopia Eletrônica de Transmissão. P: podócito

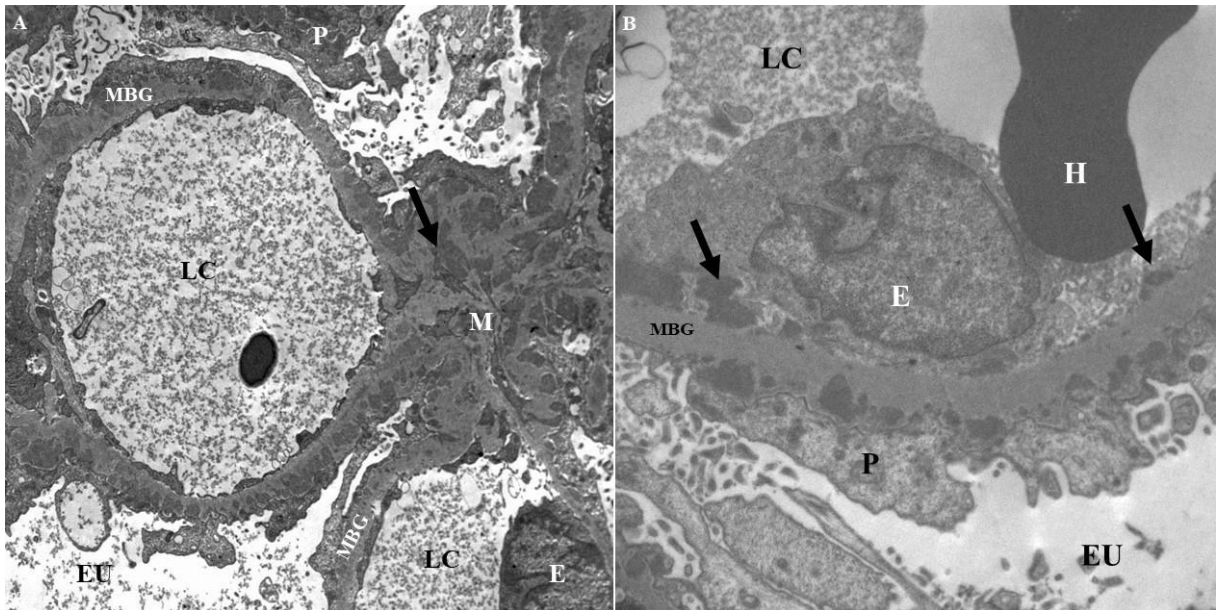


Figura 7: Alterações da nefropatia membranosa (NM) secundária ao Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) sob a MET. (A) Há depósitos elétron-densos proeminentes no mesângio além dos depósitos subepiteliais (3.000x). (B) Há depósitos também na região subendotelial (seta preta) (7.000x). E: endotélio. EU: espaço urinário. H: hemácia. LC: luz capilar. M: mesângio. MBG: membrana basal glomerular. MET: Microscopia Eletrônica de Transmissão. P: podócito.

Diagnósticos diferenciais

- **Glomerulonefrite de padrão membranoproliferativo mediada por imunocomplexos:** pode ter alterações na membrana basal glomerular semelhantes às da NM sob a ML e depósitos imunes na alça capilar sob a IF. Diferencia-se da NM por ter depósitos subendoteliais, duplicação da membrana basal, hiperplasia mesangial e endocapilar.
- **Deficiência de lecitina – colesterol aciltransferase:** pode ter alterações na membrana basal glomerular semelhantes às da NM sob a ML. Os depósitos são de natureza lipídica, por isso tem aspectos distintos sob a IF e a MET.

Referências

- BECK, L. H.; BONEGIO, R. G.B.; LAMBEAU, G.; BECK, D. M.; POWELL, D. W.; CUMMINS, T. D.; KLEIN, J. B.; SALANT, D. J. M-Type Phospholipase A2 Receptor as Target Antigen in Idiopathic Membranous Nephropathy. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 361, n. 1, p. 11-21, 2 jul. 2009. Massachusetts Medical Society.
- CAZA, T. N.; HASSEN, S. I.; KUPERMAN, M.; SHARMA, S. G.; DVANAJSKAK, Z.; ARTHUR, J.; EDMONDSON, R.; STOREY, A.; HERZOG, C.; KENAN, D. J. Neural cell adhesion molecule 1 is a novel autoantigen in membranous lupus nephritis. **Kidney International**, [S.L.], v. 100, n. 1, p. 171-181, jul. 2021. Elsevier BV.
- COLVIN, R. B. *et al.* **Diagnostic Pathology: Kidney Diseases**. 3rd edition. Quebec: Elsevier, 2019. p. 405-409. ISBN: 978-0-323-66108-9. *E-book*.
- DANTAS, M.; SILVA, L. B. B.; PONTES, B. T. M.; REIS, M. A. dos.; LIMA, P. S. N. de.; MOYSÉS NETO, M. Nefropatia membranosa. **Brazilian Journal Of Nephrology**, [S.L.], p. 1-15, 31 jul. 2023. FapUNIFESP (SciELO).
- DEBIEC, H.; RONCO, P. Immunopathogenesis of membranous nephropathy: an update. **Seminars In Immunopathology**, [S.L.], v. 36, n. 4, p. 381-397, 9 abr. 2014. Springer Science and Business Media LLC.
- HOXHA, E.; KNEIBLER, U.; STEGE, G.; ZAHNER, G.; THIELE, I.; PANZER, U.; HARENDZA, S.; HELMCHEN, U. M.; STAHL, R. A.K. Enhanced expression of the M-type phospholipase A2 receptor in glomeruli correlates with serum receptor antibodies in primary membranous nephropathy. **Kidney International**, [S.L.], v. 82, n. 7, p. 797-804, out. 2012. Elsevier BV.
- HOXHA, E.; REINHARD, L.; STAHL, R. A. K. Membranous nephropathy: new pathogenic mechanisms and their clinical implications. **Nature Reviews Nephrology**, [S.L.], v. 18, n. 7, p. 466-478, 28 abr. 2022. Springer Science and Business Media LLC.
- KUDOSE, S.; SANTORIELLO, D.; BOMBACK, A. S.; STOKES, M. B.; D'AGATI, V. D.; MARKOWITZ, G. S. Sensitivity and Specificity of Pathologic Findings to Diagnose Lupus Nephritis. **Clinical Journal Of The American Society Of Nephrology**, [S.L.], v. 14, n. 11, p. 1605-1615, 25 out. 2019. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).
- REINHARD, L.; MACHALITZA, M.; WIECH, T.; GRÖNE, H.J.; LASSÉ, M.; RINSCHEN, M. M.; FERRU, N.; BRÄSEN, J. H.; DRÖMANN, F.; ROB, P. M. Netrin G1 Is a Novel Target Antigen in Primary Membranous Nephropathy. **Journal Of The American Society Of Nephrology**, [S.L.], v. 33, n. 10, p. 1823-1831, out. 2022. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).
- ROCHA, A. B.; LARSEN, C. P. Membranous Glomerulopathy With Light Chain–Restricted Deposits: a clinicopathological analysis of 28 cases. **Kidney International Reports**, [S.L.], v. 2, n. 6, p. 1141-1148, nov. 2017. Elsevier BV.
- RONCO, P.; BECK, L.; DEBIEC, H.; FERVENZA, F. C.; HOU, F. F.; JHA, V.; SETHI, S.; TONG, A.; VIVARELLI, M.; WETZELS, J. Membranous nephropathy. **Nature Reviews Disease Primers**, [S.L.], v. 7, n. 1, p. 69-69, 30 set. 2021. Springer Science and Business Media LLC.
- RONCO, P.; DEBIEC, H. Membranous nephropathy: current understanding of various causes in light of new target antigens. **Current Opinion In Nephrology & Hypertension**, [S.L.], v. 30, n. 3, p. 287-293, 21 jan. 2021. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).
- SETHI, S. New ‘Antigens’ in Membranous Nephropathy. **Journal Of The American Society Of Nephrology**, [S.L.], v. 32, n. 2, p. 268-278, 30 dez. 2020. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).
- SETHI, S.; MADDEN, B. J.; DEBIEC, H.; CHARLESWORTH, M. C.; GROSS, L.; RAVINDRAN, A.; HUMMEL, A. M.; SPECKS, U.; FERVENZA, F. C.; RONCO, P. Exostosin 1/Exostosin 2–Associated Membranous Nephropathy. **Journal Of The American Society Of Nephrology**, [S.L.], v. 30, n. 6, p. 1123-1136, 6 maio 2019. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).

SETHI, S.; MADDEN, B.; MOURA, M. C.; NASR, S. H.; KLOMJIT, N.; GROSS, L.; NEGRON, V.; CHARLESWORTH, M. C.; ALEXANDER, M. P.; LEUNG, N. Hematopoietic Stem Cell Transplant-Membranous Nephropathy Is Associated with Protocadherin FAT1. **Journal Of The American Society Of Nephrology**, [S.L.], v. 33, n. 5, p. 1033-1044, maio 2022. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).

SETHI, S.; MADDEN, B.; MOURA, M. C.; SINGH, R. D.; NASR, S. H.; HOU, J.; SHARMA, A.; NATH, K. A.; SPECKS, U.; FERVENZA, F. C. Membranous Nephropathy in Syphilis is Associated with Neuron-Derived Neurotrophic Factor. **Journal Of The American Society Of Nephrology**, [S.L.], v. 34, n. 3, p. 374-384, 13 jan. 2023. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).

SETHI, S.; MOURA, M. C.; MADDEN, B.; DEBIEC, H.; NASR, S. H.; LARSEN, C. P.; GROSS, L.; NEGRON, V.; SINGH, R. D.; NATH, K. A. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 6 (PCSK6) is a likely antigenic target in membranous nephropathy and nonsteroidal anti-inflammatory drug use. **Kidney International**, [S.L.], v. 104, n. 2, p. 343-352, ago. 2023. Elsevier BV.

SORDO, R. del; COVARELLI, C.; BRUGNANO, R.; SCIRI, R.; BELLEZZA, G.; MANDARANO, M.; SIDONI, A. PLA2R1 Immunohistochemistry Staining in Membranous Glomerulopathy: a challenging stain to interpret but a potentially useful diagnostic tool. **Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology**, [S.L.], v. 29, n. 6, p. 414-421, 9 dez. 2020. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).

SPAIN, R. I.; ANDEEN, N. K.; GIBSON, P. C.; SAMUELS, M. H.; MORRIS, C. D.; SOLOMON, A. J.; SOLOMON, R.; WASLO, C.; AVASARE, R. S. Lipoic acid supplementation associated with neural epidermal growth factor-like 1 (NELL1)-associated membranous nephropathy. **Kidney International**, [S.L.], v. 100, n. 6, p. 1208-1213, dez. 2021. Elsevier BV.

QUINTREC, M. Le; TEISSEYRE, M.; BEC, N.; DELMONT, E.; SZWARC, I.; PERROCHIA, H.; MACHET, M. C.; CHAUVIN, A.; MAVROUDAKIS, N.; TAIEB, G. Contactin-1 is a novel target antigen in membranous nephropathy associated with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. **Kidney International**, [S.L.], v. 100, n. 6, p. 1240-1249, dez. 2021. Elsevier BV.

CAPÍTULO 04

Glomerulopatias por C3

Crislaine Aparecida da Silva

Aline Cristina Souza da Silva

O termo glomerulopatia por C3 foi adotado por um consenso de especialistas em 2013 para definir um grupo de doenças renais raras causadas pela desregulação da via alternativa do complemento, que resulta em deposição proeminente da partícula do complemento C3 em amostras de biópsia renal.

Historicamente faz parte do espectro de diagnósticos das glomeronefrites membranoproliferativas (GNMP) que foram reclassificadas uma vez que a GNMP é causada por dois mecanismos diferentes sendo: (1) glomerulopatia mediada por complemento com deposição predominante de C3; (2) glomerulopatia mediada por imunocomplexos de IgG.

Definição

- A glomerulopatia por C3 (GC3) é um diagnóstico histopatológico.
- É definida pelos depósitos de C3 na imunofluorescência, isolados ou pelo menos dominante, com intensidade de, no mínimo, duas ordens de grandeza superior a qualquer imunoglobulina, com padrão que pode variar de semi-linear a granular.

Classificação

Existem 2 subtipos:

- (1) Glomerulonefrite por C3 (GNC3), caracterizada somente por depósitos de C3 no mesângio e no espaço subendotelial visualizados na imunofluorescência.
- (2) Doença de depósito denso (DDD), caracterizada por depósitos de C3 no mesângio e no espaço subendotelial visualizados na imunofluorescência e pela presença de depósitos eletrondensos, em forma de fita, na lâmina densa da membrana basal glomerular visualizados na microscopia eletrônica de transmissão (MET).
- A distinção é feita somente por meio da análise da microscopia eletrônica de transmissão.
- Previamente, a DDD era conhecida como GNMP tipo II e a GNC3 como GNMP tipos I e III.

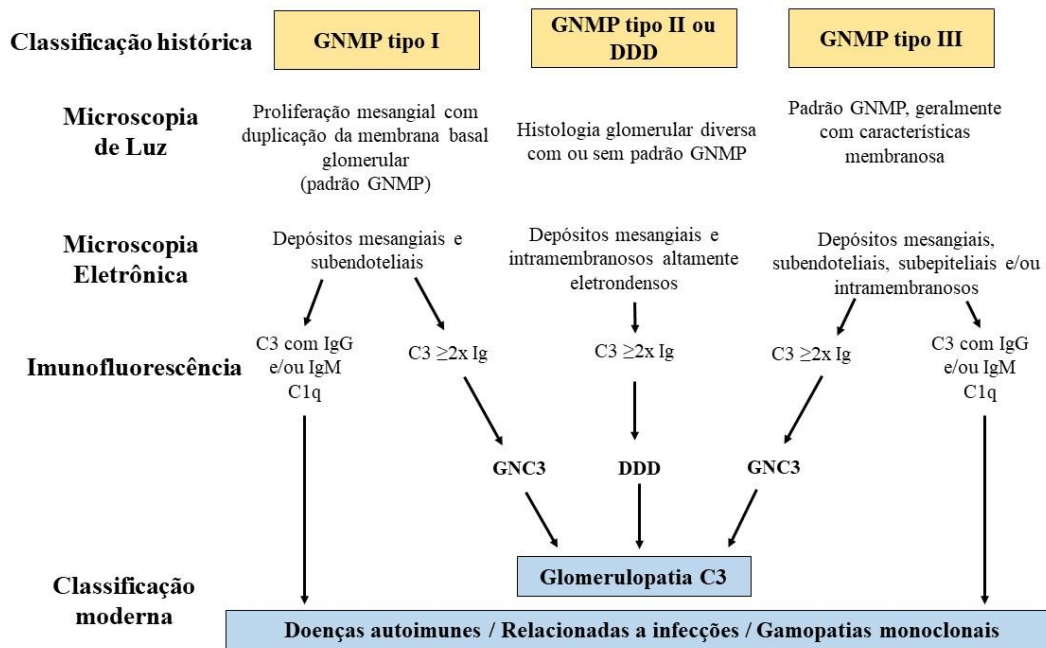


Figura 1: Classificação das glomerulonefrites com morfologia membranoproliferativa baseada nos achados da imunofluorescência. O padrão de GNMP encontrado na microscopia de luz comum associado a depósitos de imunoglobulinas na imunofluorescência sugere ativação da via clássica do sistema complemento e as causas incluem doenças autoimunes, como lúpus eritematoso sistêmico, glomerulonefrites relacionadas a infecções e gamopatias monoclonais. Já casos com depósitos isolados ou dominantes de C3, são definidos como glomerulopatia por C3 (GC3) devido à hiperativação da via alternativa do sistema complemento. A GC3 é subdividida em GNC3 e DDD de acordo com os achados na microscopia eletrônica de transmissão. GNMP: glomerulonefrites membranoproliferativas; GC3: glomerulopatia por C3; GNC3: glomerulonefrite por C3; DDD: doença do depósito denso; Ig: Imunoglobulina (Fonte: Adaptado de D'AGATI, V. D.; BOMBACK, A. S. C3 glomerulopathy: what's in a name? *Kidney Int*, 82, n. 4, p. 379-381, Aug 2012).

Epidemiologia

- A incidência é de 1 a 3 casos por milhão/ por ano, com ambos os sexos sendo igualmente afetados, porém foi observado uma discreta predominância de pacientes do sexo masculino.
- Nos Estados Unidos a prevalência é de cerca de 2-3 casos por 1.000.000, e na Europa, acredita-se que a incidência seja menor com aproximadamente 0,2-1,0 casos por 1.000.000.
- É mais frequentemente diagnosticada na infância e adolescência, afetando principalmente pacientes com idade entre 10 e 30 anos.
- Representa cerca de 5 a 10% de todas as causas idiopáticas de síndrome nefrótica em crianças e adolescentes.

Etiopatogênese

- A GC3 é causada por desregulação da via alternativa do sistema complemento na fase fluida e no microambiente glomerular, que culmina em hiperatividade do sistema (Figura 2).
- A via alternativa do complemento é rigidamente regulada. Os fatores do complemento B e D participam da formação da C3 convertase, gerando C3b. C3b pode se envolver em um loop de amplificação de ativação de C3 e esta etapa é regulada na fase fluida pelo fator H e nas superfícies celulares pelo fator acelerador de decaimento (DAF). Além disso, os reguladores da fase fluida, fator H e fator I e a proteína cofator de membrana (MCP) geram o C3b inativo e outros produtos de divisão do C3b (C3d, C3e, C3f, C3g), evitando assim a ativação do complemento terminal.
- A desregulação das convertases C3 e C5 é o pivô central para a patogênese da GC3 pois culmina na produção excessiva de C3, produtos de sua clivagem e do complexo de ataque a membrana (C5b-9) que se acumulam na parede do capilar glomerular, causando dano tecidual e inflamação progressiva.
- A desregulação da via alternativa pode ser devido a anormalidades genéticas ou por autoanticorpos contra componentes do sistema complemento.
- Anormalidades genéticas do complemento podem ser encontradas em cerca de 25% dos pacientes. Os principais genes afetados são: a) genes ativadores como o gene C3 que codifica o componente C3 e o gene CFB que codifica o fator B. Mutações no gene C3 afetam os locais de reconhecimento para ligação de fator H e fator I, e no CFB causa função excessiva do fator B. Ambas mutações tornam a C3 convertase altamente estável e resistente à sua degradação; b) genes reguladores do complemento como CFH e CFI, que codificam os fatores H e I, respectivamente, levando a redução de seus níveis o que culmina em regulação prejudicada da degradação da C3 convertase; c) gene CFHR5, que codifica a proteína 5 relacionada ao fator H do complemento, um intensificador da ativação do complemento.
- Pacientes portadores de C3G familiar, possuem rearranjo no locus CFH que cria genes de fusão CFHR5. Esse gene codifica a proteína de fusão FHR5–FHR5 com um domínio de dimerização extra. Essa proteína mutante apresenta maior avidéz por ligantes de C3 e atua como inibidor competitivo do fator H, o que altera o controle do sistema complemento.
- Os principais autoanticorpos associados a GC3 são os fatores nefríticos, que compreendem um grupo de anticorpos contra neoepitopos gerados nas convertases, diminuindo a capacidade de resposta das convertases às suas proteínas inibidoras, o que prolonga a meia vida das convertases. Os dois fatores principais são o fator nefrítico C3 (C3Nef) e o fator nefrítico C5 (C5Nef) que tem como alvos a C3 convertase e a C5 convertase, respectivamente. O C3Nef estabiliza a C3 convertase e aumentam sua meia-vida, o que leva ao aumento do consumo de C3 sérico e está relacionado a cerca de 80% dos casos de DDD. O C5Nef é mais prevalente em GNC3 e podem estar associados a níveis séricos elevados de C5b-9 solúvel. Há também o fator nefrítico C4 (direcionado

para C3 convertase da via clássica e da via das lectinas) e os autoanticorpos anti-fator B, anti-fator H e anti-C3b, porém são menos frequentes.

- Pacientes com GC3 frequentemente apresentam múltiplas mutações, múltiplos autoanticorpos ou uma combinação de ambos.
- Na C3G, as mutações e os autoanticorpos afetam predominantemente os reguladores da fase fluida, resultando na formação excessiva de C3 ativado (C3b) e seus produtos de divisão, que se depositam no glomérulo.

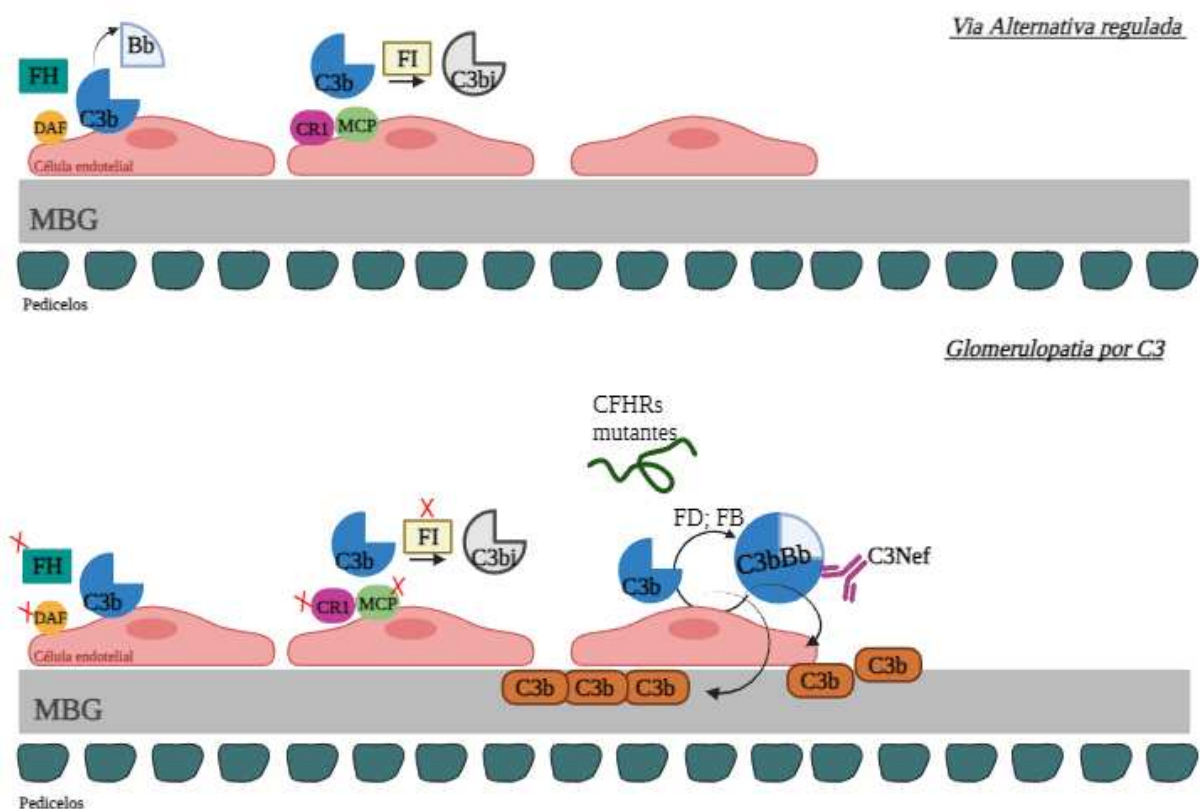


Figura 2: Etiopatogênese da glomerulopatia por C3. Reguladores da fase fluida (fator H e fator I) e da superfície celular (fator H, MCP, DAF e CR1) mantêm a via alternativa do sistema complemento sob rígido controle. Alterações genéticas ou adquiridas desses reguladores ou ativadores do sistema complemento são responsáveis pela desregulação da via alternativa na glomerulopatia por C3. FH: fator H; FI: fator I; MCP: proteína co-fator de membrana; DAF: fator acelerador de decaimento DAF; CR1: receptor de complemento 1; CFHR: proteína relacionada ao fator H do complemento.

Clínica

- Devido a sua heterogeneidade morfológica, a apresentação clínica é bem variada, incluindo insuficiência renal aguda ou crônica, proteinúria, hematúria microscópica ou macroscópica e hipertensão. No entanto, a apresentação mais comum é proteinúria e hematúria com função renal relativamente preservada.
- Geralmente o nível sérico de C3 circulante é reduzido devido ao seu consumo pela C3 convertase e sua deposição nos glomérulos.

- Os pacientes pediátricos geralmente apresentam níveis séricos de C3 mais baixos do que os adultos.
- A hipocomplementemia sérica de C3 é uma característica da GC3, porém não é estritamente necessária para o diagnóstico. Foi observado que pacientes com C3NeF tendem a apresentar menores níveis séricos de C3 do que pacientes C3NeF-negativos.
- A indicação para biópsia renal é hematúria e/ou proteinúria contínuas com níveis séricos persistentemente baixos de C3.
- Em crianças e adultos jovens, a GC3 é frequentemente precedida por uma infecção do trato respiratório superior, principalmente a DDD.
- Em adultos com mais de 50 anos, é comum a GC3 ser acompanhada por gamopatia monoclonal.
- O início da doença é caracterizado por hematúria micro ou macroscópica, proteinúria discreta ou acentuada e redução progressiva da função renal. A microhematúria está presente em 90% dos indivíduos.
- O comprometimento da função renal é mais frequente em adultos e idosos.
- Indivíduos com GC3 familiar apresentam hematúria microscópica persistente que pode estar associada à proteinúria.
- Na DDD, o início é caracterizado por síndrome nefrótica em 50% dos pacientes e síndrome nefrítica aguda nos outros 50%, além de hipertensão, que pode estar presente no início da doença. Além disso, doença renal crônica com proteinúria e hematúria é frequente em pacientes com DDD.
- Na GNC3, o início da doença é caracterizado por microhematúria associada à hipertensão em um terço dos pacientes e síndrome nefrítica em outro terço, acompanhado de proteinúria leve que se intensifica durante o curso da doença, principalmente em adultos.

Prognóstico

- Remissão espontânea não é comum, porém a doença pode permanecer estável por muitos anos, apesar da proteinúria persistente.
- Progressão para doença renal terminal ocorre dentro de 10 anos após o diagnóstico em cerca de 70% das crianças afetadas e de 30 a 50% dos adultos.
- Acredita-se que a idade avançada ao diagnóstico e maior cronicidade na biópsia renal são determinantes independentes de pior sobrevida renal.
- A recorrência após transplante é alta tanto para DDD quanto para GNC3 podendo acometer aproximadamente 50% dos pacientes. O aparecimento de hematúria, proteinúria e redução da taxa de filtração glomerular estimada é um forte indicador de recorrência da doença.

Morfologia

✓ **Microscopia de Luz (ML)**

- Na ML, a C3GN e a DDD apresentam-se como glomerulonefrite proliferativa, sendo que a característica mais comum é a estrutura lobular dos glomérulos (Figuras 3A-B).
- Os padrões mais comuns são a glomerulonefrite membranoproliferativa, encontrado em mais de 50% dos casos e a glomerulonefrite proliferativa mesangial encontrada em cerca de 30% dos casos.
- A lesão é caracterizada por proliferação mesangial e endocapilar. Também pode ser observado duplicação da membrana basal na coloração da Prata Metenamina (PAMS) (Figura 3D).
- Pode ser acompanhada de proliferação extracapilar, com formação de crescentes.
- Os depósitos são negativos na coloração PAMS e positivos na coloração tricrômico de Masson (TM) (Figura 3C).
- Na DDD, a membrana basal pode apresentar eosinofilia e ser pouco corada na prata.
- A ML não distingue a GC3 de outras formas de glomerulonefrite.

✓ **Imunofluorescência (IF) direta**

- O diagnóstico da GC3 é baseado na técnica de imunofluorescência que identifica marcação de C3 de forma dominante, com somente C3 positivo ou pelo menos 2 ordens de grandeza mais forte que os demais: IgA, IgG, IgM e C1q (Figuras 4 A-F).
- Na GNC3 os depósitos de C3 são encontrados no mesângio e/ou na membrana basal glomerular com padrão granular.
- Na DDD, os depósitos eletrondensos apresentam um padrão de fita na membrana basal glomerular e em forma de anel no mesângio.
- Os depósitos mesangiais em todos os casos de C3G, incluindo DDD, podem ser bastante heterogêneos, variando de grandes depósitos arredondados a discretos grosseiramente granulares.

✓ **Microscopia Eletrônica de Transmissão (MET)**

- Na MET é possível distinguir DDD de GNC3.
- Na GNC3, são encontrados depósitos amorfos eletrodensos com aparência de nuvem no mesângio, no espaço subendotelial (Figuras 5A-B) e/ou no espaço subepitelial.
- Na DDD, além dos depósitos amorfos eletrodensos com aparência de nuvem no mesângio, no espaço subendotelial e/ou no espaço subepitelial, são observados depósitos altamente eletrondensos na lâmina densa da membrana basal glomerular com formato de fita (Figura 5C-D). Os depósitos também podem ser encontrados no mesângio, na cápsula de Bowman, na membrana basal tubular e na parede de pequenos vasos.
- Ambas podem cursar com “HUMPs” subepiteliais.

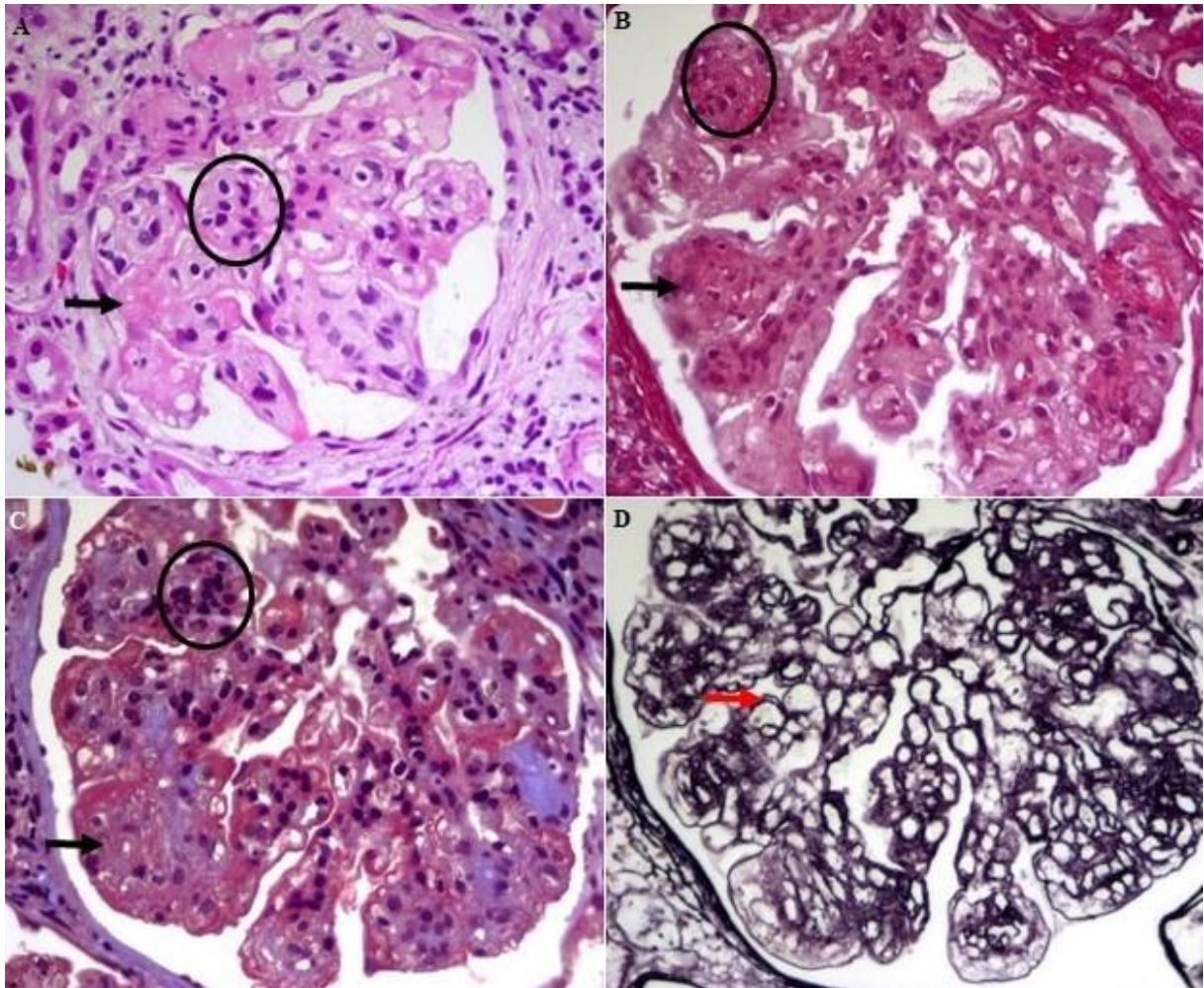


Figura 3: Biópsia renal sob microscopia de luz com Glomerulopatia por C3. (A) (HE, 20x); (B) (TM, 20x); (C) (PS, 20x) e (D) (PAMS, 20x). Glomérulo com hiper celularidade mesangial e endocapilar (círculo), infiltração leucocitária e aumento da matriz mesangial (seta). Os glomérulos apresentam-se com aspecto lobulado. (D) Na coloração PAMS é evidenciada a membrana basal glomerular com focos de duplicação (seta vermelha) (padrão membranoproliferativo). HE: Hematoxilina-Eosina. PAMS: Prata Metenamina. PS: Picrosírius. TM: Tricrômico de Masson.

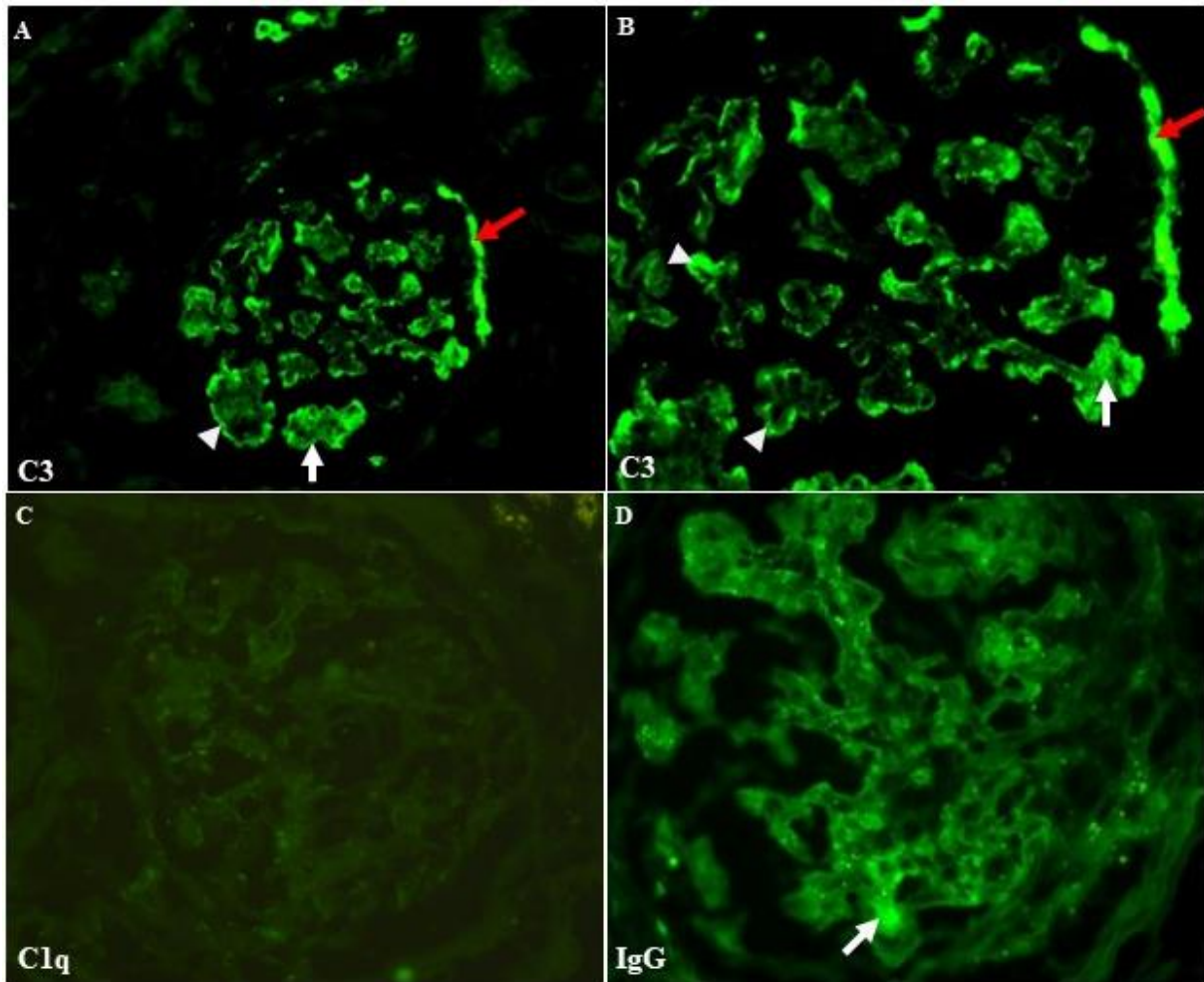


Figura 4: Alterações morfológicas da Glomerulopatia por C3 sob imunofluorescência direta. (A) (20x) e (B) (40x) Soro anti-C3 positivo moderado a acentuado mesangial (seta branca) e subendotelial (cabeça de seta) nos glomérulos e na cápsula de Bowman (seta vermelha). (C) Soro anti-C1q negativo nos glomérulos (20x). (D) Soro anti-IgG positivo discreto em traços nos glomérulos (40x).

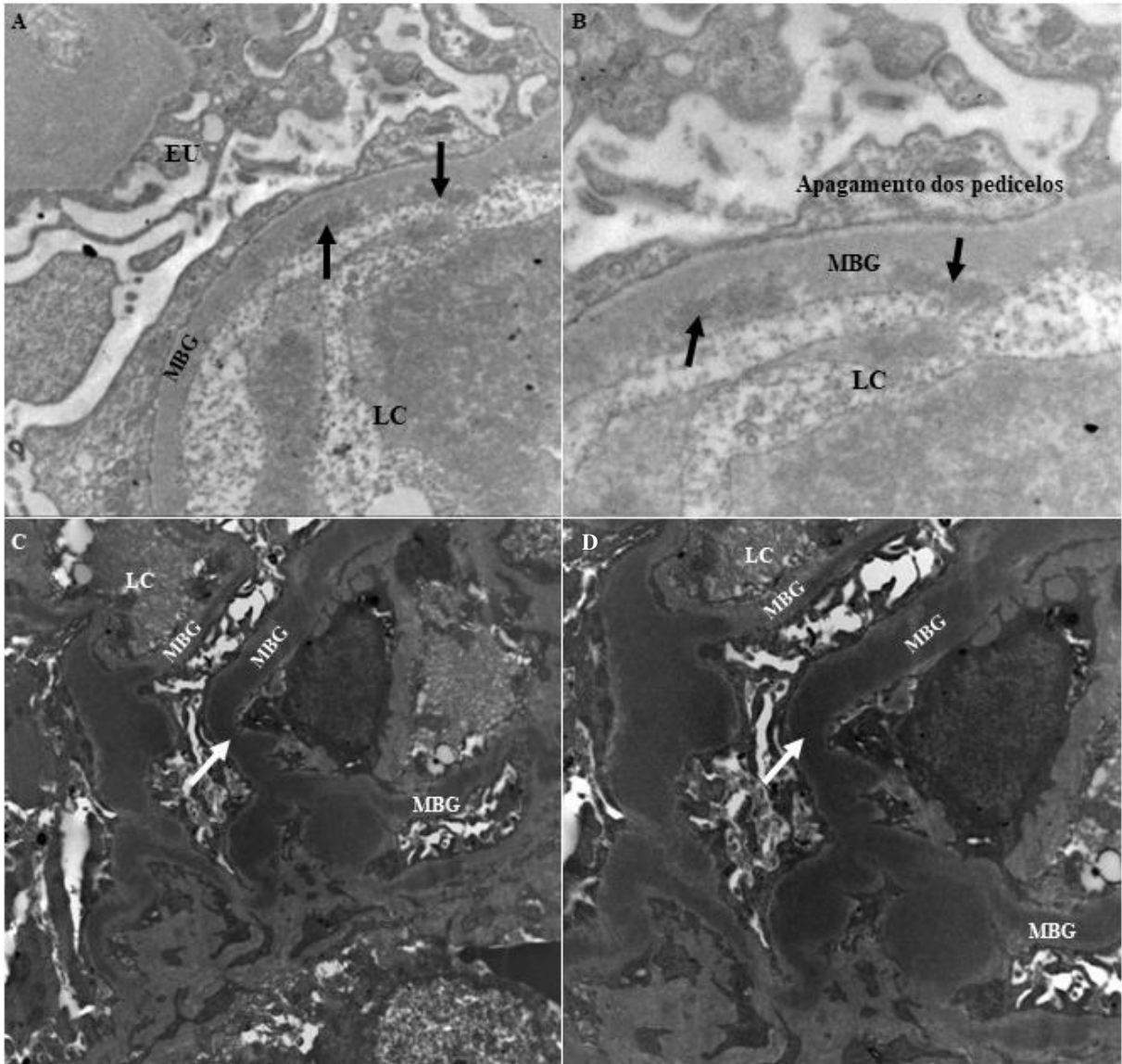


Figura 5: Alterações morfológicas da Glomerulopatia por C3 sob Microscopia Eletrônica de Transmissão. (A) (3.000x) e (B) (12.000x) Presença de depósitos eletrondensos amorfos no espaço subendotelial (setas pretas). (C) (12.000x) e (D) (20.000x) Imagens de DDD evidenciando membrana basal glomerular espessada devido depósitos eletrondensos intramembranosos, com formato de fita (setas brancas). DDD: doença do depósito denso. EU: espaço urinário. GNC3: glomerulonefrite por C3. LC: luz capilar. MBG: membrana basal glomerular.

Diagnósticos diferenciais

- Proteinúria/hematúria ou síndrome nefrótica e nefrítica estão associados a uma variedade de outras doenças renais que cursam com glomerulonefrite.
- Os diagnósticos diferenciais de GC3 devem incluir glomerulonefrite associada a infecção, nefropatia por IgA, glomerulonefrites por imunocomplexos como a nefrite lúpica, e paraproteinemia como gamopatia monoclonal de significado renal.
- A nefrite lúpica ocorre preferencialmente em adolescentes do sexo feminino e cursa com níveis séricos mais elevados de C3 do que a C3G, associados a níveis baixos de C4.
- Na glomerulonefrite associada a infecção, espera-se que os níveis séricos de C3 normalizem dentro de 8 a 12 semanas. Pacientes com história familiar positiva e falta de normalização de C3 sérico em 12 semanas favorecem o diagnóstico de C3G.
- Pacientes mais velhos com baixos níveis plasmáticos de C3 associados a baixos níveis de C4, devem ser investigados para gamopatia monoclonal de significado renal.
- Hematúria macroscópica pode estar relacionada a nefropatia por IgA, que pode ser diferenciada na biópsia com marcação forte para IgA.

Referências

- ABBAS, F. MOHSEN, E. K.; JON JIN, K.; IHAB, S. S.; AJAY, S.; AHMED, H. Complement-mediated renal diseases after kidney transplantation - current diagnostic and therapeutic options in. **World J Transplant**, 8, n. 6, p. 203-219, Oct 22 2018.
- AHMAD, S. B.; BOMBACK, A. S. C3 Glomerulopathy: Pathogenesis and Treatment. **Adv Chronic Kidney Dis**, 27, n. 2, p. 104-110, Mar 2020.
- BOMBACK, A. S.; APPEL, G. B. Pathogenesis of the C3 glomerulopathies and reclassification of MPGN. **Nat Rev Nephrol**, 8, n. 11, p. 634-642, Nov 2012.
- BOMBACK, A. S.; SANTORIELL, D.; AVASARE, R. S.; REGUNATHAN-SHENK, R.; CANETTA, P. A.; AHN, W.; RADHAKRISHNAN, J.; MARASA, M.; ROSENSTIEL, P. E.; HERLITZ, L. C.; MARKOWITZ, G. S.; D'AGATI, V.D.; GERALD, B. Appel. C3 glomerulonephritis and dense deposit disease share a similar disease course in a large United States cohort of patients with C3 glomerulopathy. **Kidney Int**, 93, n. 4, p. 977-985, Apr 2018.
- CARAVACA-FONTÁN, F.; LUCIENTES, L.; CAVERO, T.; PRAGA, M. Update on C3 Glomerulopathy: A Complement-Mediated Disease. **Nephron**, 144, n. 6, p. 272-280, 2020.
- CORVILLO, F. OKRÓJ, M.; NOZAL, P.; MELGOSA, M.; SÁNCHEZ-CORRAL, P.; LÓPEZ-TRASCASA, M. Nephritic Factors: An Overview of Classification, Diagnostic Tools and Clinical Associations. **Front Immunol**, 10, p. 886, 2019.
- D'AGATI, V. D.; BOMBACK, A. S. C3 glomerulopathy: what's in a name? **Kidney Int**, 82, n. 4, p. 379-381, Aug 2012.
- DE VRIESE, A. S.; SETHI, S.; PRATE, K.V.; NATHH, K.A.; FERVENZA, F.C. Kidney Disease Caused by Dysregulation of the Complement Alternative Pathway: An Etiologic Approach. **J Am Soc Nephrol**, 26, n. 12, p. 2917-2929, Dec 2015.
- FOGO, A. B.; LUSCO, M. A.; NAJAFIAN, B.; ALPERS, C. E. AJKD Atlas of Renal Pathology: Dense Deposit Disease. **Am J Kidney Dis**, 66, n. 3, p. e21-22, Sep 2015.
- GOICOECHEA DE JORGE, E. CAESAR, J.J.E.; MALIK, T.H.; PATEL, M.; COLLEDGE, M., JOHNSON, S.; HAKOBYAN, S.; MORGAN, B.P.; HARRIS, C.L.; PICKERING, M. C.; LEA, S.M. Dimerization of complement factor H-related proteins modulates complement activation in vivo. **Proc Natl Acad Sci U S A**, 110, n. 12, p. 4685-4690, Mar 19 2013.
- HEIDERSCHEIT, A. K.; HAUER, J. J.; SMITH, R. J. H. C3 glomerulopathy: Understanding an ultra-rare complement-mediated renal disease. **Am J Med Genet C Semin Med Genet**, 190, n. 3, p. 344-357, Sep 2022.
- KOOPMAN, J. J. E. TENG, Y.K.O.; BOON, C.J.F.; HEUVEL.; L.P. van dem.; RABELINK, T.J.; VAN KOOTEN, V.; VRIES A.P.J. de. Diagnosis and treatment of C3 glomerulopathy in a center of expertise. **Neth J Med**, 77, n. 1, p. 10-18, Jan 2019.
- LUSCO, M. A.; FOGO, A. B.; NAJAFIAN, B.; ALPERS, C. E. AJKD Atlas of Renal Pathology: Glomerulonephritis with Dominant C3. **Am J Kidney Dis**, 66, n. 4, p. e25-26, Oct 2015.
- MARINOZZI, M. C. CHAUVET, S.; LE QUINTREC, M.; MIGNOTET, M.; PETITPREZ, F.; LEGENDRE, C.; CAILLIEZ, M.; DESCHENES, G.; FISCHBACH, M.; KARRAS, A.; NOBIOLI, F.; PIETREMENT, C.; DRAGON-DUREY, M.A.; FAKHOURI, F.; ROUMENINA, L.T.; FREMEAUX-BACCHI, V. C5 nephritic factors drive the biological phenotype of C3 glomerulopathies. **Kidney Int**, 92, n. 5, p. 1232-1241, Nov 2017.
- MEDJERAL-THOMAS, N. R. O'SHAUGHNESSY, M.M.; O'REGAN, J.A.; TRAYNOR, C.; FLANAGAN, M.; WONG, L.; TEOH, C.W.; AWAN, A.; WALDRON, CAIRNS, T.; O'KELLY, P.;

- DORMAN, A.M.; PICKERING, M.C.; CONLON, P.J.; COOK, H.T. C3 glomerulopathy: clinicopathologic features and predictors of outcome. **Clin J Am Soc Nephrol**, 9, n. 1, p. 46-53, Jan 2014.
- NAKAGAWA, N. MIZUNO, M.; KATO, S.; MARUYAMA, S.; SATO, H.; NAKAYA, I.; SUGIYAMA, H.; FUJIMOTO, S.; MIURA, S.; MATSUMURA, C.; GOTOH, Y.; SUZUKI, H.; KUROKI, A.; YOSHINO, A.; NAKATANI, S.; HIROUMURA, K.; YAMAMOTO, R.; YOKOYAMA, H.; NARITA, I.; ISAKA, Y. Demographic, clinical characteristics and treatment outcomes of immune-complex membranoproliferative glomerulonephritis and C3 glomerulonephritis in Japan: A retrospective analysis of data from the Japan Renal Biopsy Registry. **PLoS One**, 16, n. 9, p. e0257397, 2021.
- NASR, S. H.; VALERI, A.M.; APPEL, G.B.; SHERWINTER, J.; STOCKS, M.B.; SAID, S.M.; MARKOWITZ, G.S.; D'AGATI, V.D. Dense deposit disease: clinicopathologic study of 32 pediatric and adult patients. **Clin J Am Soc Nephrol**, 4, n. 1, p. 22-32, Jan 2009.
- NORIS, M.; REMUZZI, G. Genetics of Immune-Mediated Glomerular Diseases: Focus on Complement. **Semin Nephrol**, 37, n. 5, p. 447-463, Sep 2017.
- PICKERING, M. C. C3 glomerulopathy: consensus report. **Kidney Int**, 84, n. 6, p. 1079-1089, Dec 2013.
- RAVINDRAN, A. FERVENZA, F.C.; SMITH, R.J.H.; DEVRIESE, A.S.; SETHI, S. C3 Glomerulopathy: Ten Years' Experience at Mayo Clinic. **Mayo Clin Proc**, 93, n. 8, p. 991-1008, Aug 2018.
- SCHENA, F. P.; ESPOSITO, P.; ROSSINI, M. A Narrative Review on C3 Glomerulopathy: A Rare Renal Disease. **Int J Mol Sci**, 21, n. 2, Jan 14 2020.
- SERVAIS, A. NOEL, L.H.; ROUMENINA, L.T.; LE QUINTREC.; M.; NGO, S.; DRAGON-DUREY, M.A.; MACHER, M.A.; ZUBER.; J.; KARRA, A.; PROVOT, F.; MOULIN, B.; GRUNFELD, J.P.; LESAVRES, P.; FRÉMEAUX-BACCHI, V. Acquired and genetic complement abnormalities play a critical role in dense deposit disease and other C3 glomerulopathies. **Kidney Int**, 82, n. 4, p. 454-464, Aug 2012.
- SMITH, R. J. H.; APPEL, G.B.; BLOM, A.M.; COOK.; D'AGATI, V. D.; FAKHOURI, F.; FREMEAUX-BACCHI, V.; JÓZSI, M.; KAVANAGH.; LAMBRIS, J. D.; NORIS, M.; PICKERING, M.C.; REMUZZI, G.; CÓRDOBA, S.R.de.; SETHI, S.; VLAG, J.V.; ZIPFEL, P.F.; NESTER, C.M. C3 glomerulopathy - understanding a rare complement-driven renal disease. **Nat Rev Nephrol**, 15, n. 3, p. 129-143, 03 2019.
- ZHAO, W. DING, Y.; LU J.; ZHANG, T.; CHEN, D.; ZHANG, H.; ZENG, C.; LIU, Z.; CHEN, H. Genetic analysis of the complement pathway in C3 glomerulopathy. **Nephrol Dial Transplant**, 33, n. 11, p. 1919-1927, Nov 01 2018.
- ZIPFEL, P. F. SKERKA, C.; CHEN, Q.; WIECH, T.; GOODSHIP.; JOHNSON, S.; FREMEAUX-BACCHI, V.; NESTER, C.; CÓRDOBA, S.R. de.; NORIS, M.; PICKERING, M.; SMITH, R. The role of complement in C3 glomerulopathy. **Mol Immunol**, 67, n. 1, p. 21-30, Sep 2015.

CAPÍTULO 05

Nefropatia por IGA (NIGA)

Régia Caroline Peixoto Lira

Rafaela Viviane Neves Silva

Definição

- A nefropatia por IgA (NIgA) é a glomerulonefrite primária mais comum na maioria dos países.
- Também conhecida como doença de Berger, nome de um dos pesquisadores que descreveu a primeira coorte de casos de NIgA em 1968 (Dr. Jean Berger e Nicole Hinglais).
- Representa quase metade das doenças glomerulares primárias diagnosticadas através de biópsia renal.

Classificação

- A classificação da NIgA é baseada nos achados morfológicos encontrados na análise da biópsia renal.
- Visando padronizar os parâmetros histopatológicos, de maneira aplicável na rotina diagnóstica, um comitê internacional composto por nefrologistas e patologistas propôs a Classificação de Oxford. Publicada em 2009 e revisada e atualizada em 2017, desde então tem sido aplicada de maneira majoritária no diagnóstico da NIgA.
- A Classificação de Oxford avalia cinco parâmetros que compõem a sigla MEST-C: hiper celularidade mesangial ausente ou presente (M0 ou M1), hiper celularidade endocapilar ausente ou presente (E0 ou E1), esclerose segmentar ausente ou presente (S0 ou S1), atrofia tubular/fibrose intersticial (T0, T1 ou T2) e presença de crescentes (C0, C1 ou C2).
- A descrição de cada parâmetro avaliado pela Classificação de Oxford (MEST-C) está resumida na Tabela 1.

Tabela 1. Descrição dos cinco parâmetros e critérios de avaliação da biópsia renal de acordo com a Classificação de Oxford para NIGA.

Parâmetro	Hipercelularidade mesangial	Hipercelularidade endocapilar	Esclerose segmentar	Atrofia / Fibrose Intersticial	Crescentes
Classificação	M0: escore final <0,5 M1: escore final >0,5	E0: ausente E1: ≥1 glomérulo	S0: ausente S1: ≥1 glomérulo	T0: ≤25% T1: 26% - 50% T2: >50%	C0: ausente C1: <25% C2: >25%
Avaliação	Cada glomérulo recebe um escore: Ausente (escore=0) Leve, 4-5 células (escore=1) Moderada, 6-7 células (escore=2) Intensa, ≥8 células (escore=3)	Avaliam-se: - Células localizadas na luz do capilar e não na matriz; - Áreas sem esclerose segmentar;	Glomérulo normal (ausência de esclerose) Esclerose segmentar (acomete parte do glomérulo, ainda com áreas normais)	Avalia-se: porcentagem de córtex renal acometido Atrofia (diminuição do diâmetro dos túbulos renais) Fibrose (aumento de matriz extracelular entre os túbulos renais)	Proliferação celular extracapilar (presença de mais de duas camadas de células extracapilares)
Observações	- Avaliar glomérulos com, pelo menos, três áreas com células mesangiais; - Não avaliar áreas próximas ao polo vascular; - Ao final, calcula-se a média (soma de todos os escores/nº de glomérulos) e classifica em M0 ou M1; - Possui valor preditivo da progressão da doença.	- Preditor de progressão da doença apenas para pacientes não tratados com imunossupressor.	- Descrever no laudo se foi observado alteração com padrão de podocitopatia: hipertrofia podocitária/lesão tip.	- Preditor independente do desfecho da doença; - Reflete o estágio da doença no momento da avaliação da biópsia.	- Parâmetro com valor preditivo de evolução para doença renal terminal

Fonte: Elaborado pelo autor, 2023.

Epidemiologia

- É mais frequente em homens do que em mulheres, com proporções entre 2:1 e 3:1 (homem: mulher).
- Estudos mostram maior frequência de casos em indivíduos caucasianos e de origem asiática, sendo menos comum na raça negra.
- Acomete pessoas de qualquer idade, com pico de incidência na faixa etária entre 10 e 40 anos de idade.
- A maioria dos casos evolui de maneira benigna. No entanto, 40% progridem para doença renal terminal em período de 30 a 40 anos da doença, reduzindo a expectativa de vida do indivíduo em torno de 10 anos.

Etiopatogênese

- A NIgA se desenvolve de maneira primária ou secundária a doenças que desenvolvem processos inflamatórios, seja de causa infecciosas ou não.
 - A condição mais comum associada à NIgA é a cirrose, que pode ter diferentes etiologias como a alcoólica, viral, tóxica e devido fibrose cística.
 - Outras doenças que podem desencadear a NIgA são: reumatológicas (artrites reumatoide e psoriática, espondilite anquilosante, síndrome de reiter), infecciosas (HIV-AIDS, tuberculose, hanseníase), doenças gastrointestinais (colite ulcerativa, Crohn, doença celíaca), dermatológicas (psoríase), neoplasias (linfoma não-Hodgkin, carcinoma de células renais, adenocarcinomas) e doenças oftalmológicas (esclerite, uveíte).
 - A NIgA também pode estar relacionada com a Nefrite Henoch-Schönlein púrpura. Trata-se de uma vasculite sistêmica, mais comum em crianças, causada pela presença de depósitos de IgA nos vasos, pele, intestino e glomérulos. A tétrede clássica apresenta comprometimento renal, artalgia/artrite, dor abdominal e púrpura palpável em nádegas e membros inferiores.
- A NIgA é considerada uma doença auto-imune, caracterizada pela produção de autoanticorpos contra a imunoglobulina A, classe 1, hipoglicosilada, denominada IgA1 galactose-deficiente (IgA1-Gd).
- A reação imune contra IgA1-Gd promove a formação de imunocomplexos na corrente sanguínea, que acumulam no mesângio ou nas alças capilares do glomérulo (no espaço subendotelial)
- A patogênese da NIgA envolve quatro etapas sequenciais (Figura 1A-C).
 - (I) Produção e aumento dos níveis séricos de IgA hipoglicosilada (IgA1-Gd);
 - (II) Produção e aumento dos níveis séricos de autoanticorpos IgG, que reconhecem a IgA1-Gd;
 - (III) Formação de imunocomplexos IgG/IgA1-Gd ou IgM/IgA1-Gd;
 - (IV) Acúmulo dos imunocomplexos no mesângio glomerular (depósitos), levando à ativação e proliferação das células mesangiais, produção excessiva de matriz extracelular, citocinas e quimiocinas, que promovem lesão glomerular e fibrose.
- Em rins de doadores com diagnóstico subclínico de NIgA, os depósitos de IgA desaparecem após o transplante do órgão para um indivíduo sem NIgA, corroborando com a hipótese de que os depósitos são formados a partir da imunoglobulina sérica (circulante).
- Evidências sugerem que a IgA1-Gd encontrada no soro e rins dos indivíduos com NIgA é produzida por linfócitos B residentes nas mucosas.
 - Enquanto a imunoglobulina sistêmica (circulante) é do tipo monomérica e hiperglicosilada, a IgA encontrada no soro e mesângio dos pacientes com

- NIgA possui conformação polimérica, de baixa afinidade e hipoglicosilada, características físicas e químicas iguais à IgA produzida nas mucosas.
- Ainda não se compreende como a IgA produzida na mucosa chega ao soro, uma vez que ela é secretada apenas na superfície das mucosas, sem entrar na circulação sanguínea.
 - Hipóteses sugerem direcionamento alterado ou errôneo da IgA1-Gd produzida na mucosa para a medula óssea, e a partir desta, a IgA1-Gd seria liberada na circulação.
 - Ainda, a microbiota e o sistema imune da mucosa intestinal podem alterar a permeabilidade epitelial, facilitando a entrada de IgA1-Gd na circulação.
- Em muitas biópsias renais de indivíduos com NIgA, a pesquisa de IgG, por imunofluorescência, pode ser negativa, discordando da hipótese postulada para o desenvolvimento da doença.
 - No entanto, a aplicação de outros métodos de investigação confirma a presença do autoanticorpo IgG em 100% das amostras humanas com NIgA.
 - A importância do IgG na patogênese da NIgA também foi validada em modelo experimental com animal.
 - A produção de autoanticorpos IgG e/ou IgM, provavelmente, tem relação com mudanças no padrão de glicosilação na região dobradiça do IgA1 (HR: *hinge region*), que altera a estrutura da imunoglobulina e expõe novos epítomos nessa região.
 - Além disso, a HR possui semelhança molecular com glicoproteínas bacterianas e virais. Portanto, anticorpos antimicrobianos podem reconhecê-la, gerando reação autoimune por mimetismo.
 - Durante infecções na mucosa, o aumento de anticorpos antimicrobianos pode ser o gatilho para a formação dos imunocomplexos IgM/IgA1-Gd ou IgG/IgA1-Gd, característicos da NIgA.
 - A resposta imune antimicrobiana induzida pelo tecido linfóide associado a mucosa (MALT), principalmente pelas Placas de Peyer presentes no íleo intestinal, parece ser mais intensa em pacientes com NIgA. Por isso, a produção de IgA1-Gd pela Placa de Peyer é um dos alvos terapêuticos explorado recentemente.
 - A produção dos autoanticorpos depende dos receptores de membrana expressos nas diferentes fases de maturação da célula B (BCM, TACI e receptor de BAFF), que interagem com seus ligantes (APRIL e BAFF) para conduzir a ativação e proliferação dos linfócitos B.
 - A formação dos depósitos de imunocomplexos é facilitada pela ligação da IgA polimérica (IgA1-Gd) com o receptor CD71, expresso nas células mesangiais. A colocalização IgA-CD71 foi demonstrada em biópsias de pacientes com NIgA.
 - Uma vez depositados no mesângio, os imunocomplexos ativam as células mesangiais, desencadeando uma série de eventos:

- (I) Produção de citocinas e mediadores pró-inflamatórios, tais como IL-6, TNF- α , TGF- β ;
 - (II) Proliferação das células mesangiais;
 - (III) Deposição de matriz extracelular;
 - (IV) Formação de crescentes (várias camadas de células extracapilares);
 - (V) Formação de fibrose glomerular e tubulointersticial.
- Evidências atuais sugerem papel fundamental do sistema complemento na patogênese da Nefropatia IgA. Achados clínicos atribuem que alterações nas vias alternativa e, principalmente, das lectinas poderiam justificar a relação entre presença do depósito de IgA mesangial com a inflamação e lesão glomerular.
 - Achados de depósitos de C3, C4d, C5b9, MBL, MASP-2 e MASP 1/3, FHR5 na NIgA foram associados ao pior prognóstico. Além disso, alterações nos genes que sintetizam proteínas inibitórias da via alternativa também se associam a doença de maior gravidade.
 - Apesar da maioria dos casos de NIgA se desenvolver de forma esporádica, fatores genéticos e epigenéticos parecem contribuir (em menor relevância) para patogênese da doença.
 - Diferentes variantes genéticas de enzimas que regulam a glicosilação da IgA, a resposta imune inata e o sistema de complemento foram identificados em coortes européias e asiáticas de NIgA;
 - A presença concomitante de mais de uma dessas variantes genéticas determina maior risco de desenvolvimento precoce da doença;
 - No contexto epigenético, a hiperexpressão do microRNA miR-148b, em células do sangue periférico, foi associada com baixa expressão da enzima C1GALT1, importante para reações de glicosilação. Observou-se correlação negativa entre miR-148 e IgA1-Gd.
 - Altos níveis séricos do miR-let-7b e miR-148b foram observados em pacientes com NIgA e associados com parâmetros da doença, sugerindo potencial função como marcadores preditores de evolução da NIgA.

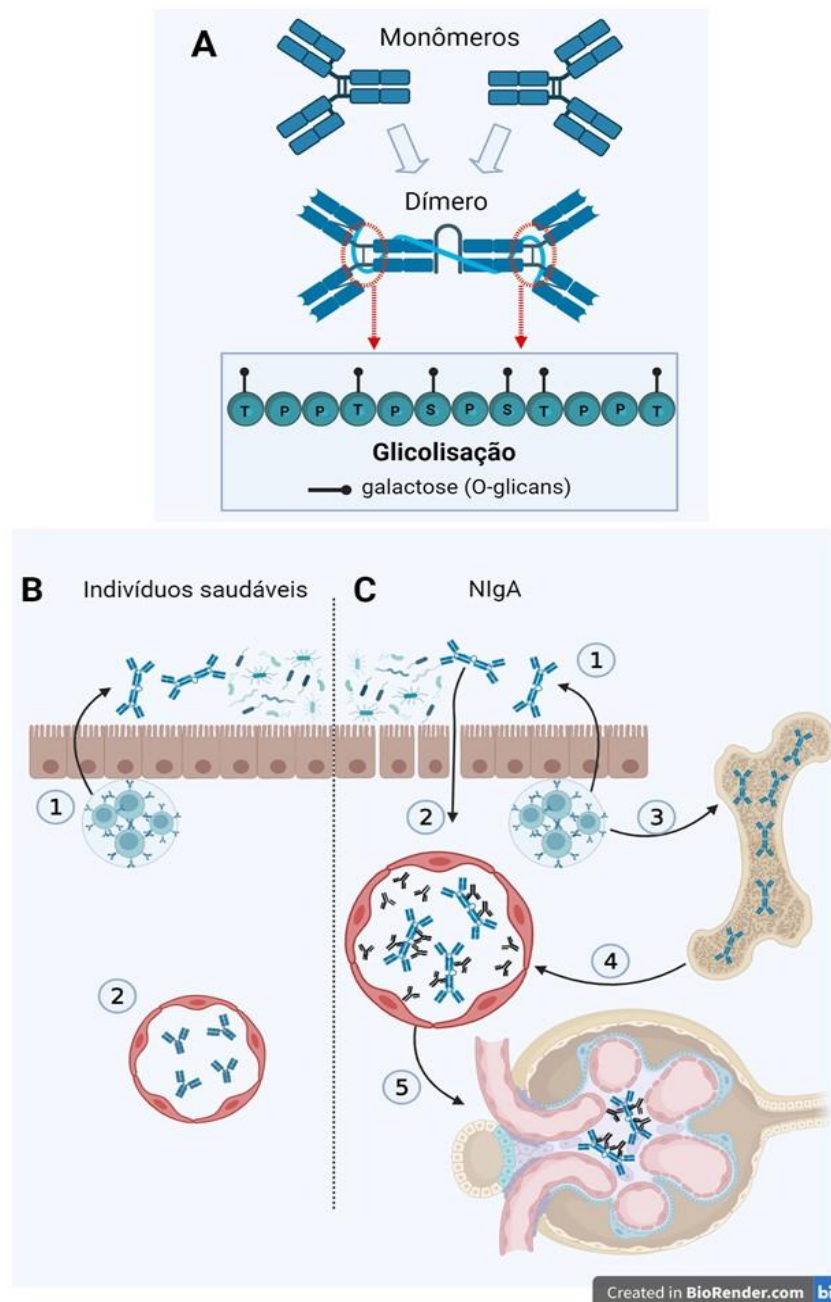


Figura 1: Patogênese da Nefropatia por IgA. **A)** No corpo humano, a IgA é encontrada tanto em monômeros, quanto formando dímeros. Sua região dobradiça (círculo tracejado vermelho) sofre modificações pós-traducionais de glicosilação, pela adição de galactose (O-glicans) em resíduos de Serina (S) e Treonina (T). Monômeros de IgA hiperglicosilados são encontrados na circulação sanguínea, enquanto a proteção das mucosas é mediada pela IgA polimérica (dímeros) hipoglicosilada, ou seja, Galactose-deficiente (IgA-Gd), igual à IgA encontrada no soro e mesângio de pessoas com NIGA.

B) Em indivíduos saudáveis, a reação imune mediada pelas placas de Peyers (1) contra micro-organismos, estimula a produção de IgA polimérica hipoglicosilada, que é secretada na superfície da mucosa. Na circulação sanguínea (2), encontram-se monômeros de IgA de alta afinidade hiperglicosilados. **C)** Na NIGA, as placas de Peyers produzem IgA polimérica hipoglicosilada para ser secretada na superfície (1). Alguns fatores contribuem para que a IgA-Gd alcance e se acumule na circulação sanguínea, tais como: aumento da permeabilidade do epitélio (2) promovido pelo desequilíbrio da microbiota intestinal (disbiose) e, o tráfico errôneo/atípico da IgA-Gd para medula óssea (3), de onde ela é liberada para a circulação (4). A IgA-Gd presente no sangue é reconhecida como antígeno estranho, ativando uma reação imunológica autoimune, com produção de anticorpos IgM e IgG. Ainda na circulação sanguínea, ocorre a formação de imunocomplexos que, depositam-se no mesângio glomerular (5), possivelmente, devido afinidade da IgA com moléculas presentes no local. Os depósitos de imunocomplexos ativam mecanismos que culminam com proliferação celular e acúmulo de colágeno (fibrose) na região.

Clínica

- Clinicamente, a NIgA cursa com hematúria e anormalidades urinárias assintomáticas (mais comum em adultos). A maioria dos casos possui função renal normal e proteinúria leve à moderada sem síndrome nefrótica. Raramente, o indivíduo apresenta edema e azotemia ao diagnóstico.
 - A hematúria microscópica é encontrada em mais de 80% dos casos, enquanto a macroscópica é mais comum em crianças (poucos dias após episódio de faringite, tonsilite ou até gastroenterite).
 - Pode-se observar hematúria recorrente ao longo da progressão da doença.
 - Proteinúria com níveis elevados (> 1g/dia) é encontrada, quando as alterações glomerulares são significantes, o que pode desencadear doença renal crônica.
 - Cerca de 25% a 50% dos pacientes apresentam hipertensão ao diagnóstico, e possuem maior risco de progressão da doença.
 - A NIgA pode cursar com Insuficiência Renal Aguda (IRA) devido a formação de crescentes.
- Dentre os marcadores séricos, observa-se aumento de IgA e dosagens normais ou elevadas de C3, C4 e/ou das frações ativadas C3a, C3d. No entanto, são achados de relevância limitada para o diagnóstico e prognóstico da doença, não sendo utilizados rotineiramente.
- Marcadores urinários, secretados pelas células mesangiais e tubulares, têm sido investigados em pacientes com NIgA, mas ainda não possuem aplicação prática.

Prognóstico

- A combinação do escore MEST-C com dados clínicos, no momento do diagnóstico por biópsia renal, demonstra valor preditivo equivalente ao monitoramento dos dados clínicos do paciente ao longo de dois anos.
- Os preditores morfológicos mais significantes para o prognóstico da NIgA, que estão associados à doença renal terminal, incluem: hiper celularidade mesangial (M), esclerose segmentar (S), presença de crescentes (C) e atrofia tubular (T), sendo este último, um fator preditor independente.
- A hiper celularidade endocapilar (E) possui valor prognóstico para adultos e crianças com NIgA, apenas em pacientes não tratados com imunossupressores.
- Estudos sugerem que os depósitos IgA localizados na parede capilar indicam pior prognóstico da doença, quando comparado a depósitos localizados apenas no mesângio.
- Marcadores teciduais como positividade para C4d, intensidade de C3, marcadores inflamatórios (CD163) têm sido associados ao pior prognóstico da doença em diversos estudos.
- Além dos parâmetros histopatológicos observados na biópsia renal, outros fatores que predizem a progressão da doença e baixa sobrevida renal são:

- (I) Taxa de filtração glomerular reduzida;
- (II) Creatinina sérica elevada;
- (III) Proteinúria severa, principalmente, quando observado aumento ao longo do tempo;
- (IV) Hipertensão arterial sistêmica.

Morfologia

- Atualmente, o diagnóstico da NIgA é definido através da avaliação da biópsia renal.
- Para o diagnóstico de NIgA, recomenda-se que sejam realizadas as descrições dos padrões histopatológicos e marcações observadas na microscopia de luz (ML), eletrônica e imuno-histoquímica ou imunofluorescência.

A. Microscopia de Luz (ML)

- Sob ML, o padrão do tecido renal com NIgA pode variar desde morfologia normal e glomerulonefrite focal, até a presença de alterações consistentes como glomeruloesclerose avançada e atrofia tubular.
- Recomenda-se utilizar cortes histológicos com 2-3 μ m de espessura e avaliar, pelo menos, oito glomérulos em cada biópsia.
- São frequentes os achados de glomerulonefrite focal, com hiperplasticidade das células mesangiais e expansão da matriz mesangial, sem características de GN pós-infecciosa.
- Através dos achados morfológicos encontrados na ML é possível fazer a Classificação de Oxford que avalia cinco parâmetros que compõem a sigla MEST-C: hiperplasticidade mesangial e endocapilar (Figuras 2A-D), esclerose segmentar, atrofia tubular/fibrose intersticial e presença de crescentes (Figuras 3A-D).

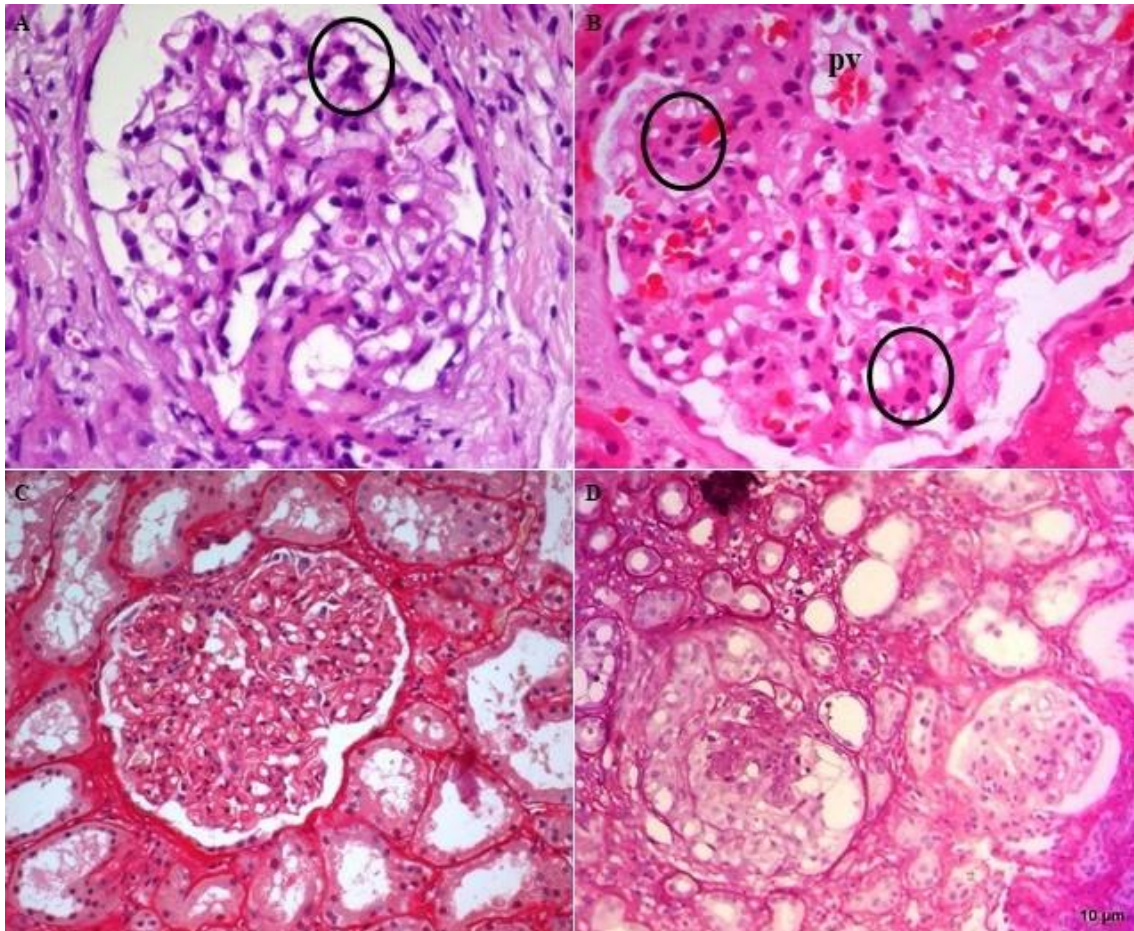


Figura 2: Biópsia renal com amostra emblocada em parafina para análise sob microscopia de luz comum evidenciando as alterações morfológicas da NIgA. (A) Glomérulo com hipercelularidade mesangial discreta (M0) (círculos) e sem proliferação endocapilar (E0). Caso de NIgA com classificação de Oxford M0E0S0T0C0 (HE,40x). (B) Glomérulo com ≥ 4 células/espaco mesangial em região afastada do polo vascular (pv), mostrando proliferação mesangial classificada em M1 (círculos). Não se observa proliferação endocapilar (E0). Caso de NIgA com classificação de Oxford M1E0S1T1C0 (HE,40x). (C) Glomérulo mostrando alças capilares abertas, ausência de hipercelularidade/proliferação endocapilar (E0). Caso de NIgA com classificação de Oxford M1E0S1T1C0 (PS, 20x). (D) Proliferação endocapilar com redução da luz capilar (E1) em glomérulo à esquerda. Caso de NIgA com classificação de Oxford M0E1S0T2C2 (PS,20x). HE: Hematoxilina-Eosina. NIgA: Nefropatia por IgA. PS: Picosírius. pv: polo vascular.

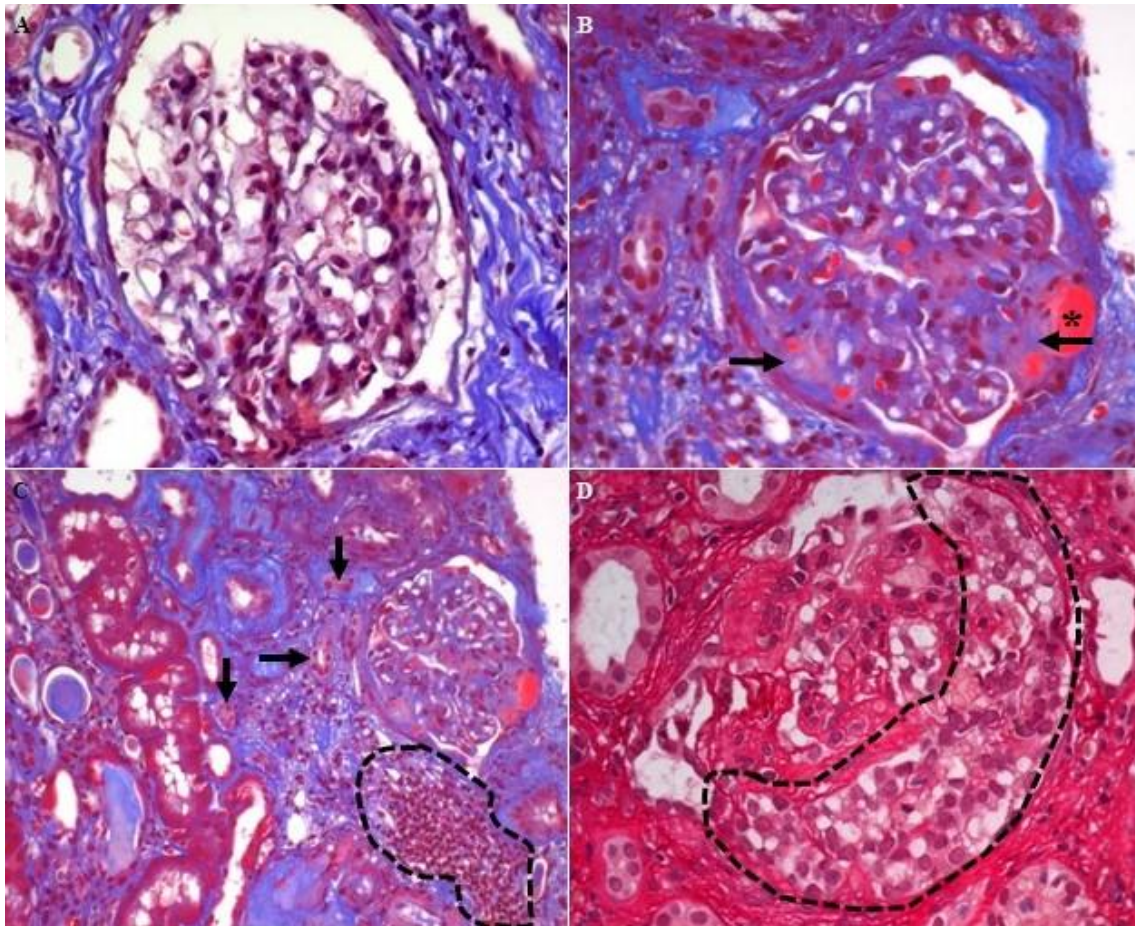


Figura 3: Biópsia renal com amostra emblocada em parafina para análise sob microscopia de luz comum evidenciando as alterações morfológicas da NIgA. (A) Glomérulo com padrões normais de celularidade e matriz mesangial (M0), ausência de hiper celularidade endocapilar (E0), sem glomerulosclerose segmentar (S0) e sem crescente celular. Caso de NIgA com classificação de Oxford M0E0S0T0C0 (TM,40x). (B) Presença de esclerose segmentar com aumento de matriz, sinequia (adesão do tufo capilar à cápsula de Bowman nas setas pretas) e hialinose arteriolar (*). Caso de NIgA com classificação de Oxford M1E0S1T1C0 (TM,40x). (C) Área de colágeno corada em azul, células coradas em vermelho mostra fibrose intersticial e atrofia tubular (setas pretas), identificada em cerca de 35% da área cortical (T1). Observa-se foco de infiltrado inflamatório mononuclear moderado (área tracejada). Caso de NIgA com classificação de Oxford M1E0S1T1C0 (TM,20x). (D) Glomérulo com crescente celular (área tracejada). Caso de NIgA com classificação de Oxford M1E1S1T1C2 (PS,40x). HE: Hematoxilina-Eosina. NIgA: Nefropatia por IgA. PS: Picrosírius. TM: Tricrômico de Masson.

B. Imunofluorescência (IF) direta

- Na IF há predominância de depósitos da imunoglobulina IgA (Figura 4A).
- A maioria das biópsias apresenta C3 nos locais de depósitos de imunocomplexos (Figura 4B), que está associada com maior gravidade das alterações morfológicas e lesão glomerular.
- A marcação positiva das proteínas C4, C4d, properdina, MBL e do complexo terminal do complemento (C5b-9), no tecido renal de pacientes NIgA, sugere ativação das vias alternativa e da lectina. A ausência de C1q determina pouca ou nenhuma participação da via clássica do sistema complemento.
- Podem ser identificadas também marcação positiva para-IgG, IgM ou ambos.

C. Microscopia Eletrônica de Transmissão (MET)

- A microscopia eletrônica de transmissão evidencia e confirma a presença de depósitos eletrodensos especialmente no mesângio (Figuras 4C-D).

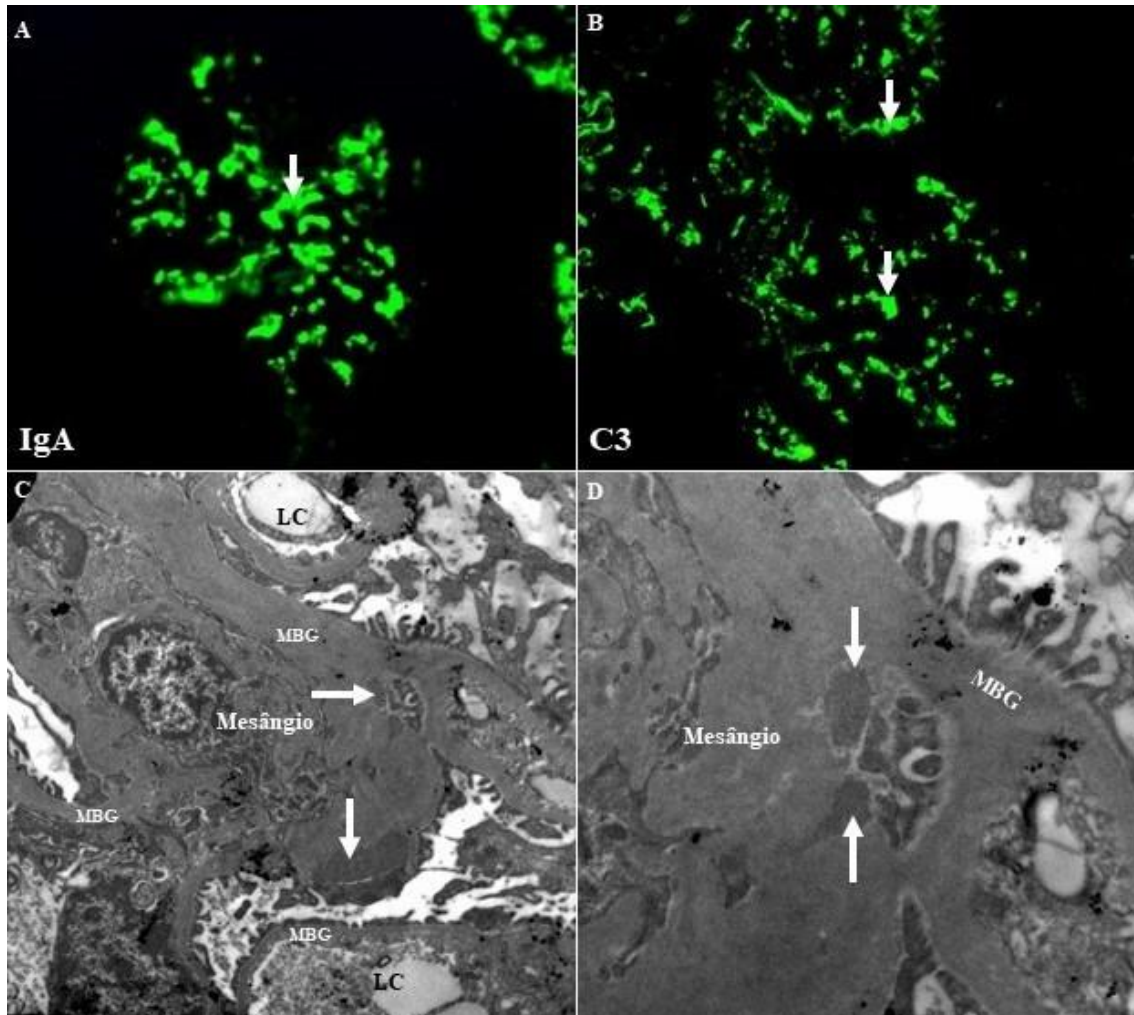


Figura 4: Alterações morfológicas da NIGA sob IF direta e MET. (A) IF direta para soro anti-IgA positiva acentuada e global em mesângio (seta branca) (anti-IgA, 20x). (B) IF direta para soro anti-C3 positiva acentuada mesangial e global (setas brancas) (anti-C3, 20x). (C) (4.400x) e (D) (12.000x). Em destaque os depósitos eletrodensos na região de mesângio (setas brancas). MBG: Membrana basal glomerular. IF: Imunofluorescência. LC: luz capilar. MET: Microscopia Eletrônica de Transmissão.

Diagnósticos diferenciais

- Na maioria das vezes, o diagnóstico da NIgA é simples, pois poucas doenças glomerulares apresentam depósitos de IgA.
- Nefrite Henoch-Schönlein púrpura, cuja distinção só é possível através das características clínicas.
- Nefrite lúpica, que pode apresentar marcação glomerular positiva para IgA por IF, podendo ser mais intensa ou não do que as marcações para IgG e IgM (típicas dessa doença). Geralmente, aspectos clínicos e marcadores sorológicos são suficientes para distinguir a NIgA da Nefrite lúpica. Casos com proliferação mesangial e marcação predominante de IgA são raros e apresentam positividade para Cq1 na IF e inclusões tubulares na MET, achados incomuns na NIgA.
- Na Nefropatia C1q e Glomerulonefrite lúpica-like associada ao HIV também pode ser observada marcação intensa de IgA, no entanto, diferencia-se da NIgA porque possuem marcação positiva para C1q.
- Glomerulonefrite IgA-dominante pós-infecção por *Staphylococcus sp*, geralmente, observada em pacientes com nefropatia diabética. Na fase aguda, as lesões são facilmente reconhecidas através do padrão histopatológico e podem apresentar depósitos granulares de IgA. No entanto, o diagnóstico diferencial na fase crônica/resolutiva é desafiador, uma vez que os depósitos de IgA persistem na região mesangial.
- Também há relatos de depósitos de IgA em Doenças de lesões mínimas, que cursam com síndrome nefrótica responsivas à terapia com esteróides, assim como em Nefropatia membranosa idiopática.

Referências

- DUVAL, A.; CAILLARD, S.; FRÉMEAUX-BACCHI, V. The complement system in IgAN: mechanistic context for therapeutic opportunities. [s.d.].
- GLEESON, P. J.; O'SHAUGHNESSY, M. M.; BARRATT, J. IgA nephropathy in adults—treatment standard. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 16, n. 3, p. 518–524, 2014.
- HAAS, M. Histologic subclassification of IgA nephropathy: A clinicopathologic study of 244 cases. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 29, n. 6, p. 829–842, 1 jun. 1997.
- JENNETTE, J. C.; OLSON, J. L.; SILVA, F.G.; D'AGATI, V. D. Heptinstall's pathology of the kidney. **Heptinstall's Pathology of the Kidney**, p. 1–1592, 11 jul. 2014.
- JEON, Y. H.; LEE, S.; KIM, D. W.; KIM, S.; BAE, S. S.; HAN, M.; SEONG, E.Y.; SONG, S.H. Serum and urine metabolomic biomarkers for predicting prognosis in patients with immunoglobulin A nephropathy. **Korean Journal of Nephrology**, 18 maio 2023.
- KIRYLUK, K.; LI, Y.; SCOLARI, F.; SANNA-CHERCHI, S.; CHOI, M.; VERBITSKY, M. *et al.* Discovery of new risk loci for IgA nephropathy implicates genes involved in immunity against intestinal pathogens. **Nature genetics**, v. 46, n. 11, p. 1187, 5 nov. 2014.
- KIRYLUK, K.; LI, Y.; MOLDOVEANU, Z.; SUZUKI, H.; REILY, C.; HOU, P. *et al.* GWAS for serum galactose-deficient IgA1 implicates critical genes of the O-glycosylation pathway. **PLOS Genetics**, v. 13, n. 2, p. e1006609, 1 fev. 2017.
- KNOPPOVA, B.; REILY, C.; KINH, R.G.; JULIAN, B.A.; NOVAK, J.; GREEN, T.J. Pathogenesis of IgA Nephropathy: Current Understanding and Implications for Development of Disease-Specific Treatment. **Journal of Clinical Medicine**, v. 10, n. 19, p. 4501, 1 out. 2021.
- KOURI, N.; STANGOU, M.; LIOULIOS, G.; MITSOGLOU, Z.; SERINO, G.; CHIURLIA, S.; COX, S.N.; STROPOU, P.; SCHENA, F.P.; PAPAGIANNI, A. Serum levels of mir-148b and let-7b at diagnosis may have important impact in the response to treatment and long-term outcome in iga nephropathy. **Journal of Clinical Medicine**, v. 10, n. 9, 1 maio 2021.
- LI, M. WANG, L.; SHI, D.C.; FOO, J.N.; ZHONG, Z.; KHOR, C.C. *et al.* Genome-wide meta-analysis identifies three novel susceptibility loci and reveals ethnic heterogeneity of genetic susceptibility for Iga nephropathy. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 31, n. 12, p. 2949–2963, 1 dez. 2020.
- MAILLARD, N.; WYATT, R.J.; JULIAN, B.A.; KIRYLUK, K.; GHARAVI, A.; FREMEAUX-BACCHI, V.; NOVAK, J. Current Understanding of the Role of Complement in IgA Nephropathy. **Journal of the American Society of Nephrology: JASN**, v. 26, n. 7, p. 1503, 1 jul. 2015.
- MEDJERAL-THOMAS N. R., COOK H. T., PICKERING M. C. Complement activation in IgA nephropathy. **Seminars in immunopathology**, v. 43, n. 5, p. 679–690, 11 agosto 2021.
- MOLDOVEANU, Z.; SUZUKI, H.; REILY, C.; SATAKE, K.; NOVAK, L.; XU, N. *et al.* Experimental evidence of pathogenic role of IgG autoantibodies in IgA nephropathy HHS Public Access. **J Autoimmun**, v. 118, p. 102593, 2021.
- PETERS, B.; BEIGE, J.; SIWY, J.; RUDNICKI, M.; WENDT, R.; ORTIZ, A. *et al.* Dynamics of urine proteomics biomarker and disease progression in patients with IgA nephropathy. **Nephrology Dialysis Transplantation**, 22 jun. 2023.
- RIZK, D. V.; SAHA, M.K.; HALL, S.; NOVAK, L.; BROWN, S.; HUANG, Z.Q.; FATIMA, H.; JULIANA, B.A.; NOVAK. Glomerular immunodeposits of patients with IgA nephropathy are enriched for IgG autoantibodies specific for galactose-deficient IgA1. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 30, n. 10, p. 2017–2026, 2019.

ROBERTS, I. S. D.; COOK, H.T.; TROYANOV., S.; ALPERS., C.E.; AMORE, A.; BARRATT, J. *et al.* The Oxford classification of IgA nephropathy: pathology definitions, correlations, and reproducibility. **Kidney International**, v. 76, n. 5, p. 546–556, 1 set. 2009.

SALEEM, N.; NASIR, H.; ANWAR, F.; AZIZ, M.; KHURSHID, K.; BASHIR, S.; KHAN, A. To evaluate the utility of Oxford classification in predicting renal outcome in IgA nephropathy patients. **International Urology and Nephrology**, p. 1–9, 28 jun. 2023.

SERINO, G. SALLUSTIO, F.; COX, S.N.; PESCE, F.; SCHENA, F.P. Abnormal miR-148b expression promotes aberrant glycosylation of IgA1 in IgA nephropathy. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 23, n. 5, p. 814–824, maio 2012.

SOARES, M. F. S.; ROBERTS, I. S. D. Histologic Classification of IgA Nephropathy: Past, Present, and Future. **Seminars in Nephrology**, v. 38, n. 5, p. 477–484, 1 set. 2018.

SUZUKI, H.; FAN, R.; ZHANG, Z.; BROWN, R.; HALL, S.; JULIANA, B.A. *et al.* **The Journal of Clinical** Aberrantly glycosylated IgA1 in IgA nephropathy patients is recognized by IgG antibodies with restricted heterogeneity **Investigation**, v. 119, n. 6, p. 1668, 6 jun. 2009.

TRIMARCHI, H.; BARRAT, J.; CATTRAN, D C.; COOK, H.T.; COPPO, R.; HAAS, M. *et al.* Oxford Classification of IgA nephropathy 2016: an update from the IgA Nephropathy Classification Working Group. **Kidney International**, v. 91, n. 5, p. 1014–1021, 1 maio 2017.

WANG, Y. N.; ZHOU, X.J.; CHEN, P.; YU, G.Z.; ZHANG, X.; HOU, P. *et al.* Interaction between GALNT12 and C1GALT1 associates with galactose-deficient IgA1 and IgA nephropathy. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 32, n. 3, p. 545–552, 1 mar. 2021.

YANAGAWA, H.; SUZUKI, H.; SUZUKI, Y.; KIRYLUK, K.; GHARAVI, A.G.; MATSUOKA, K. *et al.* A Panel of Serum Biomarkers Differentiates IgA Nephropathy from Other Renal Diseases. **PLOS ONE**, v. 9, n. 5, p. e98081, 23 maio 2014.

YEO, S. C.; CHEUNG, C. K.; BARRATT, J. New insights into the pathogenesis of IgA nephropathy. **Pediatric Nephrology (Berlin, Germany)**, v. 33, n. 5, p. 763, 1 maio 2018.

CAPÍTULO 06

Nefrite Lúpica

Giovanna Uehara; Ana Laura Carvalho da Silva

Bruna de Freitas Oliveira; Cyntia Camilo Franco Borges Zago

Juliana Reis Machado e Silva

Definição

- A Nefrite Lúpica (NL) é uma glomerulonefrite causada pela deposição de imunocomplexos nos glomérulos, os quais são consequência do Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES).
- LES é caracterizado como doença autoimune que cursa com inflamação crônica atingindo múltiplos órgãos. Desse modo, há uma ativação do sistema complemento local, o recrutamento de leucócitos com liberação de mediadores, o que resulta em lesão em glomérulos e outras estruturas renais.

Classificação

- A doença cursa com uma heterogeneidade histológica, clínica e laboratorial, além de uma frequente sobreposição de lesões celulares.
- Para classificá-la, a Sociedade Internacional de Nefrologia (ISN) e a Sociedade de Patologia Renal (RPS) propuseram, em publicação de 2004, uma classificação baseada nas lesões glomerulares e nas informações clínicas dos pacientes.
- Segundo ISN/RPS as lesões proliferativas glomerulares (proliferação mesangial, endocapilar e extracapilar) e a localização dos imunocomplexos são necessários para identificar as seis classes da NL.
- Em 2018, a classificação da NL sofreu uma atualização, a qual propôs modificações.
- A NL pode ser classificada segundo as alterações morfológicas em:
 - Classe I - NL Mesangiais Mínimas.
 - Classe II - Glomerulonefrite Proliferativas Mesangiais.
 - Classe III - Glomerulonefrite Lúpica Focal.
 - Classe IV - Glomerulonefrite Lúpica Difusa.
 - Classe V - Glomerulonefrite Lúpica Membranosa.
 - Classe VI - Glomerulonefrite Esclerosante Avançada.
 -

Avaliação de atividade e cronicidade

- Com base nos dados fornecidos pelo National Institutes of Health (NIH), descreveu-se o índice de atividade, que consiste em uma forma de avaliar a extensão da atividade e o índice de cronicidade da NL, revisado em 2018 (Tabela 1). Com o objetivo de realizar uma avaliação de natureza semi-quantitativa, a pontuação do índice de atividade varia de zero (0) a vinte quatro (24), a partir da observação de hiper celularidade endocapilar, presença de neutrófilos e/ou cariorrexe, necrose fibrinoide, depósitos hialinos, crescentes celulares e/ou fibrocelulares, além de inflamação intersticial. Já o índice de cronicidade varia de zero (0) a doze (12) com a análise de esclerose glomerular segmentar ou global, crescentes fibrosas, atrofia tubular e fibrose intersticial. De modo geral, a atribuição de pontos é realizada por meio de uma escala de zero (0) a três (3) para cada achado compatível, possibilitando supervisionar a progressão da doença na biópsia renal. A necrose fibrinoide e as crescentes têm um peso dobrado, por serem reconhecidas como indicadores de uma situação mais grave da NL.
- Nesta revisão de 2018 foram propostas que a cariorrexe que antes estava junto com necrose fibrinoide, passou a ficar com a infiltração de neutrófilos, e acrescentou crescente fibrocelular junto com crescente celular. Já no índice de cronicidade acrescentou a esclerose segmentar junto com esclerose global, contando o escore de glomerulosclerose.

Tabela 1. Sistema de pontuação de atividade e cronicidade na NL descrito pelo *National Institutes of Health (NIH)*

Índice de atividade	Pontuação
Hiper celularidade endocapilar	0-3
Neutrófilos/cariorrexe	0-3
Necrose fibrinóide	(0-3) x2
Depósitos hialinos	(0-3)
Crescentes celulares/fibrocelulares	(0-3) x2
Inflamação intersticial	0-3
Total	0-24
Índice de cronicidade	Pontuação
Escore de glomerulosclerose	0-3
Crescentes fibrosas	0-3
Atrofia tubular	0-3
Fibrose intersticial	0-3
Total	0-12

Fonte: Elaborado pelo autor, 2023.

Tabela 2. Definições dos índices de atividade e cronicidade proposto pelo *National Institutes of Health (NIH)*.

Atividade

Hipercelularidade endocapilar em < 25% (1+), 25-50% (2+) ou >50% (3+) dos glomérulos

Neutrófilos/cariorrexe em < 25% (1+), 25-50% (2+) ou >50% (3+) dos glomérulos

Necrose fibrinóide em < 25% (1+), 25-50% (2+) ou >50% (3+) dos glomérulos

Lesões tipo “wire loop” e/ou trombos hialinos em < 25% (1+), 25-50% (2+) ou >50% (3+) dos glomérulos

Crescentes celulares e/ou fibrocelulares em < 25% (1+), 25-50% (2+) ou >50% (3+) dos glomérulos

Leucócitos intersticiais em < 25% (1+), 25-50% (2+) ou >50% (3+) do córtex

Cronicidade

Esclerose global e/ou segmentar em < 25% (1+), 25-50% (2+) ou >50% (3+) dos glomérulos

Crescentes fibrosas em < 25% (1+), 25-50% (2+) ou >50% (3+) dos glomérulos

Atrofia tubular em < 25% (1+), 25-50% (2+) ou >50% (3+) dos túbulos corticais

Fibrose intersticial em < 25% (1+), 25-50% (2+) ou >50% (3+) do córtex

Fonte: Elaborado pelo autor, 2023.

Epidemiologia

- A NL acompanha os mesmos padrões epidemiológicos que o LES, de modo que há uma prevalência em mulheres jovens-adultas e nas populações hispânicas, afrodescendentes e asiáticas. Além disso, o cenário mais comum de desenvolvimento da NL é nos cinco primeiros anos após o diagnóstico de LES ou, em alguns casos, pode ser a primeira manifestação da doença. Além disso, 30 a 50% dos pacientes com LES irão apresentar algum tipo de comprometimento renal, sendo o mesmo bastante variado. Ainda, entre 5 e 20% dos pacientes com NL evoluem para uma doença renal de estágio terminal após dez anos do diagnóstico inicial de LES. Por fim, a NL em pacientes com LES está relacionada com maior índice de morbidade e mortalidade, sendo necessário ter uma atenção redobrada a esses indivíduos e à atividade da doença.

Etiopatogênese

- A NL é uma inflamação renal decorrente do LES, uma doença autoimune inflamatória crônica, mas sem uma etiopatogênese definida. O cenário mais aceito atualmente é a associação de diversos fatores que induzem essa inflamação nos rins, dentre eles, tem-

se a predisposição genética, a disfunção do sistema imune e fatores ambientais como: exposição solar, infecções, intervenções cirúrgicas, situações de estresse, gravidez, uso de anticoncepcionais orais, dentre outros.

- No que diz respeito à resposta imunológica sistêmica em pacientes com LES, ocorre uma exposição a autoantígenos devido a falhas na depuração de material genético e de células mortas, resultantes de deficiências nos mecanismos de apoptose do indivíduo. A presença de autoantígenos leva à hiperativação de receptores Toll-like (TRL) para ácido nucleico em endossomos. Esses receptores são responsáveis pelo reconhecimento de estruturas próprias do indivíduo, pelo estímulo para produção de mediadores pró-inflamatórios e pela ativação de células T autorreativas, ampliando a resposta imune celular. Além disso, os ácidos nucleicos endógenos podem desencadear a proliferação de células B, e com o auxílio das células T, produzem anticorpos anti-DNA e anti-nucleares, resultando na formação de imunocomplexos (IC) circulantes e *in situ*. Os IC são depositados nos rins e estimulam a ativação da via clássica do complemento, gerando proteínas C quimioatrativas, que vão induzir o recrutamento de neutrófilos. Em decorrência desse recrutamento, são liberadas citocinas capazes de aumentar o efeito sistêmico e ainda possibilita a formação de anticorpos de memória, caracterizando dessa forma a cronicidade dessa inflamação. Com isso, a atuação de citocinas, quimiocinas e fatores de crescimento produzem um perfil de inflamação tanto local quanto sistêmico, acompanhado por aumento na circulação de células imunológicas. Nessas circunstâncias, é possível a deposição renal de C3, C1q e C4, ocasionando uma diminuição nos níveis séricos.
- Ao considerar a produção de autoanticorpos e conseqüentemente a formação de IC, é possível associá-los com a reação imunológica do paciente. Por exemplo, as anti-proteínas pentraxin 3 e proteína C reativa podem intensificar a autoimunidade sistêmica, enquanto diferentes anticorpos estimulam a ativação de autoantígeno-específico na imunidade adaptativa, principalmente no rim.
- Em relação à circulação, pode-se ter uma disfunção das células endoteliais dos vasos sanguíneos renais, de modo a recrutar mais células inflamatórias e causar mais lesões às células renais. Esses processos associados irão desencadear uma glomerulonefrite, cujas principais conseqüências podem ser a lesão podocitária, as proliferações mesangial, endotelial e epitelial, e deposição de matriz mesangial, os quais retroalimentam a inflamação glomerular.
- O recrutamento de leucócitos, produção de citocinas e deposição de imunocomplexos e componentes do complemento no rim, contribuem para o desenvolvimento das lesões em todos os compartimentos do rim (Figura 1).

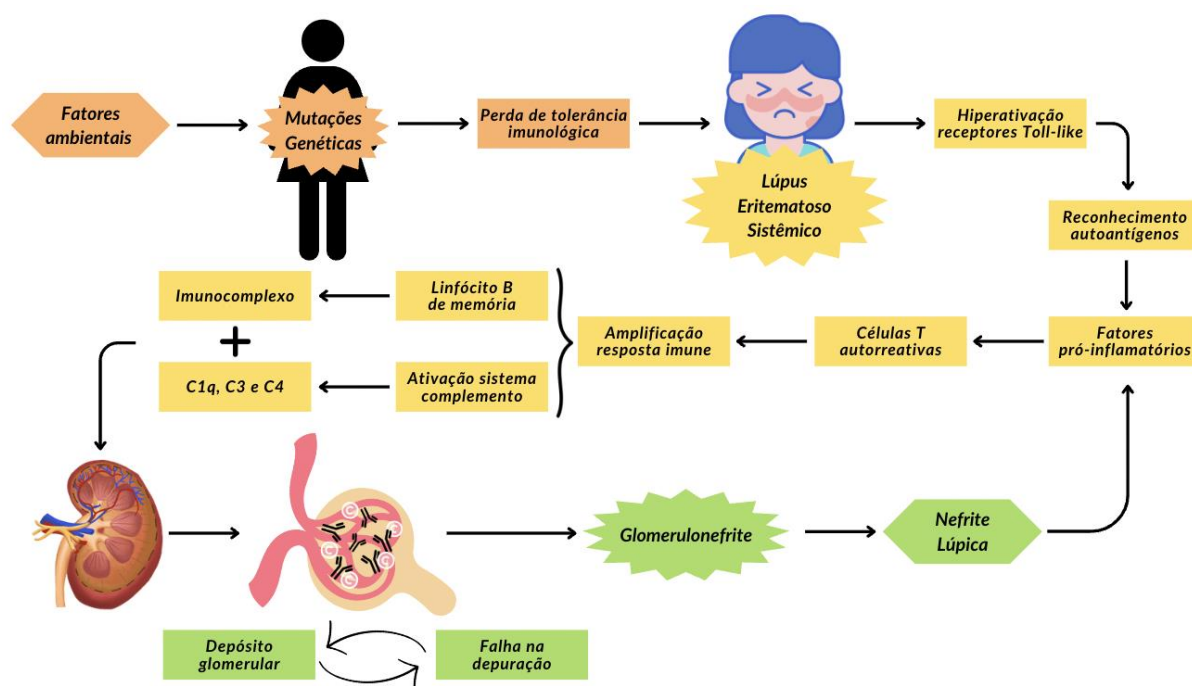


Figura 1: Patogênese da Nefrite Lúpica. A associação de uma série de fatores ambientais - infecções virais, desequilíbrios hormonais, uso de medicamentos, episódios frequentes de estresse e exposição excessiva ao UV - e, em alguns casos, uma predisposição genética, podem contribuir para uma série de mutações genéticas, as quais podem levar a disfunção do sistema imunológico. Dentre as possíveis alterações, tem-se a perda de tolerância imunológica, que pode desencadear a doença autoimune, como o Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES). Quando o indivíduo tem o LES instalado em seu organismo, há maior formação de células apoptóticas e a hiperativação de receptores Toll-like, de modo que se tenha maior reconhecimento de autoantígenos e estímulo à produção de fatores pró-inflamatórios. Assim, a partir do aumento de citocinas, quimiocinas e fatores de crescimento circulantes, a produção de células T autorreativas e a resposta imune desse organismo tendem a ser amplificadas, de modo que se tenha mais linfócitos B de memória, os quais irão produzir e liberar imunocomplexos, e a ativação do Sistema Complemento, com a produção de C1q, C3 e C4. Tais produtos são depositados no glomérulo em decorrência de uma falha na depuração renal, que se intensifica à medida que esses depósitos aumentam, de modo a favorecer um cenário de ainda mais formação de imunocomplexos, cujo resultado é o desenvolvimento de glomerulonefrite. Como o LES é uma doença crônica e sistêmica, tem-se exposição frequente aos autoantígenos e, conseqüentemente, a continuidade, por tempo indeterminado, do cenário descrito anteriormente. Sendo assim, a glomerulonefrite pode ser de intensidade variável, a depender da presença ou não de alguns fatores, como a lesão podocitária, as proliferações mesangial, endotelial e epitelial, a deposição na matriz extracelular e a disfunção renal.

Clínica

- O paciente com NL pode apresentar variação clínica extensa, geralmente a sintomatologia é coerente com a classe morfológica do paciente, porém isso não é regra.
- Dentre os cenários possíveis, tem-se um paciente assintomático, com exame urinário e funções renais normais, inclusive sem proteinúria (típico da classe I) e, até casos de síndrome nefrótica (Classe II) ou síndrome nefrítica (Classe III e IV), sendo esta última o quadro sindrômico mais comum.
- De maneira geral, o que se observa na maioria dos pacientes é proteinúria e/ou hematúria moderadas e a possibilidade de leucocitúria quando há lesão glomerular ativa. Além disso, em alguns casos, pode-se ter hipertensão como manifestação inicial da NL e quadro avançado de doença renal crônica.

- Em casos com comprometimento vascular há lesões vasculares renais oclusivas devido à síndrome antifosfolípide (SAF) e outras microangiopatias trombóticas (TMAs), que podem ocorrer concomitantemente ou independentemente da nefrite lúpica. Os pacientes podem ser assintomáticos, com apenas proteinúria leve ou podem apresentar hipertensão, proteinúria nefrótica ou sedimento urinário ativo.
- Um outro achado importante, que pode estar relacionado com a atividade da doença, é o consumo de C3, C1q e C4 séricos, assim como uma variedade de auto anticorpos, como anti-dsDNA, anti-Sm, ANAs, anti-Ro, dentre outros, sendo o anti-dsDNA considerado o mais específico para lesão renal.

Prognóstico

- O prognóstico da NL costuma estar associado com a classificação histológica da doença, de modo que pode ser estabelecida uma relação evolutiva. Sendo assim, os pacientes com o diagnóstico nas classes iniciais (I e II) tendem a ter melhor prognóstico do que os pacientes de classes mais avançadas (III, IV e V), enquanto a Classe VI indica um estado completamente irreversível, uma vez que a doença renal crônica já está estabelecida. No entanto, como a NL é complexa e pode apresentar diferentes características. É recomendado analisar outros fatores antes de determinar o prognóstico. Por exemplo, se o paciente apresenta outras comorbidades, o estilo de vida, o tratamento escolhido e a resposta do indivíduo.
- Nos últimos anos, a sobrevivência e a preservação da função renal desses indivíduos apresentaram melhora. Porém, a NL continua sendo uma das principais causas de morte de pacientes com LES, sendo que entre 5 a 20% dos casos de NL podem evoluir para uma doença renal terminal em até 10 anos do diagnóstico inicial do LES. Além disso, mesmo quando o paciente é responsivo ao tratamento e entra em estado de remissão, há possibilidade de recidiva em até 35% dos casos.
- Sendo assim, para prevenir a progressão de NL é necessário diagnóstico precoce e preciso, que permita um direcionamento terapêutico rápido para o paciente.

Morfologia

A. Microscopia de luz (ML)

➤ Classe I - Alterações Mesangiais Mínimas

- Glomérulos normais (Figuras 2A-D).

➤ Classe II - Alterações Proliferativas Mesangiais

- Proliferação de células mesangiais maior ou igual a quatro (4) por eixo, sem diminuir a luz capilar (Figuras 3A-D).

➤ **Classe III - Glomerulonefrite Lúpica Focal**

- Devido a presença de depósitos subendoteliais há infiltrado inflamatório e hiper celularidade endocapilar acometendo menos de 50% dos glomérulos da amostra. Podendo haver graus variáveis de lesões ativas como necrose fibrinóide e crescentes, além de lesões crônicas (Figuras 4A-D) traduzidos nos índices de atividade e cronicidade.

➤ **Classe IV - Glomerulonefrite Lúpica Difusa**

- Devido a presença de depósitos subendoteliais há infiltrado inflamatório e hiper celularidade endocapilar acometendo 50% ou mais dos glomérulos da amostra. Podendo haver graus variáveis de lesões ativas como necrose fibrinóide e crescentes, além de lesões crônicas (Figuras 5A-D) traduzidos nos índices de atividade e cronicidade.
- No compartimento intersticial pode apresentar infiltrado inflamatório.
- É importante ressaltar que as lesões das classes III e IV são semelhantes, o que as diferencia é o número de glomérulos acometidos, se focal menos de 50% e difuso 50% ou mais. Ambas podem apresentar grandes depósitos subendoteliais (wire loop), necrose fibrinóide e crescentes.

➤ **Classe V - Glomerulonefrite Lúpica Membranosa**

- Caracterizada por depósitos subepiteliais (Figuras 8C-D), e a membrana basal pode apresentar irregularidades como espículas e/ou correntes (Figuras 6A-D).
- Pode ser mista quando estiver associada com classe III ou Classe IV.

➤ **Classe VI - Glomerulonefrite Esclerosante Avançada**

- Lesões cicatriciais e esclerosantes de caráter avançado em mais de 90% dos glomérulos analisados, acompanhados por fibrose intersticial e atrofia tubular intenso (Figuras 7A-B) considerada doença renal crônica.

B. Imunofluorescência (IF) direta

- Na NL é comum encontrar depósitos de imunoglobulinas (IgA, IgM e IgG) e de componentes do complemento (C3 e C1q) mesangial e nas alças capilares nos glomérulos caracterizando as diferentes classes. Além disso pode ser encontrados depósitos extra glomerulares, em capilares peritubulares, túbulos e vasos.
- A presença de depósitos de IgG dominante ou co-dominante e C1q pelo menos moderado são sugestivos de LES.
- Na classe V há depósitos finamente granulares subepiteliais global e difuso nos glomérulos, especialmente de IgG e C1q (Figura 8A-B).

- Quando a amostra apresenta marcação positiva para as três imunoglobulinas (IgA, IgG e IgM), e para os componentes C3, C1q, kappa e lambda, ela é considerada um padrão "full house" (Figura 9A-H).

C. Microscopia Eletrônica de Transmissão (MET)

- Na MET há depósitos eletrondensos amorfos no mesângio em todas as classes, sendo que nas classes III e IV apresentam também depósitos subendoteliais nas alças capilares e na classe V depósitos subepiteliais (Figuras 8C-D). Podem ser encontrados também depósitos na membrana basal de túbulos e capilar peritubular.
- Inclusões túbulo reticulares podem ser encontradas no citoplasma de células endoteliais.
- Também é comum o apagamento de pedicelos.

Morfológicamente os cinco critérios sugestivos de NL são:

- 1- Padrão full house
- 2- Deposição de C1q de intensidade moderada
- 3- Depósitos subendoteliais e subepiteliais concomitantes
- 4- Depósitos glomerulares e extraglomerulares
- 5- Inclusões túbulo reticulares no citoplasma de células endoteliais sob MET

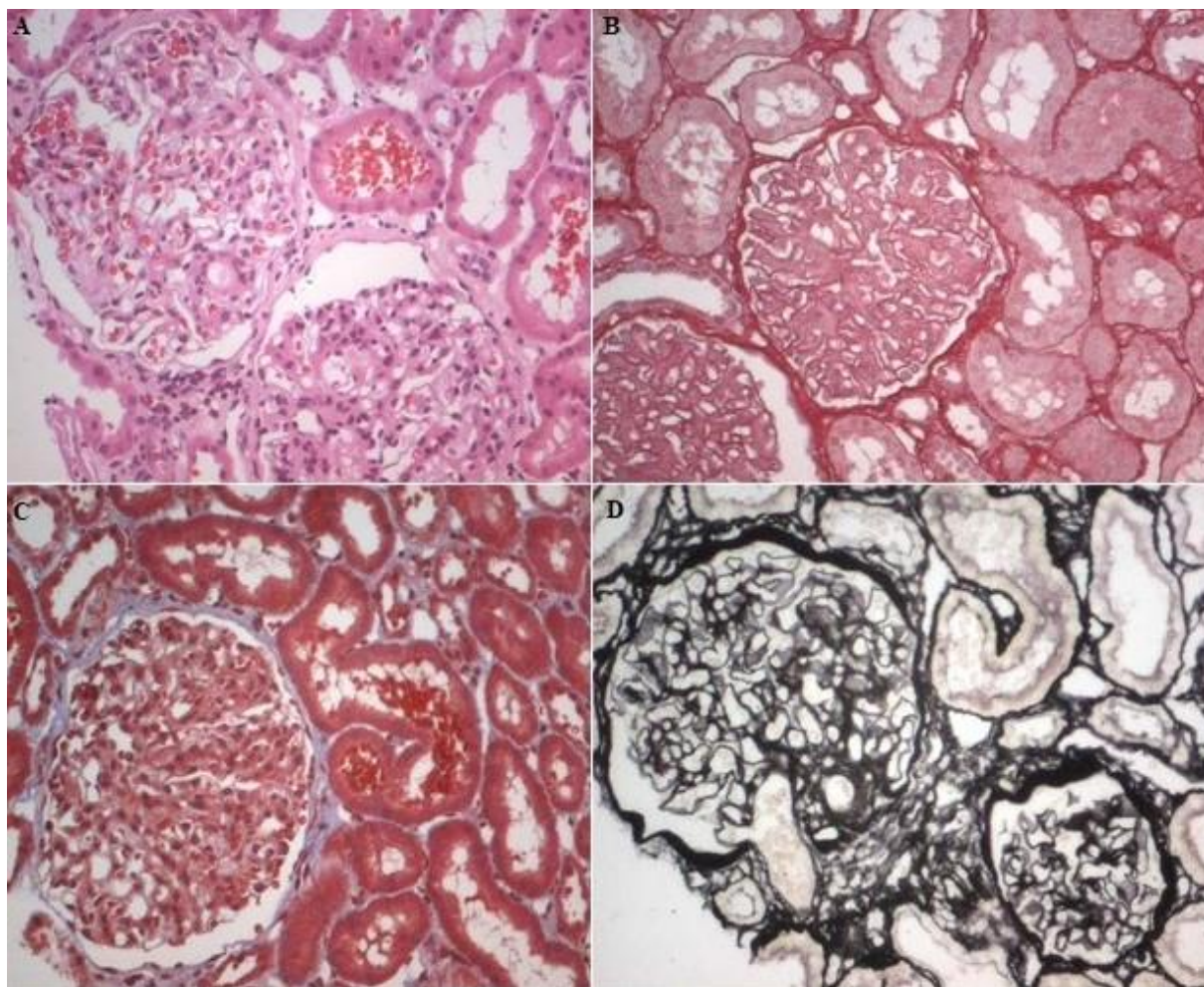


Figura 2: Biópsia renal sob microscopia de luz comum em diferentes colorações. NL Classe I (A) (HE, 40x); (B) (PS, 40x); (C) (TM, 40x) e (D) (PAMS, 40x). Glomérulos com a celularidade, a matriz mesangial e a membrana basal dentro dos padrões da normalidade. HE: Hematoxilina-Eosina. PAMS: Prata Metenamina. PS: Picrosírius. TM: Tricrômico de Masson.

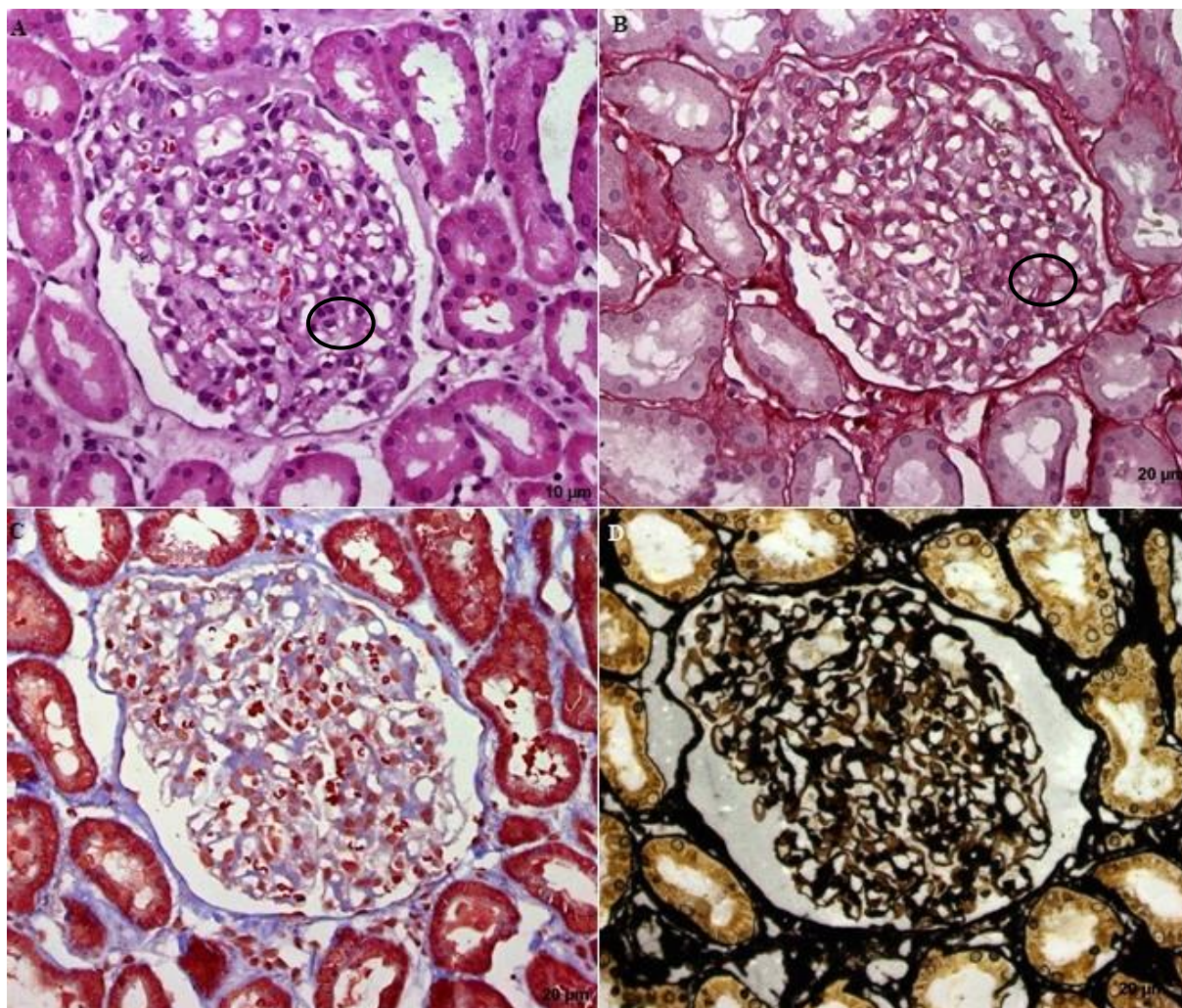


Figura 3: Biópsia renal sob microscopia de luz comum em diferentes colorações. NL classe II (A) (HE, 40x); (B) (PS, 40x); (C) (TM, 40x) e (D) (PAMS, 40x). Glomérulo com discreta hiper celularidade mesangial (círculo). HE: Hematoxilina-Eosina. PAMS: Prata Metenamina. PS: Pícosírius. TM: Tricrômico de Masson.

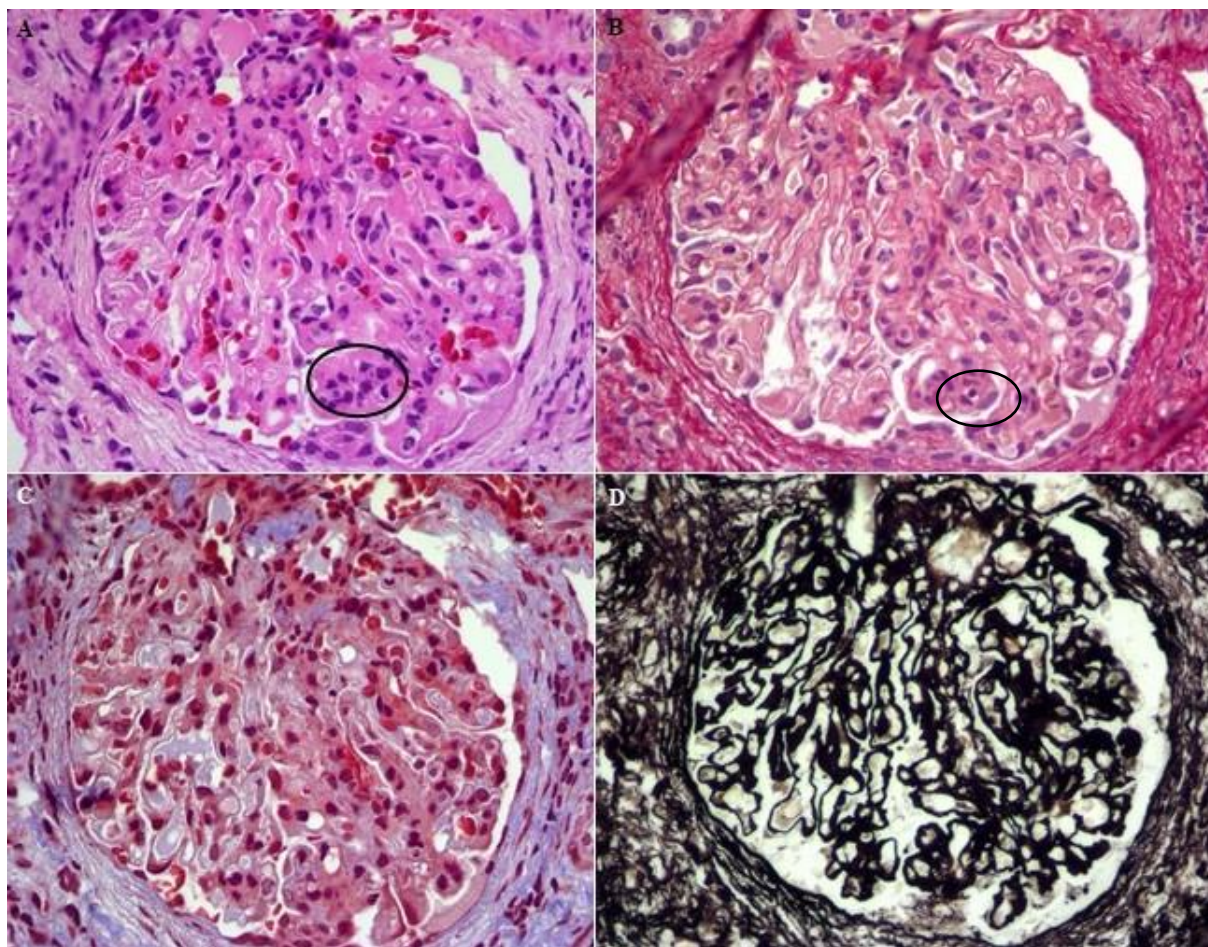


Figura 4: Biópsia renal sob microscopia de luz comum evidenciando alterações morfológicas da NL Classe III ou IV, dependendo da quantidade de glomérulos acometidos. (A) (HE, 40x); (B) (PS, 40x); (C) (TM, 40x) e (D) (PAMS, 40x). Glomérulos com hiper celularidade mesangial e endocapilar com infiltrado leucocitário (círculo). Hematoxilina-Eosina. PAMS: Prata Metenamina. PS: Pícosírius. TM: Tricrômico de Masson.

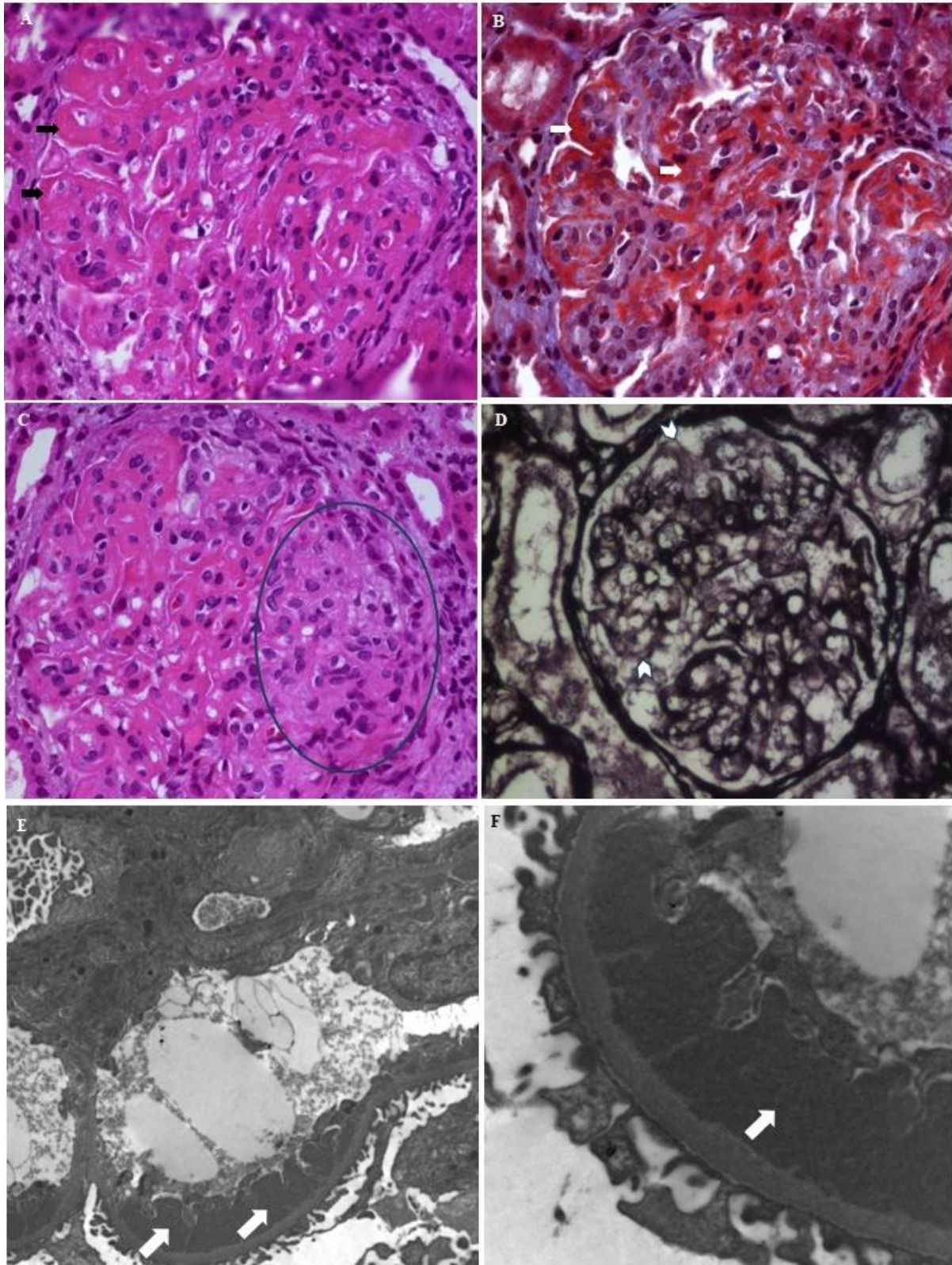


Figura 5: Biópsia renal de NL Classe IV sob microscopia de luz comum em diferentes colorações e microscopia eletrônica de transmissão. (A) depósitos hialinos subendoteliais com padrão *wire loop* (setas pretas) (HE, 40x); (B) depósitos fucsínófilicos (setas brancas) (TM, 40x); (C) Glomérulo com hiper celularidade endocapilar (círculo) (HE, 40x) e (D) duplicação da membrana basal (cabeça de setas) (PAMS, 40x); (E) Alça capilar glomerular com depósitos eletrondensos subendoteliais (setas brancas), sugestivos de natureza imune (MET, 3000x); (F) detalhe dos depósitos (MET, 12000x). HE: Hematoxilina-Eosina. PAMS: Prata Metenamina. PS: Picrosíríus. TM: Tricrômico de Masson. MET: Microscopia Eletrônica de Transmissão.

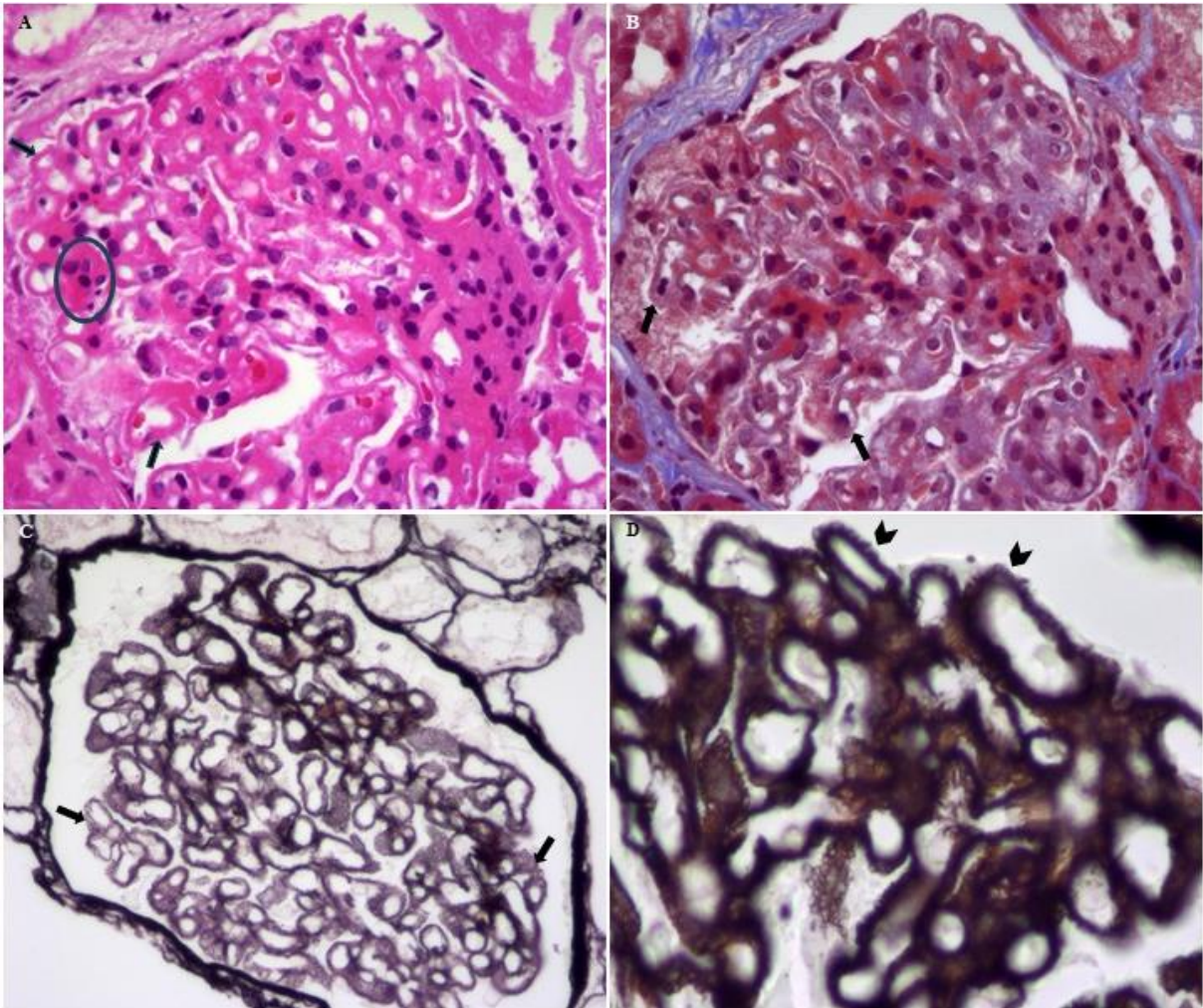


Figura 6: biópsia renal sob ML comum em diferentes colorações. NL Classe V (A) e (B) Glomérulo com espessamento das alças capilares globalmente (setas pretas), com alguns eixos mesangiais com hiper celularidade discreta (círculo) (HE e TM, 20x); (C) e (D) irregularidades na membrana basal, com aspecto de favo de mel (setas pretas) e presença de espículas (cabeça de seta) (PAMS, 20x e 40x). HE: Hematoxilina-Eosina. PAMS: Prata Metenamina. PS: Picrosúrio. TM: Tricrômico de Masson.

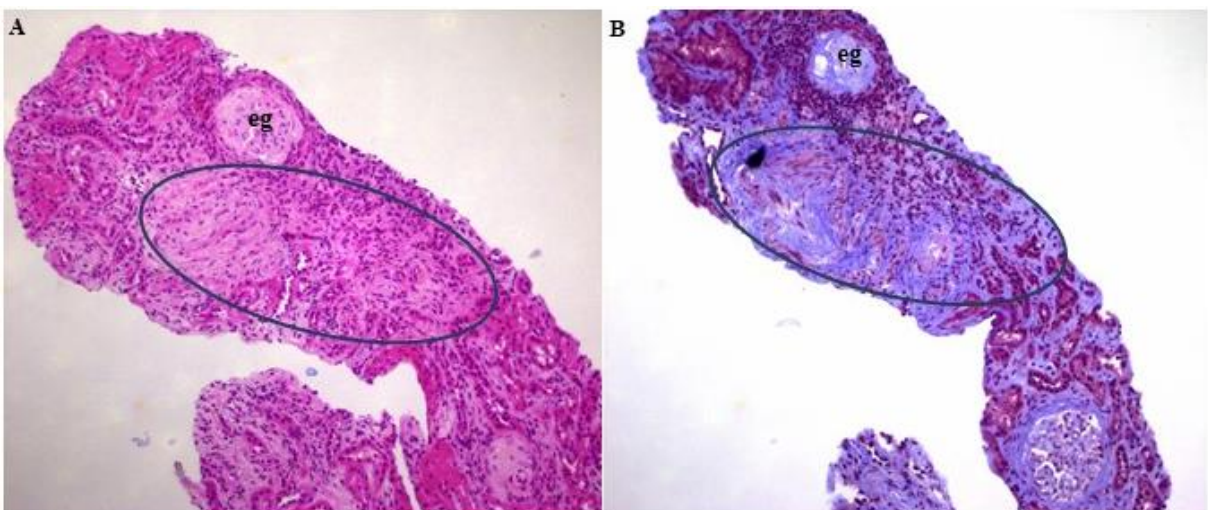


Figura 7: biópsia renal sob ML em diferentes colorações. NL Classe VI (A) HE (10X) e (B) TM (10X) em ambos há dois glomérulos sendo um deles com esclerose global (eg). No compartimento intersticial há acentuada fibrose intersticial, atrofia tubular (FIAT) acompanhada de discreto infiltrado inflamatório mononuclear (círculo). Hematoxilina-Eosina. TM: Tricrômico de Masson.

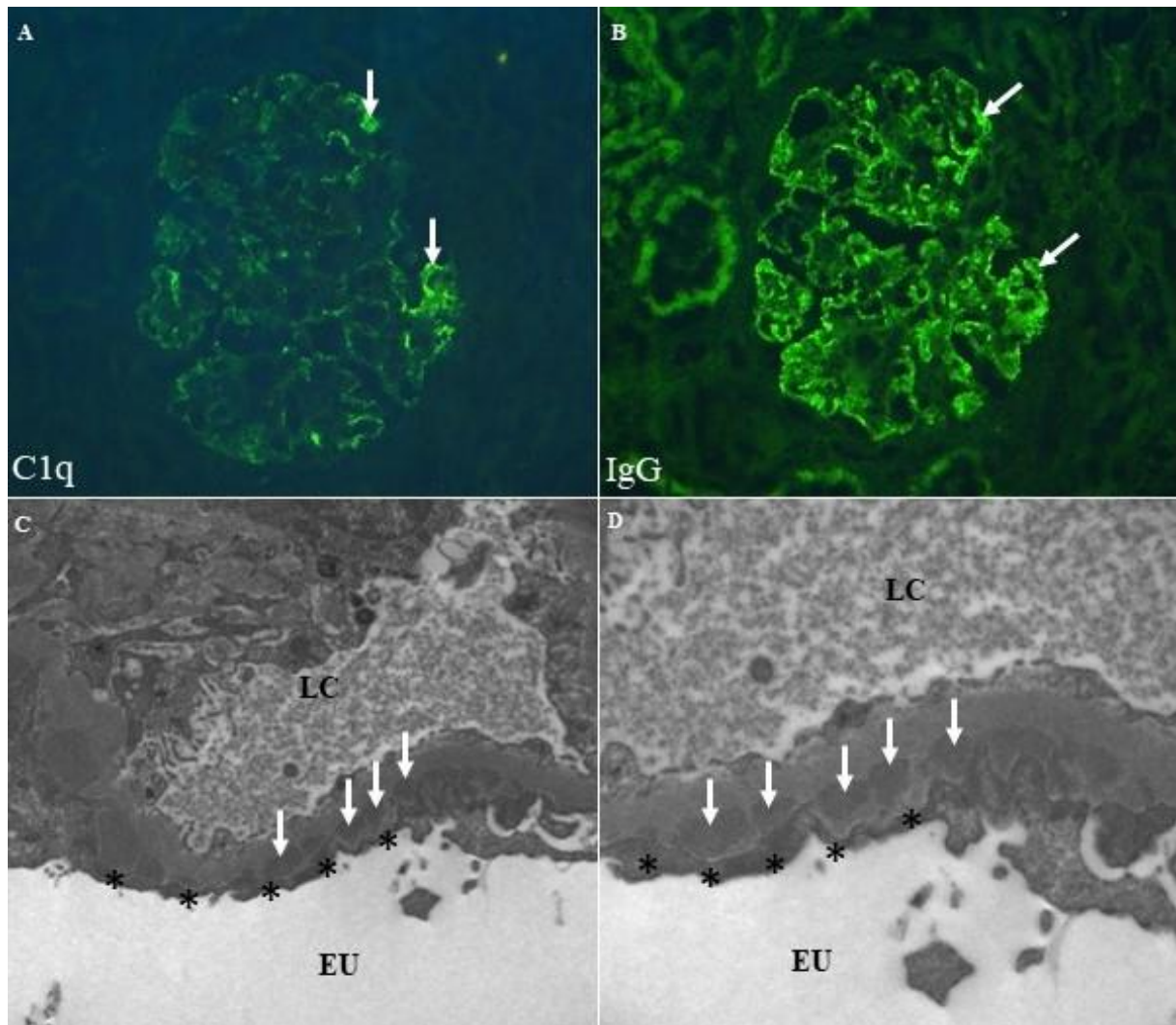


Figura 8: Alterações morfológicas da NL Classe V sob IF direta e MET. (A) Depósito de C1q moderado, padrão finamente granular, nas alças capilares dos glomerulos (seta) (anti-C1q, 20x). (B) Depósito de IgG acentuado mesangial e granular nas alças capilares glomerulares (seta) (anti-IgG, 20x). Alça capilar glomerular com depósitos amorfos eletrondensos subepiteliais (setas) e intenso apagamento de pedicelos podocitários (asteriscos) (C) (7000x) e (D) (12000x). EU: espaço urinário. IF: Imunofluorescência. LC: luz capilar. MET: Microscopia Eletrônica de Transmissão.

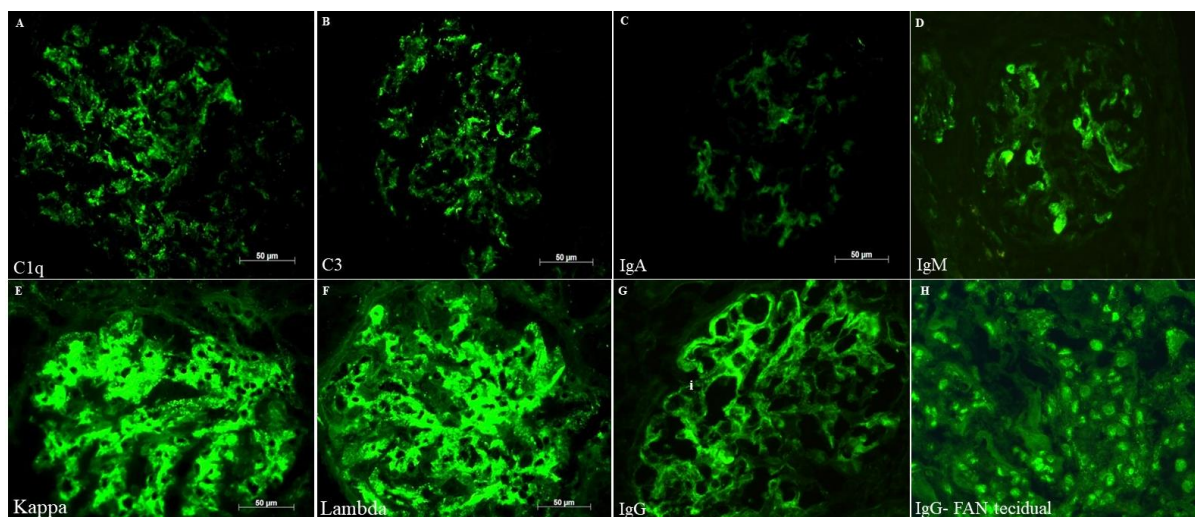


Figura 9: Biópsia renal sob IF direta- NL padrão *full house* (A-G). (A) Soro anti-C1q positivo global no mesângio (40x). (B) Soro anti-C3 positivo global no mesângio (40x). (C) Soro anti-IgA positivo discreto global no mesângio (40x). (D) Soro anti-IgM positivo global no mesângio (40x). (E) Soro anti-Kappa positivo acentuado global no mesângio (40x). (F) Soro anti-Lambda positivo acentuado global no mesângio (40x). (G) Soro anti-IgG positivo acentuado global no mesângio e nas alças capilares (40x). (H) Soro anti-IgG positivo nos núcleos das células, caracterizando FAN tecidual (40x). IF: Imunofluorescência.

Diagnósticos diferenciais

- A NL apresenta ampla possibilidade de diagnósticos diferenciais, dentre eles, a Crioglobulinemia Mista Tipo II, diversas Glomerulonefrites (GN), a NL induzida por fármacos, Nefropatia IgA, Nefropatia C1q e Síndrome de Sjögren. No caso das GN, tem-se as Membranoproliferativas, as Pós-Infecção, as Membranosas Idiopáticas, as *Lupus-like* e a Crescêntica Pauci-imune.
- Crioglobulinemia Mista Tipo II: depósito de estruturas fibrilares, predominância de macrófagos nos capilares glomerulares e de IgM subepitelial, além de estar frequentemente associada com o vírus da hepatite C;
- NL induzida por fármaco: pouca ou nenhuma presença de anticorpo anti-dsDNA ou de doença renal, em contrapartida, elevada frequência de anticorpos anti-histona, podendo ser testada a partir da retirada do fármaco e observação se houve melhora do paciente;
- Nefropatia IgA: depósito dominante ou co-dominante de IgA, sem lesão túbulo-reticular ou depósito imune extraglomerular;
- Nefropatia C1q: depósito imune de C1q mesangial, sem evidências clínicas do LES;
- GN Membranoproliferativa: depósito mais intenso de C3, IgG e IgM subendoteliais com duplicação de membrana basal glomerular e com sorologia negativa para LES;
- GN associada a infecção: depósito de IgG e C3 subepitelial e em padrão granular com pouco depósito de C1q;
- GN Membranosa Primária: positividade para anticorpos para receptores de fosfolipase A2 e ausência de critérios clínicos para LES;
- GN *Lupus-like*: morfologia semelhante a NL e ausência de critérios clínicos para LES;
- GN Crescêntica Pauci-imune: poucos depósitos de imunoglobulinas e complemento.

Referências

- AL-SOUDI, A.; KAAJI, M. H.; TAS, S. W. Endothelial cells: from innocent bystanders to active participants in immune responses. **Autoimmunity**, v. 16, n. 9, p.951-962, 2017.
- ANDERS, H. J.; SAXENA, R.; ZHAO, M. H.; PARODIS, I.; SALMON, J. E.; MOHAN, C. Lupus nephritis. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 6, n. 1, p.1-25, 2020.
- BAJEMA, I. M.; WILHELMUS, S.; ALPERS, C. E.; BRUJIN, J. A.; COLVIN, R. B.; COOK, H. T.; *et al.* Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. **Kidney International**, v. 93, n. 4, p. 780-798, 2018.
- BARROS, R. T.; ALVES, M. A. R.; DANTAS, M.; KIRSZTAJN, G. M.; SENS, Y.A. S. Glomerulopatias: Patogenia, Clínica e Tratamento. **Sarvier**, v.1, n. 2, p. 457, 2005.
- BERGKAMP, S. C.; WAHADAT, M. J.; SALAH, A.; KUJIPERS, T. W.; SMITH, V.; TAS, S. W.; *et al.* Dysregulated endothelial cell markers in systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Inflammation**, v. 20, ed. 1, 2023.
- COLVIN, R. B.; CHANG, A. **Kidney Diseases**. Salt Lake City: Amirsys, Philadelphia, 2016.
- HOUSSIAU, F. A.; GINZLER, E. M. Current treatment of lupus nephritis. **Lupus**, v. 17, ed. 5, p. 426-430, 2008.
- JAVEED, S.; SADAF, S.; BATOOL, S.; BATOOL, A.; RAFIQUE, Z.; CHUGHTAI, A. S. Spectrum of Morphological and Immunofluorescence Patterns in Lupus Nephritis: A Single Institutional Study. **Cureus**, 2022.
- KOTZEN, E. S.; ROY, S.; JAIN, K. Antiphospholipid Syndrome Nephropathy and Other Thrombotic Microangiopathies Among Patients With Systemic Lupus Erythematosus. **Adv Chronic Kidney Dis**. v. 26, n. 5, p. 376–386. 2019.
- KUDOSE, S.; SANTORIELLO, D.; BOMBACK, A. S.; STOKES, B.; D'AGATI, V.; MARKOWITZ, G.S. Sensitivity and Specificity of Pathologic Findings to Diagnose Lupus Nephritis. **Clin J Am Soc Nephrol**. v. 14, n. 11, p. 1605-1615, 2019.
- MARRERO, W. M. B., LUNA, Y. V., MARRERO, W. A. B. Lupus eritematoso sistémico. **Acta Médica del Centro**, v. 11, n. 1, p. 82-95, 2016.
- PINHEIRO, S. V. B.; DIAS, R. F.; FABIANO, R. C. G. ARAÚJO, S. de. A.; SILVA, A.C.S. Nefrite Lúpica em pediatria. **Brazilian Journal of Nephrology**, 2018.
- STORJAN, G.; PETRI, M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: an update. **Current Opinion in Rheumatology**, v. 30, ed. 2, p. 144-150, 2018.
- WEENING, J.J.; D'AGATI, V.D.; SCHWARTZ, M.M.; SESHAN, S. V.; ALPERS, C. E.; APPEL, G. B. *et al.* The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. **Kidney Int.**, v. 65, n. 2, p. 521-530, 2004.
- YU, FENG.; HASS, M.; GLASSOCK, R.; ZHAO, M. H. Redefining lupus nephritis: clinical implications of pathophysiologic subtypes. **Nature Reviews Nephrology**, v.13, n. 8, p. 483-495, 2017.
- ZHOU, X.J.; LASZIK, Z.; NADASDY, T.; D'AGATI, V. D.; SILVA, F. G. Silva's diagnostic renal pathology. Cambridge: **Cambridge University**, 2016.

CAPÍTULO 07

Glomerulonefrite Anti-Membrana Basal Glomerular

Gláucia Eloísa Munhoz de Lion Siervo

Hugo Felix Perini

Definição

- A glomerulonefrite anti-membrana basal glomerular (anti-MBG) é uma doença autoimune caracterizada pela presença de anticorpos anti- MBG que resulta em uma glomerulonefrite.
- Pode estar associada com quadro hemorragia pulmonar, o que caracteriza a Síndrome de Goodpasture.
- Geralmente o anticorpo envolvido é o IgG e raramente o IgA.

Classificação

- **Glomerulonefrite anti-MBG típica**
 - Definida pela sorologia positiva para anticorpos (especificamente IgG) anti- MBG.
 - A doença típica normalmente tem curso mais rápido e agressivo.
 - A manifestação clínica mais comum (cerca de 80% dos pacientes) é a glomerulonefrite rapidamente progressiva (GNRP).
 - Os achados envolvem a presença de sedimento urinário ativo, hematúria (macro ou microscópica), proteinúria e oligúria.
 - Até 60% dos pacientes apresentam hemorragia pulmonar, com variados graus de hemoptise e dispneia - quadro conhecido como síndrome pulmão-rim (Síndrome Goodpasture).
- **Glomerulonefrite anti- MBG atípica**
 - Representam cerca de 10% dos casos de glomerulonefrite anti-MBG.
 - Possui manifestação clínico-patológica heterogênea.
 - Se caracteriza por achados na imunofluorescência (IF) similares ao da variante típica.
 - Contudo, a doença cursa com manifestações incomuns, sendo usualmente mais leves, como: leve comprometimento renal, ausência de IgG anti-MBG circulantes e ausência de glomerulonefrite crescêntica.

- **Outras variantes**

- Além das variantes descritas a seguir, existem relatos de doença anti-MBG após transplante renal, após tratamento com alemtuzumab, doença anti-MBG associada à nefropatia membranosa (NM), à púrpura trombocitopênica imunológica ou trombocitopenia imune (PTI), ao lúpus eritematoso sistêmico (LES), entre outras variações e associações.
- Cada variação apresenta etiologia, patogênese, curso e desfecho específico, que pode se assemelhar ou não à variante típica.

- **Glomerulonefrite anti-MBG do duplo anticorpo positivo**

- Sorologia positiva para IgG anti-MBG e anticorpos anti citoplasma de neutrófilos (ANCA).
- A vasculite associada ao ANCA e a doença anti-MBG possuem manifestações clínicas semelhantes, principalmente glomerulonefrite com ou sem acometimento pulmonar.
- Por conta da similaridade de sintomas, usualmente a sorologia dos dois anticorpos é testada em conjunto.
- Entre 10-15% dos pacientes positivos para IgG anti-MBG também possuem sorologia positiva para ANCA.
- Os pacientes duplamente positivos apresentam o curso da doença semelhante à variante típica.
- Pode estar ou não associada a sintomas de acometimento pulmonar.

- **Glomerulonefrite anti-MBG mediada por IgA**

- Não representa exatamente uma forma atípica da doença anti-MBG.
- A sorologia negativa para IgG anti-MBG pode mimetizar a doença anti-MBG atípica.
- Até o início de 2023, apenas 17 casos da doença haviam sido reportados, sendo considerada uma variante raríssima.
- A doença cursa com sintomas e eventos semelhantes à variante típica.

- **Glomerulonefrite anti-MBG associada a IgG4**

- A variação de anticorpos para IgG4 torna o padrão de manifestações da doença diferente. Os anticorpos IgG4 se ligam fracamente aos receptores em células mononucleares e ativam fracamente o sistema complemento, levando a menor inflamação.
- Está associada ao dano renal leve.
- Usualmente os kits comerciais para detecção sorológica de IgG anti-MBG são pouco sensíveis à IgG4, portanto é comum que os pacientes com esta variante possuam sorologia negativa.

Epidemiologia

- É considerada uma doença rara, com incidência de 1,5 casos por milhão de habitante a cada ano.
- Representa entre 1–2% dos casos de glomerulonefrites agudas e 10–15% de GNRP.
- Os homens normalmente são os mais afetados: as publicações mais antigas mostram uma proporção de 9 homens para cada uma mulher com a doença. Contudo, os dados recentes demonstram que a proporção de indivíduos do sexo masculino acometidos é pouco maior que 50%.

Etiopatogênese

A. Membrana basal e colágeno tipo IV

- As membranas basais nos capilares glomerulares são estruturas complexas, que fazem contato direto com as células endoteliais e os podócitos.
- O principal componente da membrana basal glomerular (assim como da membrana basal dos capilares alveolares) é o colágeno tipo IV.
- O colágeno IV possui 3 subunidades (alfa3, alfa4 e alfa5), e cada subunidade possui um domínio amino-terminal não-colágeno (7S) e outro domínio não-colágeno carboxi-terminal (NC1) (Figura 1A).
- O domínio NC1 de cada subunidade se une para formar uma molécula helicoidal (tripla-hélice) altamente entrelaçada, denominada de protômero (Figura 1B).
- Os protômeros se dimerizam a partir do domínio NC1 para formar hexâmetros (Figura 1C).
- Por sua vez, os hexâmetros se interconectam para formar a malha de colágeno IV.

B. Mecanismos

- Na doença anti-MBG, há anticorpos que se ligam em epítomos das cadeias alfa que formam o colágeno IV.
- Usualmente, os anticorpos são IgG policlonais, com predomínio das subclasses IgG1 e IgG3.
- Estes anticorpos reagem contra os epítomos E_A e E_B presentes na extremidade NC1 das cadeias alfa 3 que formam o colágeno IV.
- Menos comumente, são encontradas IgG monoclonais, IgG4 ou IgA contra os mesmos epítomos.
- Recentemente foram descritos outros epítomos de anticorpos anti-MBG: peroxidase e laminina-251, ou seja, proteínas não colágenas presentes na membrana basal.
- A etiologia frequentemente é desconhecida.
- Evidências sugerem uma importante susceptibilidade genética, especialmente em pacientes com HLA-DR15 e HLA-DR4.

- Fatores prévios associados à desregulação imune são considerados predisponentes à doença anti-MBG.
- Eventos que favorecem a liberação de autoantígenos também contribuem para engatilhar a produção de anticorpos anti-MBG: infecções pulmonares, tabagismo, câncer de pulmão, nefropatia membranosa, glomerulonefrite (principalmente associada a ANCA), obstrução dos ureteres, entre outras.

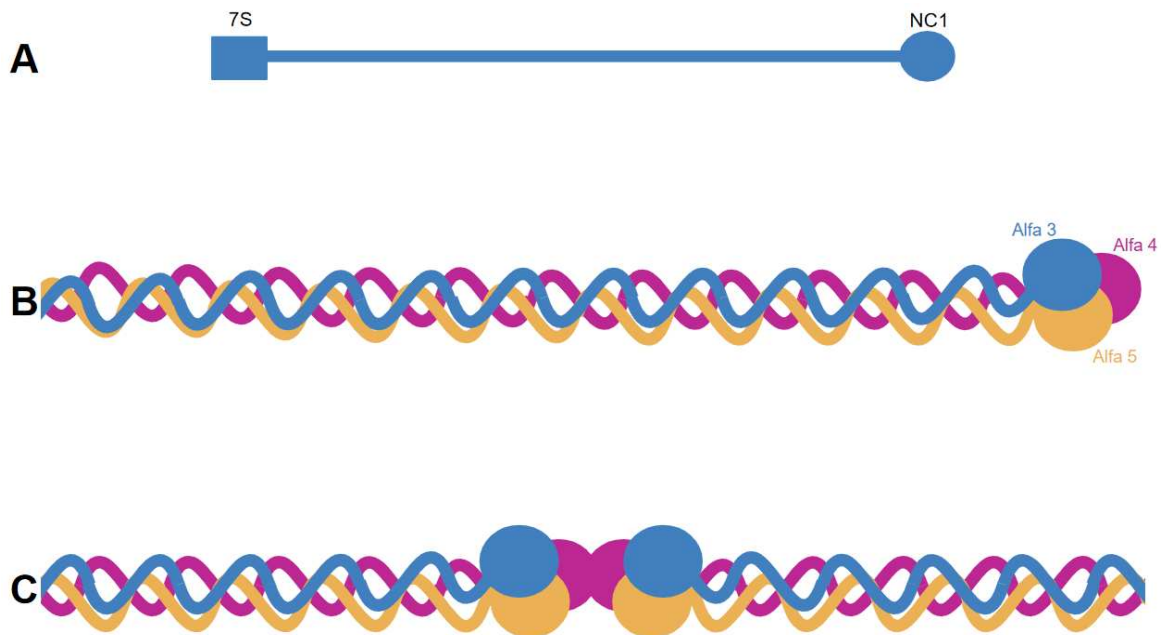


Figura 1: Esquema ilustrando as cadeias alfas e a polimerização destas para formação do colágeno IV. (A) Cadeia alfa, com seu domínio amino-terminal não-colágeno (7S) e o domínio não-colágeno carboxi-terminal (NC1). (B) Protômero, uma molécula helicoidal altamente entrelaçada, formada por alfa 3, alfa 4 e alfa 5, ligadas pela extremidade NC1 de cada cadeia. (C) Hexâmero, estrutura formada pela união de dois protômeros a partir da extremidade NC1 de cada cadeia alfa.

Clínica

- Depende do tipo da doença, se típica ou atípica.
- Pode ser realizada a dosagem do anti-MBG no soro do paciente.
- A variante típica possui evolução mais rápida, cursando com GNRP. Os pacientes geralmente apresentam comprometimento renal, com níveis elevados de creatinina, oligúria, proteinúria, hematúria e sedimento urinário ativo.
- Pode estar associado ou não à sintomas pulmonares: hemoptise e dispneia caracterizando a síndrome pulmão rim.
- Nos casos de síndrome pulmão rim deve-se fazer o diagnóstico diferencial com: poliangeíte com granulomatose, vasculite eosinofílica, leptospirose e hantavirose.

Prognóstico

- A sobrevida renal em 5 anos está diretamente ligada ao comprometimento do órgão.
- Em pacientes com valores de creatinina inferiores a 5,65 mg/dL, a sobrevida renal em 5 anos é em média 94%.
- Já em pacientes com valores de creatinina superiores a 5,65 mg/dL, mas sem necessidade de diálise, a sobrevida renal em 5 anos é em média 50%. Nestes casos, o início precoce do tratamento com imunossupressor, até mesmo antes da confirmação diagnóstica por biópsia, é fundamental para maior chance de sucesso terapêutico.
- Além dos níveis de creatinina, os dados da literatura correlacionam diretamente a sobrevida renal com: proporção de glomérulos com crescentes celulares; presença de nefropatia membranosa e vasculite associada a ANCA.

Morfologia

A. Microscopia de luz (ML)

- Os achados histológicos são típicos de GNRP e consistem em lesões glomerulares com proliferação de células e infiltrado inflamatório neutrofílico, além de proliferação extracapilar, formação de crescentes celulares (Figuras 2A-C) que comprometem de 90 a 100% dos glomérulos. Estas crescentes acabam por comprimir o tufo capilar glomerular (Figuras 2A-C).
- Outros achados podem estar presentes: necrose fibrinoide, inflamação periglomerular e interrupção da membrana basal glomerular (Figura 2D).
- O compartimento túbulo intersticial frequentemente apresenta infiltrado inflamatório acentuado, acompanhado de tubulite (Figura 2D) e fibrose intersticial.

B. Imunofluorescência (IF) direta

- O padrão mais característico é o depósito linear e difuso de IgG e C3 ao longo de todas as alças capilares glomerulares (Figuras 3A-D).

C. Microscopia Eletrônica de Transmissão (MET)

- A MET não é rotineiramente usada para confirmação diagnóstica da doença anti-membrana basal glomerular, pois o padrão linear dos depósitos encontrados na IF já é suficiente para fechar o diagnóstico.
- Apesar da formação de imunocomplexo *in situ*, IgG anti-alfa3 do colágeno IV, esse padrão linear ao longo da membrana basal visualizado na IF, não é visualizado na MET.

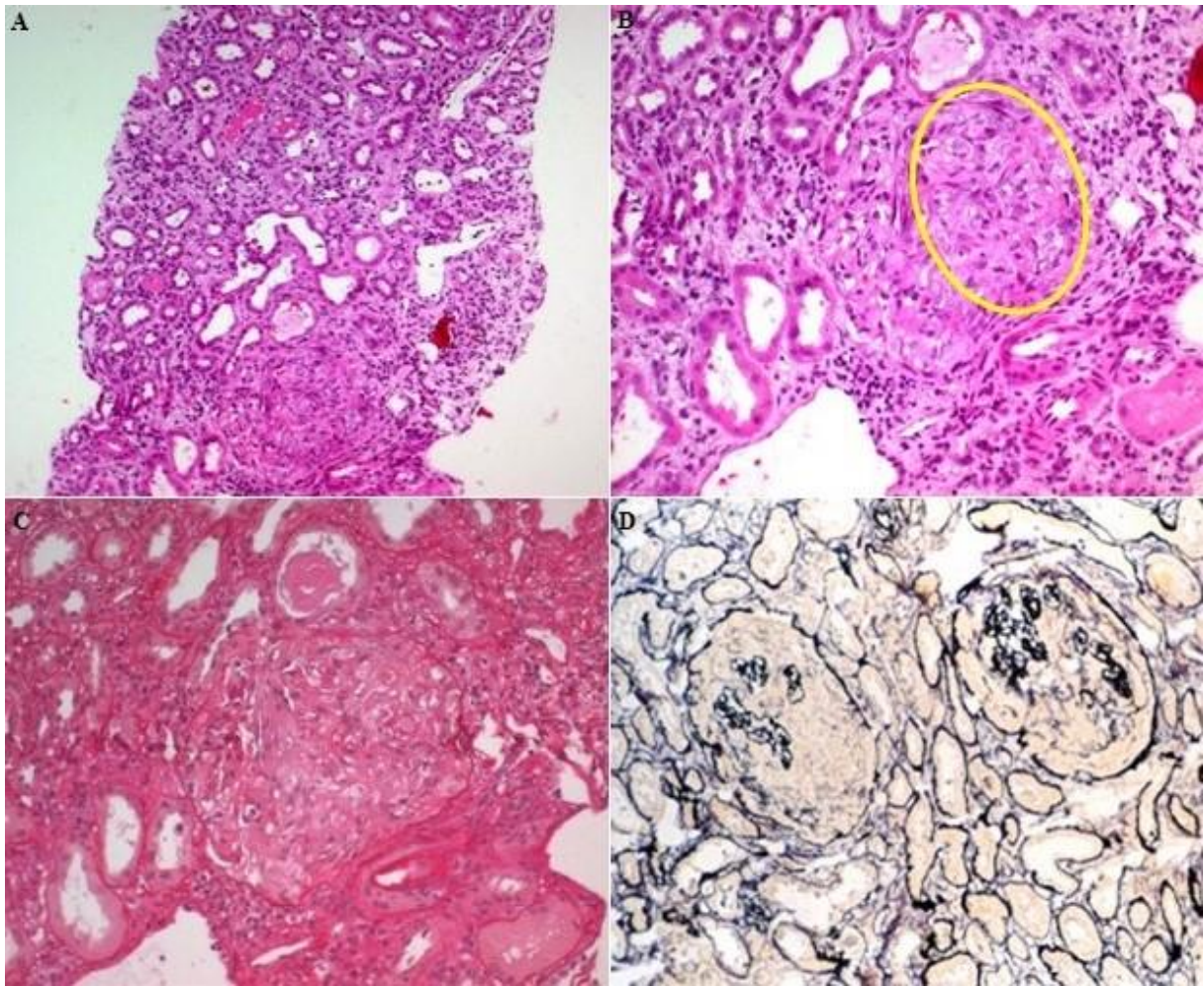


Figura 2: Biópsia renal sob microscopia de luz com Glomerulonefrite anti-MBG. (A) Fragmento de córtex renal contendo glomérulo, túbulos e interstício, sendo que neste último há fibrose intersticial e infiltrado mononuclear acentuado e difuso (HE, 10x). (B) Na coloração de HE é possível observar hiper celularidade, com a formação de crescentes celulares (círculo), caracterizada pela proliferação das células da cápsula de Bowman que invadem o espaço urinário (HE, 20x). (C) Na coloração de PS destaca-se a fibrose intersticial, com as fibras colágenas bem evidenciadas, além disso o tufo capilar glomerular está bem “fechado” devido a formação da crescente celular (PS, 20x). (D) Na coloração da Prata é evidenciado a rotura da membrana basal glomerular (PAMS, 200x).

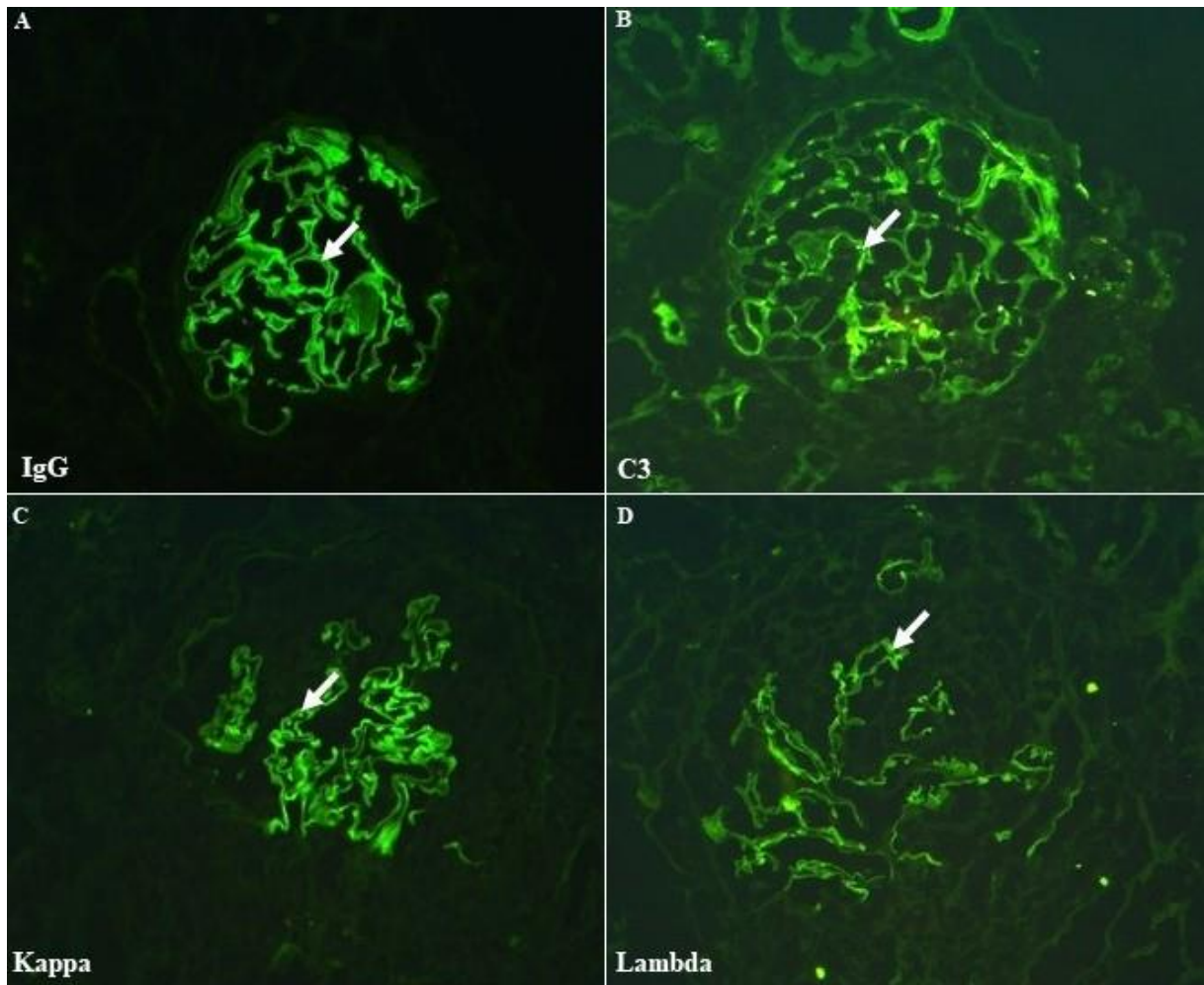


Figura 3: Alterações morfológicas característica da doença anti-MBG sob IF direta. (A) IF direta para soro anti-IgG positivo acentuado, com padrão linear (seta) e difuso nos capilares glomerulares (20x). (B) IF direta para soro anti-C3 positivo moderado linear (seta) global nas alças capilares nos glomérulos (20x). (C) (anti-Kappa, 20x) e (D) (anti-Lambda) IF direta para ambas se mostram positivas acentuadas, com mesmo padrão linear (seta) e difuso observado pela marcação da cadeia pesada de IgG. IF: Imunofluorescência. MBG: membrana basal glomerular.

Diagnósticos diferenciais

- Formas atípicas da Glomerulonefrite anti-MBG;
- Doença de Depósito de Imunoglobulina Monoclonal;
- Nefropatia Diabética.

Referências

- ASIM, M.; AKHTAR, M. Epidemiology, Impact, and Management Strategies of Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. **International Journal of Nephrology and Renovascular Disease**, v. 15, p. 129-138, 2022.
- BHARATI, J.; YANG, Y.; SHARMA, P.; JHAVERI, K.D. Atypical anti-GBM disease. **Kidney International Reports**, v. 8, n. 6, p. 1151–1161, 2023.
- COLVIN, R. B.; CHANG, A. Anti-GBM Glomerulonephritis. In: Colvin, R. B.; Chang, A. **Diagnostic Pathology: Kidney Diseases**, Elsevier, 2 ed. 2016.
- GULATI, K.; MCADOO, S. P. Anti–Glomerular Basement Membrane Disease. **Rheumatic Disease Clinics**, v. 44, n. 4, p. 651-673, 2018.
- JENNETTE, J.C.; BAJEMA, I.M. Anti-glomerular basement membrane disease. *In*: Jennette, J.C. D'Agati, V.D. **Heptinstall's Pathology of the Kidney**, Lippincott Williams & Wilkins, 8ed., 2023.
- KUANG, H.; LIU, J.; JIA, X.Y.; CUI, Z.; ZHAO, M.H. Autoimmunity in Anti–Glomerular Basement Membrane Disease: A Review of Mechanisms and Prospects for Immunotherapy. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 81, n. 1, p. 90-99, 2022.
- OHLSSON, S.; HERLITZ, H.; LUNBERG, S.; SELGA, S.; MOLNE, J.; WIESLANDER, J.; SEGELMARK, M. Circulating anti-glomerular basement membrane antibodies with predominance of subclass IgG4 and false-negative immunoassay test results in anti-glomerular basement membrane disease. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 63, n. 2, p. 289-93, 2014.
- REGGIANI, F. L'IMPERIO, V.; CALATRONI, M.; PAGNI, F.; SINICO.; R.A. Goodpasture syndrome and anti-glomerular basement membrane disease. **Clinical and Experimental Rheumatology**, v. 41, p. 964-974, 2023.

CAPÍTULO 08

Vasculites ANCA Relacionadas

Fabiano Bichuette Custódio

Aline Cristina Souza da Silva

Bruna Cunha Zaidan

Definição

- Vasculite sistêmica é o termo para designar um grupo de doenças raras, geralmente autoimune, caracterizada pela inflamação da parede dos vasos sanguíneos (de vários calibres) e conseqüentemente isquemia e lesão orgânica.
- De acordo com a Conferência Internacional de Chapel Hill (2012), as vasculites são divididas conforme o tamanho do vaso acometido:
 - Grandes vasos: arterite de Takayassu, arterite de células gigantes.
 - Médios vasos: doença de Kawasaki e poliarterite nodosa.
 - Calibre variável: Doença de Behçet e Síndrome de Cogan.
 - Pequenos vasos: vasculite crioglobulinêmica, púrpura de Henoch-Schollein, vasculite urticariforme hipocomplementêmica e as vasculites ANCA (anticorpo anti citoplasma de neutrófilo) relacionada.
 - A descoberta do ANCA em 1982 possibilitou a distinção dessas vasculites como entidade única.
 - As vasculites ANCA afetam especialmente pequenos vasos cutâneos, pulmonares e renais. O comprometimento renal é quase sempre grave, podendo cursar com quadros de glomerulonefrite rapidamente progressiva de padrão pauci-imune.

Classificação

- De acordo com a clínica, podemos classificar as vasculites-ANCA (Tabela 1) em:
 - Granulomatose com poliangeíte (GPA).
 - Granulomatose eosinofílica com poliangeíte (EGPA).
 - Poliangeíte Microscópica (MPA).
 - Vasculite ANCA limitada ao rim.
- A GPA e a EGPA eram conhecidas antigamente por Granulomatose de Wegner e Churg Straus, respectivamente.
- De acordo com a positividade sorológica: (A) Vasculites anti-mieloperoxidase (MPO-ANCA) e (B) Vasculite anti-proteinase 3 (PR3-ANCA) (Tabela 1).

- Os ANCA são auto anticorpos dirigidos contra antígenos citoplasmáticos (MPO e PR3) expressos em grânulos de neutrófilos (mas também de lisossomos e monócitos). São tipicamente imunoglobulinas G (IgG), contudo IgA e IgM também são descritos.
- A análise do ANCA pode ser feita por Imunofluorescência indireta (IFI) de neutrófilos fixados em álcool (mais sensível) ou por imuno ensaio antígeno específico - ELISA (mais específico). A IFI apresenta 2 padrões:
 - Padrão de fluorescência citoplasmática (c-ANCA), típico da PR3.
 - Padrão de fluorescência perinuclear (p-ANCA), típico da MPO.
- Os anticorpos ANCA são positivos em 80-95% dos pacientes com vasculites-ANCA (Tabela 1).
- PR3-ANCA é fortemente associada com GPA, enquanto MPO-ANCA está associado com EGPA e MPA. As vasculites limitadas ao rim são geralmente MPO-ANCA.
- Cerca de 20 a 30% dos pacientes apresentam formas atípicas de ANCA, enquanto 10 a 20% são ANCA negativos, o que muitas vezes atrasa o diagnóstico e tratamento (Tabela 1).
- A presença concomitante de PR3-ANCA e MPO-ANCA é rara, sendo sugestiva de vasculite fármaco induzida.
- Cerca de um quarto dos casos de Glomerulonefrite anti membrana basal glomerular apresentam ANCA positivos.
- A presença de ANCA não é exclusiva das vasculites, podendo ser também vistos em situações como doenças inflamatórias intestinais, lúpus, colangite esclerosante primária, hepatite auto imune, fibrose cística, neoplasias, endocardite, HIV, hepatite C, nesses casos são ANCA atípicos.
- A presença do ANCA não diagnostica uma entidade patológica, não se correlaciona com a atividade de doença e não se relaciona com a gravidade dos sintomas.

Tabela 1: Correlação da positividade sorológica com a apresentação clínica

Vasculite	PR3-ANCA (c-ANCA)	MPO-ANCA (p-ANCA)	ANCA negativo
GPA	75%	20%	5%
MPA	30%	60%	10%
EGPA	5%	45%	50%
Limitada ao Rim	10%	80%	10%
Fármaco induzida	10%	90%	0%

Fonte: Elaborado pelo autor, 2023.

Epidemiologia

- São doenças incomuns, geralmente 48-184 casos por milhão de habitantes (Europa e América do norte). Entretanto, estudos mais recentes (devido melhora dos métodos diagnósticos e na maior sobrevivência populacional) estimam uma maior prevalência, entre 300-421 casos por milhão.
- A incidência aumenta com a idade, especialmente a partir da sexta e sétima década de vida. Contudo pode ocorrer em qualquer idade.
- As vasculites ANCA são as formas mais comuns de glomerulopatias em adultos acima dos 50 anos. A proporção entre gêneros é praticamente a mesma.
- Há variações demográficas que interferem na prevalência. A GPA é mais comum no norte da Europa e Oceania enquanto a MPA é mais prevalente no sul da Europa e Ásia.

Etiopatogênese

- Os principais fatores de riscos associados a vasculites associadas a ANCA e que estão diretamente relacionados com o prognóstico são: **(A)** Fatores genéticos, **(B)** epigenéticos, **(C)** infecções, **(D)** exposição ambiental e **(E)** uso de determinados medicamentos.
- **(A)** Estudos de associação genômica ampla identificaram vários genes envolvidos na suscetibilidade ou resistência às vasculites ANCA como descritos abaixo:
 - GPA: polimorfismos no HLA-DP (HLA-DPB1*04), PRTN3 (que codifica o próprio PR3) e SERPINA 1 (que codifica a alfa-1 anti tripsina, inibidor endógeno da PR3) e SEMA6A (semaforina 6A).
 - MPA: polimorfismo HLA-DQ, HLA-DR.
 - HLA-DPB180401: vasculites em crianças.
 - HLA-DRB1*15: vasculite PR3-ANCA em afro-americanos e caucasianos.
 - HLA-B55 e HLA-DRB1*09:01: vasculites em asiáticos.
 - Polimorfismo do gene da tirosina fosfatase (PTPN22): vasculites ANCA e artrite reumatoide.
- **(B)** Epigenéticos
 - Modificações epigenéticas, trimetilação histona 3 lisinas 27 (H3K27me3) e metilação de DNA são implicadas na expressão gênica da PR3 e MPO.
 - Redução da H3K27me3 é associada com expressão aberrante de MPO e PR3 pelos neutrófilos em pacientes com vasculite ANCA em atividade. A redução da metilação de MPO e PR3 estão reduzidas na vasculite em atividade e aumentadas nos pacientes em remissão.
- **(C)** Infecções
 - Na GPA, a infecção crônica por *Staphylococcus aureus* está associada a ocorrência e maior risco de recorrência
- **(D)** Exposição Ambiental
 - Maior exposição à sílica, tabaco, fertilizantes, pesticidas, solventes estão associados à ocorrência de vasculites ANCA relacionadas.
- **(E)** Medicamentos

- Um grande número de medicamentos pode causar a soroconversão do ANCA e estimular a ocorrência de vasculites. Na maioria são vasculites MPO-ANCA, contudo pode haver positividade simultânea para MPO-ANCA e PR3-ANCA. OS principais medicamentos são: Hidralazina, propiltiuracil, cocaína, levomisol, alopurinol, sofosbuvir, rifampicina.
- Há fortes evidências que o ANCA não é apenas um marcador, porém exerce papel fundamental na etiopatogênese das vasculites. Modelos animais com depleção de ativação de linfócitos B e T, ao serem inoculados com MPO-ANCA, são capazes de produzir lesões típicas de vasculites.
- Os neutrófilos possuem em seu interior antígenos citoplasmáticos (MPO e PR3), “sequestrados” em grânulos citoplasmáticos azurofílicos.
- Após um evento inicial (fármaco, infecção, exposição ambiental), células dendríticas produzem fator de crescimento transformador beta (TGF-beta) e interleucina 6 (IL-6) que estimulam a diferenciação de linfócitos T (helper e Th17). Esses linfócitos por sua vez produzem interleucina 1 beta (IL 1-beta), fator de necrose tumoral (TNF-alfa), promovendo a pré-ativação (priming) dos neutrófilos.
- Os neutrófilos pré-ativados passam agora a expressar os antígenos inflamatórios (MPO e PR3) em sua superfície, sendo então possível a ligação dos mesmos com o ANCA.
- A ligação ANCA – antígenos (MPO e PR3) ativa os neutrófilos, tanto pela ligação da porção F(ab)² da molécula de ANCA aos neutrófilos, quanto pela ocupação dos receptores fragmento cristalizável (Fc). A ligação das porções Fc dos e do ANCA induz uma ativação excessiva dos neutrófilos.
- Neutrófilos ativados estimulam a ativação da via do complemento (alternativa), via C5a, atraindo mais neutrófilos agindo também como um pré ativador inicial.
- Os neutrófilos ativados aderem e penetram na parede dos vasos, geram espécies reativas de oxigênio, produção anormal de citocinas e enzimas líticas, causando inflamação e lesão endotelial.
- A inflamação aguda ativa depósitos de fibrina e colágeno, com a formação de NETs (neutrophil extracellular traps). Essas armadilhas celulares induzem apoptose e necrose fibrinoide.
- Pacientes com vasculites ANCA geralmente tem níveis séricos normais de fatores do complemento. Nas biópsias renais, não há depósitos de C1q e C3. Esses achados mantiveram por muito tempo obscuro o papel do Sistema complemento na gênese dessas vasculites. Contudo a ativação da via alternativa do complemento é hoje tida como evento central na cascata inflamatória envolvida na etiopatogênese dessa doença.
- Estudos mostram que neutrófilos ativados pela ligação MPO-ANCA e PR3-ANCA liberam fatores que ativam a via alternativa do complemento. A geração de C5a recruta e pré-ativa mais neutrófilos, resultando em maior expressão tecidual dos antígenos citoplasmáticos. Esse evento gera um feedback positivo que amplifica a cascata inflamatória.

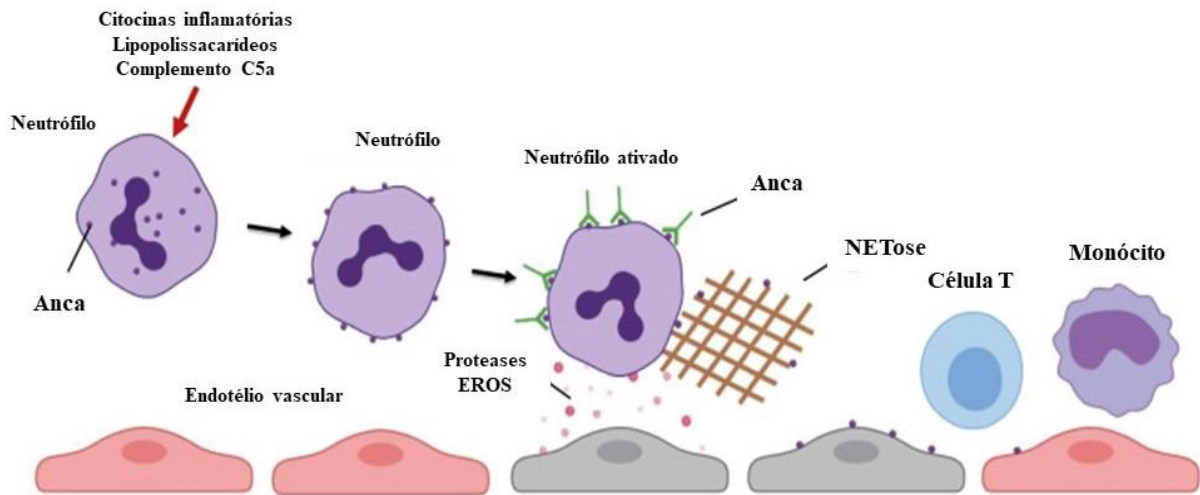


Figura 1: Patogênese da vasculite ANCA: Antígenos ANCA (MPO e PR3) são normalmente sequestrados em grânulos citoplasmáticos dos neutrófilos. Infecções ou estímulos ambientais resultam em pré ativação (priming) dos neutrófilos, movendo MPO e PR3 para superfície. A ligação desses antígenos ao ANCA resulta em ativação doo neutrófilo, que se adere ao endotélio vascular. A degranulação dos neutrófilos leva a liberação de espécies reativas de oxigênio, proteases e armadilhas de neutrófilos (NETs), lesando o endotélio. Citocinas e depósitos de PR3 e MPO resultam no recrutamento de células T auto reativas e monócitos, aumentando a lesão tecidual (Fonte: adaptado de: Geetha, D.; Jefferson, J.A. ANCA-Associated Vasculitis: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis.* v.75, n.1, p.124-137, jan 2020).

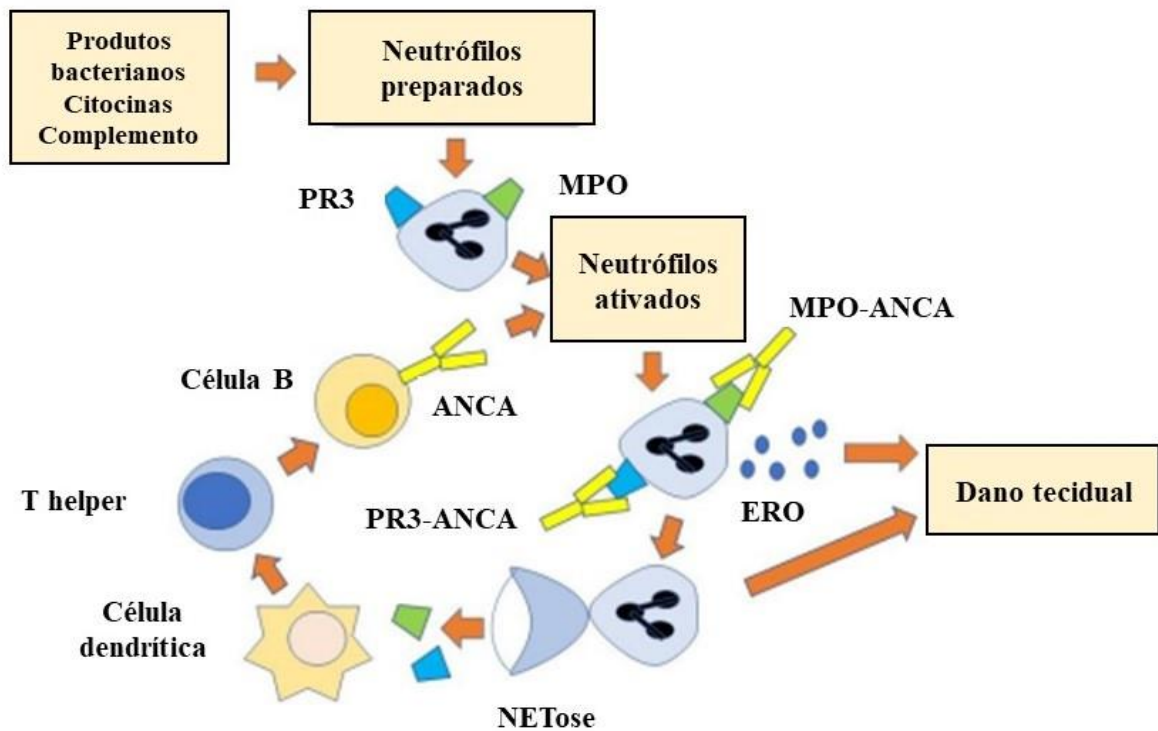


Figura 2: Fatores ambientais induzem neutrófilos a expressar MPO e PR3 na superfície deles. Essas células são então ativadas e induzem dano tecidual através da produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) e a formação de armadilhas extracelulares de neutrófilos (NETs). Exposição de NETs, através de um processo denominado NETosis, gera apoptose de neutrófilos e liberação ao MPO e PR3 no espaço extracelular. Esses antígenos são processados por células dendríticas e apresentados a linfócitos T helper. Esses por sua vez estimulam linfócitos B a produzir mais ANCA, perpetuando o processo inflamatório (Fonte: adaptado de: Paroli, M.; Gioia, C.; Accapezzato, D. New Insights in to Pathogenesis and Treatment of ANCA-Associated Vasculitis: Autoantibodies and Beyond. *Antibodies (Basel).* v.12, n.1, p. 25, mar 2023).

Clínica

- O envolvimento renal é típico nas vasculites ANCA, sendo importante preditor de mortalidade. O paciente que tem taxa de filtração glomerular < 50ml/min ao diagnóstico tem mais de 50% de risco de morte ou falência renal em 5 anos (Tabela 2).
- A apresentação clínica mais comum é a Glomerulonefrite rapidamente progressiva, com piora rápida da função renal associada à proteinúria subnefrótica, hematúria microscópica e hipertensão arterial. A evolução pode ser de dias até poucos meses.
- As manifestações extra-renais são comuns, com presença de sintomas constitucionais (febre, fadiga, hiporexia) e comprometimento orgânico específico (especialmente pulmonar e cutâneo) (Tabela 2).
- Na GPA são comuns a sinusopatia, epistaxe, congestão nasal, perfuração do septo, úlceras, perda auditiva e otite). Em 50% dos casos há inflamação granulomatosa pulmonar. Na MPA o acometimento de vias aéreas superiores é menos comum que na GPA. O acometimento pulmonar típico é hemorragia pulmonar/doença intersticial. As manifestações cutâneas (vasculite necrotizante leucocitoclástica) podem ocorrer. Na EGPA são bastante frequentes a asma e a eosinofilia (Tabela 2).

Tabela 2: Comprometimento sistêmico nas vasculites ANCA relacionadas

Comprometimento	GPA	MPA	EGPA
Renal	80-90%	90%	45%
Cutâneo	40%	40%	50%
Ouvido Nariz			
Garganta	90%	35%	50%
	90%		
Pulmão	(granuloma)	75% (hemorragia/ doença intersticial)	90% (asma)
Gastrointestinal	50%	50%	70%
Polineuropatia	10-45%	50%	75%

Fonte: Elaborado pelo autor, 2023.

Prognóstico

- Ao diagnóstico (ou até mesmo na suspeita diagnóstica) o tratamento imunossupressor deve ser iniciado de imediato, sendo indicado o uso de corticoide e ciclofosfamida para indução de remissão. Quanto mais precoce o tratamento, maiores as chances de resposta (possível fase de crescentes celulares).
- O uso de terapias para depleção de linfócitos B (Rituximab) para redução da expressão do ANCA tem mostrado benefícios em vários estudos clínicos. O emprego de

plasmaferese, embora classicamente indicado em apresentações graves como hemorragia alveolar e injúria renal aguda, não mostrou benefício em trial recente.

- Devido ao papel importante do sistema complemento na gênese das Vasculites ANCA, antagonista do C5a (avacopan) surge como promissora terapia nessas doenças. Outros tratamentos descritos que podem ser adotados no futuro incluem bortezumib, belimumab, abatacept e alentezumab.
- Função renal normal ou pouco alterada ao diagnóstico, maior porcentagem de glomérulos normais na biópsia e menor taxa de fibrose intersticial e atrofia tubular são marcadores de maior resposta terapêutica e melhor prognóstico.

Morfologia

A. Microscopia de Luz (ML)

- Crescentes celulares (Figuras 3A-D e Figuras 4A-B) ou fibrocelulares (conforme evolução da doença).
- Necrose fibrinoide segmentar de alças capilares (Figura 3B e Figuras 4A-B) (geralmente acompanhado de trombos).
- Infiltrado inflamatório intersticial (Figuras 3A-B), com predomínio de células mononucleares (Figura 4D).
- Arterite renal: artérias interlobulares e angeíte medular (vasos retos): menos 10% dos casos.
- Os achados podem ser variados. Em um trabalho que analisou 232 biópsias renais de pacientes com Vasculites ANCA, foi observado: 48% glomerulonefrite difusa necrotizante, com crescentes, 27% glomerulonefrite focal necrotizante, com crescentes, 12% glomerulonefrite esclerosante difusa, 4% glomerulonefrite esclerosante focal, 4% glomerulonefrite crescêntica difusa, sem necrose, 3% glomerulonefrite focal necrotizante, 1% nefrite túbulo intersticial e 15% sem lesões ou amostra inadequada.
- Pelos achados na ML, as vasculites ANCA relacionadas podem ser classificadas conforme abaixo:
 - ✓ >50 % glomérulos globalmente esclerosados: classe esclerótica.
 - ✓ > 50% glomérulos normais: classe focal.
 - ✓ > 50% glomérulos com crescentes: classe crescêntica.
 - ✓ <50% glomérulos com crescentes: classe mista.

B. Imunofluorescência (IF) direta

- Ausência ou mínimos depósitos de imunocomplexos e fatores de complemento, de fraca intensidade (motivo pelo qual são conhecidas como pauci-ímmunes) (Figuras 5A-C). Quando há depósitos, geralmente são inespecíficos.
- Positividade para fibrina de marcação segmentar ou global nas áreas de necrose fibrinoide e crescentes.
-

C. Microscopia Eletrônica de Transmissão (MET)

- Ausência ou pequena quantidade de depósitos eletrodensos, especialmente se a imunofluorescência revelar algum depósito. Ruptura de membrana basal glomerular pode ser encontrada (Figuras 5D-F).

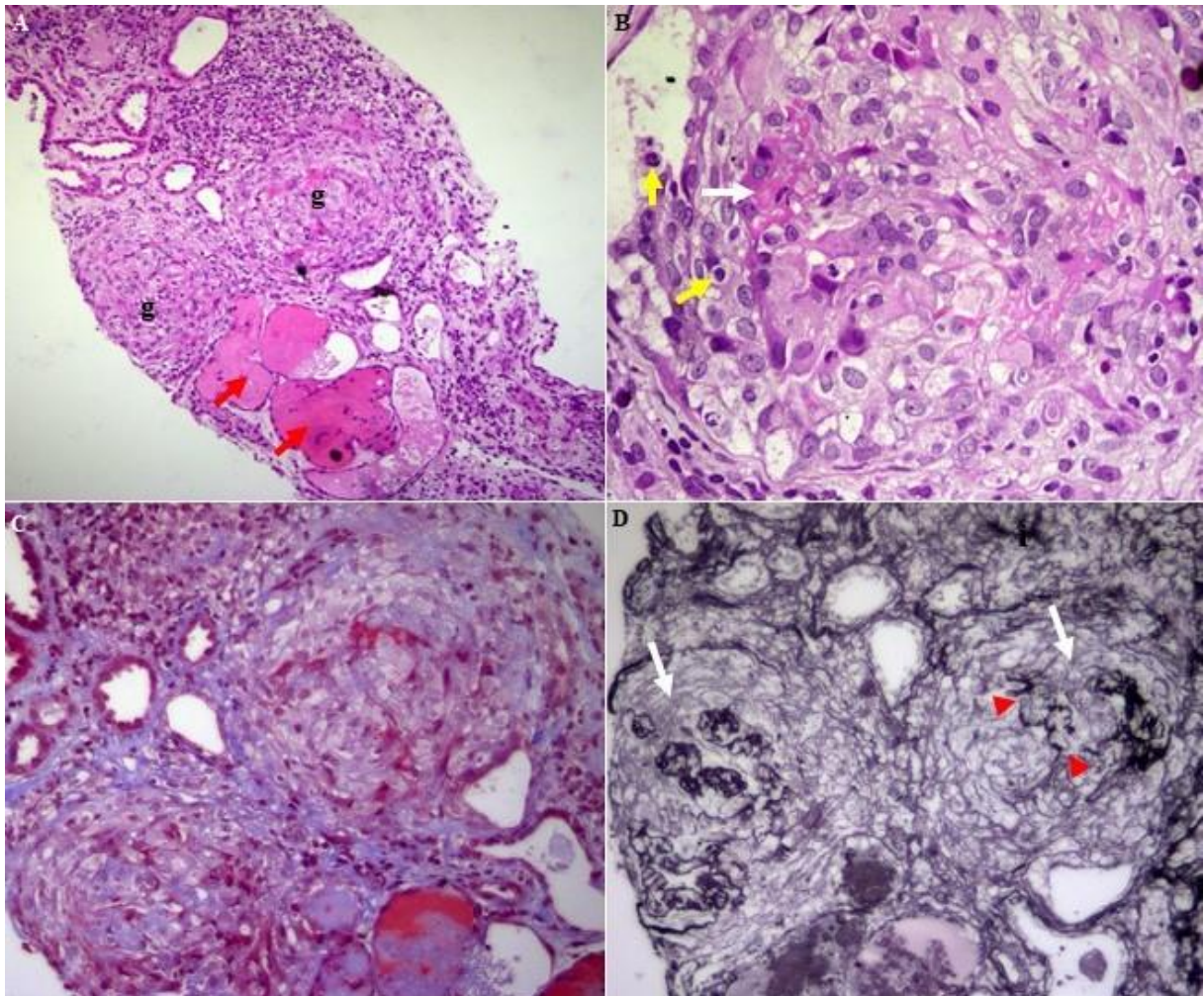


Figura 3: Biópsia renal com vasculite relacionada ao ANCA. (A) Córtex renal contendo glomérulos, túbulos e interstício, com crescentes celulares globais nos glomérulos, cilindros hialinos no interior de túbulos dilatados (setas vermelhas) e acentuado infiltrado inflamatório intersticial (HE, 10x). (B) Em aumento maior, destaca-se a crescente celular caracterizada pela proliferação das células parietais da cápsula de Bowma preenchendo o espaço urinário. Há necrose fibrinoide segmentar (seta branca) com permeação de leucócitos entre as células da crescente (setas amarelas) (HE, 40x). (C) Os glomérulos com crescentes também são visualizados no Tricrômico de Masson (TM, 20x). (D) Glomérulos com crescentes celulares, caracterizadas pela proliferação extracapilar negativa na impregnação pela prata (setas brancas). Além disso, há áreas de ruptura da membrana basal glomerular (cabeça de seta vermelha) (PAMS, 20x). HE: Hematoxilina-Eosina. PAMS: Prata Metenamina. TM: Tricrômico de Masson.

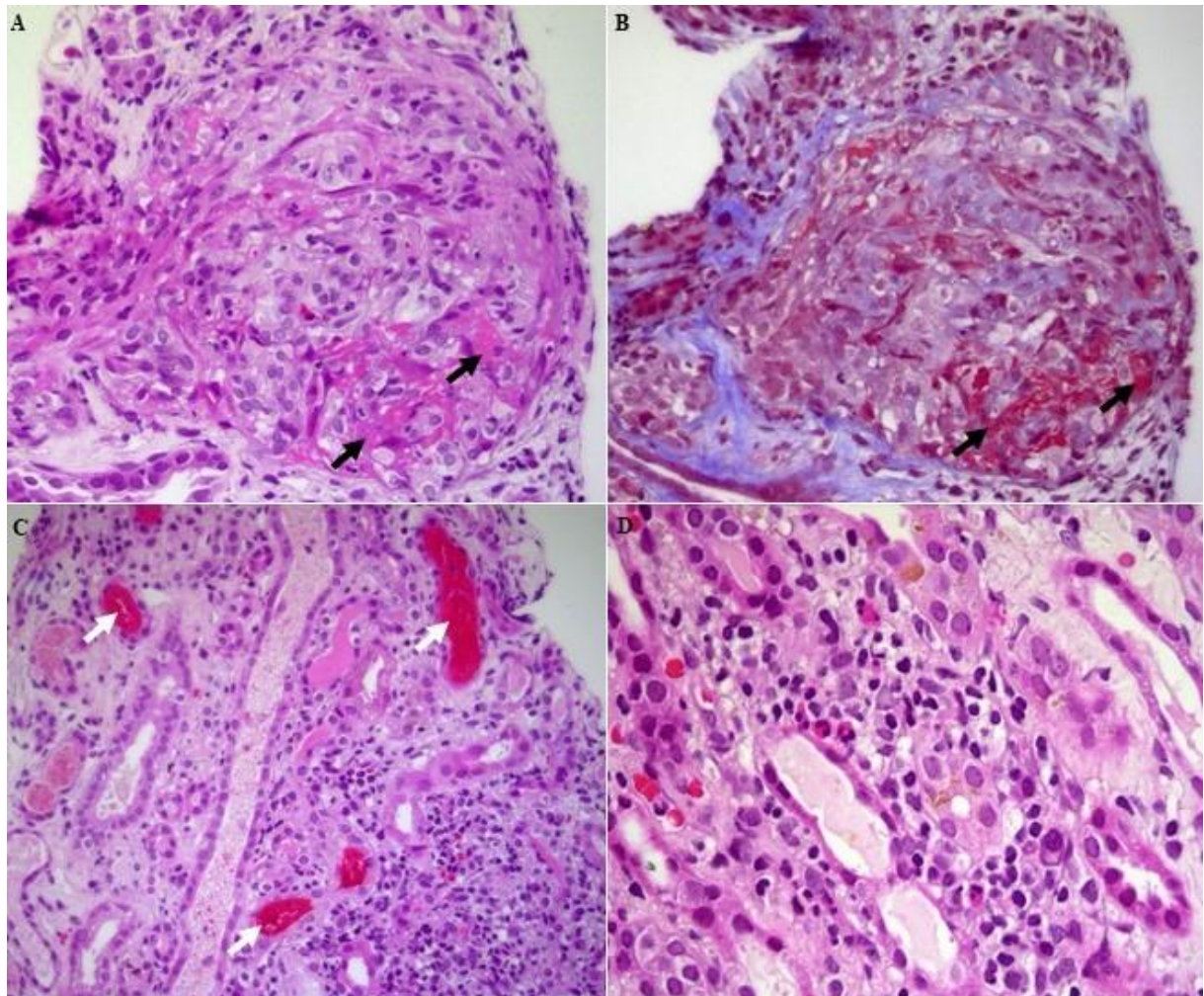


Figura 4: Biópsia renal sob microscopia de luz com vasculite relacionada ao ANCA. (A) (HE, 20x); (B) (TM, 20x) Glomérulos com crescente celular; áreas de necrose fibrinoide, fucsínofílicas no TM (setas pretas). (C) Acentuado infiltrado inflamatório misto no interstício, cilindros hemáticos (setas brancas) no interior de alguns túbulos (HE, 20x). (D) Em maior aumento na região intersticial, o infiltrado inflamatório misto é composto tanto por polimorfonucleares quanto por mononucleares. HE: Hematoxilina-Eosina. TM: Tricrômico de Masson.

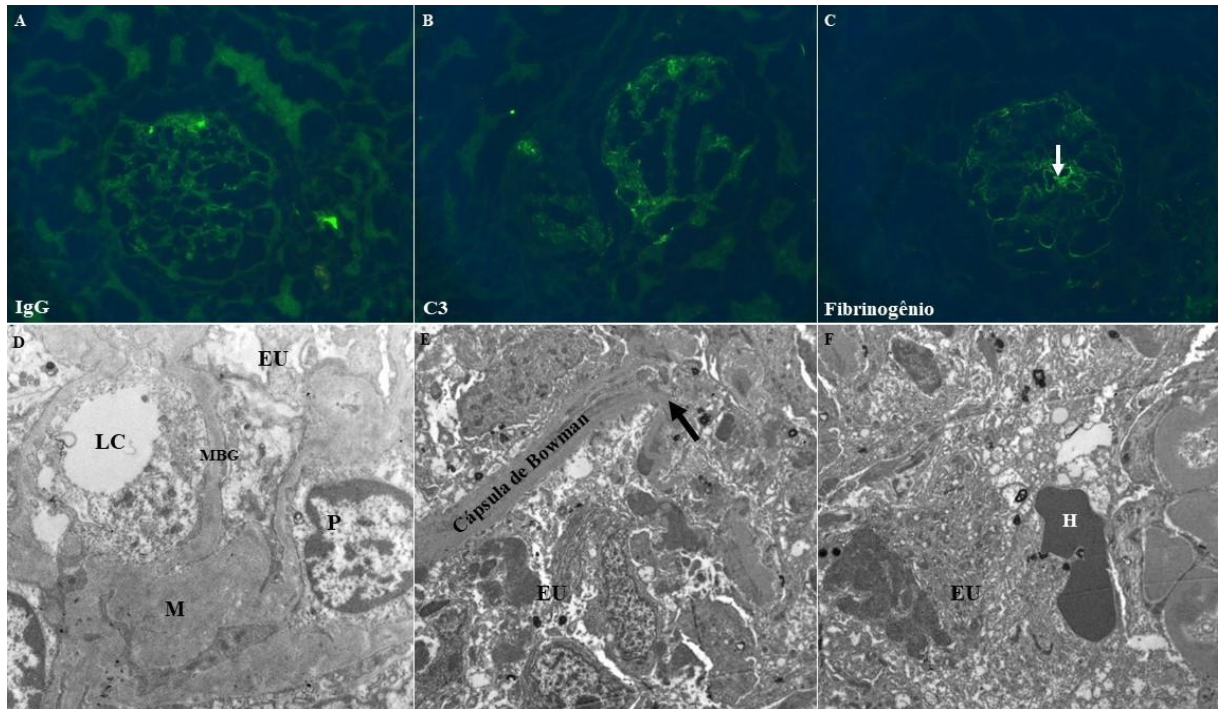


Figura 5: Alterações morfológicas da vasculite relacionada ao ANCA sob IF direta e MET. (A) (20x) Soro anti-IgG negativo no glomérulo. (B) (20x) Soro anti-C3 muito discreto nos glomérulos. (C) (20x) Soro anti-fibrinogênio muito discreto na área focal de necrose fibrinoide (seta branca). (D) Ultramicrografia de uma alça capilar evidenciando podócito, MBG, mesângio, luz capilar e espaço urinário (7.000x). (E) Há ruptura da cápsula de Bowman (seta preta) e proliferação celular ocupando o espaço urinário (3.000x). (F) Há hemácias e debris celulares no espaço urinário (3.000x). EU: espaço urinário. H: hemácia. IF: Imunofluorescência. LC: luz capilar. M: mesângio. MBG: membrana basal glomerular. MET: Microscopia Eletrônica de Transmissão. P: podócito.

Diagnósticos diferenciais

- Glomerulonefrite Crescêntica ANCA negativo;
- ANCA sobreposta a outras doenças.

Referências

- AL-HUSSAIN, T.; HUSSEIN, M.H.; CONCA, W.; AL MANA, H.; AKHTAR, M. Pathophysiology of ANCA-associated Vasculitis. **Adv Anat Pathol**. v.24, n.4, p.226-234, jul 2017.
- AHN, S.; LEE, S.W. Management of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a review of recent guidelines. **J Rheum Dis**. v.30, n.2, p.72-87, abr 2023.
- BERDEN, A.E.; FERRARIO, F.; HAGEN, E.C.; JAYNE, D.R.; JENNETTE, J.C.; JOH, K. *et al.* Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. **J Am Soc Nephrol**. v.21, n.10, p.1628-1236, out 2010.
- FALK, R.J.; NACHMANN, P.H. Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis. UpToDate.com (2023). Disponível em <<https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-antineutrophil-cytoplasmic-autoantibody-associated-vasculitis>>. Acesso em 15 agosto 2023.
- GEETHA, D.; JEFFERSON, J.A. ANCA-Associated Vasculitis: Core Curriculum 2020. **Am J Kidney Dis**. v.75, n.1, p.124-137, jan 2020.
- HELLMICH, B.; SANCHEZ-ALAMO, B.; SCHIRMER, J.H.; BERTI, A.; BLOCKMANS, D.; CID, M.C. *et al.* EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. **Ann Rheum Dis**. ard-2022-223764 2023 mar 2023.
- JENNETTE, J.C.; NACHMAN, P.H. ANCA Glomerulonephritis and Vasculitis. **Clin J Am Soc Nephrol**. v.6, n.12, p.1680-1691, out 2017.
- KITCHING, A.R.; ANDERS, H.J.; BASU, N.; BROUWER, E.; GORDON, J.; RAYNE, D.R. *et al.* ANCA-associated vasculitis. **Nat Rev Dis Primers**. v.27, n.1, p.71, ago 2020.
- KRONBICHLER, A.; LEE, K. H.; DENICOLÒ, S.; CHOI, D. LEE, H.; AHN, D. *et al.* Immunopathogenesis of ANCA-Associated Vasculitis. **Int J Mol Sci**. v.21, n.19, p.7319, out 2020.
- MCGOVERN, D.P.; LEES, J.S.; TRAYNOR, J.P.; MACKINNON, B.; BELL, S.; HUNTER, R.W. *et al.* Outcomes in ANCA-Associated Vasculitis in Scotland: Validation of the Renal Risk Score in a Complete National Cohort. **Kidney Int Rep**. v.8, n.8, p. 1648-1656, jun 2023.
- MOLNÁR, A.; STUDINGER, P.; LEDÓ, N. Diagnostic and Therapeutic Approach in ANCA-Associated Glomerulonephritis: A Review on Management Strategies. **Front Med (Lausanne)**. v.3, n.9, p.884188, jun 2022.
- MOURA, M.C.; GAUCKLER, P.; ANDERS, H.J.; BRUCHFELD, A. FERNANDEZ-JUARES, G.M.; FLOEGE, J. *et al.* Management of anti-neutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis with glomerulonephritis as proposed by the ACR 2021, EULAR 2022 and KDIGO 2021 Guidelines/Recommendations. **Nephrol Dial Transplant**. p.1-15, mai 2023.
- NAKAZAWA, D.; MASUDA, S.; TOMARU, U.; ISHIZU, A. Pathogenesis and therapeutic interventions for ANCA-associated vasculitis. **Nat Rev Rheumatol**. v.15, n.2, p.91-101, fev 2019.
- PAROLI, M.; GIOIA, C.; ACCAPEZZATO, D. New Insights into Pathogenesis and Treatment of ANCA-Associated Vasculitis: Autoantibodies and Beyond. **Antibodies (Basel)**. v.21, n.1, p25, mar 2023.
- WATTS, R.A.; HATEMI, G.; BURNS, J.C.; MOHAMMAD, A. J. Global epidemiology of vasculitis. **Nat Rev Rheumatol**. v.18, n.1, p.22-34, jan 2022.

CAPÍTULO 09

Gamopatia Monoclonal

Aline Cristina Souza da Silva

Bruna Cunha Zaidan

Definição

- As gamopatias monoclonais representam um grupo de doença relacionada à proliferação de um clone plasmocitário que secretam imunoglobulinas monoclonais (M) na sua forma intacta, fragmentada, ou cadeias leves. É uma entidade que engloba tanto desordens pré-malignas e assintomáticas até doenças neoplásicas graves.
- A suspeita do diagnóstico da doença surge quando, além de determinados sinais e sintomas, é identificado no exame laboratorial de eletroforese de proteínas um pico monoclonal de gamaglobulina.
- A imunoglobulina monoclonal pode ser detectada no soro ou urina, podendo ser cadeia leve ou pesada.

Classificação

- De acordo com o quadro clínico e o diagnóstico laboratorial a gamopatia monoclonal pode ter vários espectros diagnósticos: Gamopatia Monoclonal de Significado Indeterminado (GMSI), Mieloma Múltiplo (MM), Amiloidose do tipo AL, Gamopatia Monoclonal de Significado Renal (GMSR), dentre outras.

Epidemiologia

- A GMSI é a mais comum entre as gamopatias e apesar da presença de plasmócitos que produzem proteínas monoclonais, este distúrbio é considerado um distúrbio pré-maligno, pois ele pode progredir para mieloma múltiplo ou outras doenças proliferativas plasmocíticas.
- O MM é uma neoplasia maligna causada pela proliferação de clones de plasmócitos produtores de proteína M (proteína anômala). Ele representa 1% de todas as neoplasias malignas e cerca de 10% dos cânceres hematológicos. Apesar da sua baixa prevalência na população ele é altamente letal.
- Já a Gamopatia Monoclonal de Significado Renal (GMSR) é quando plasmócitos produzem proteínas monoclonais que se acumulam nos rins causando lesões nesse órgão. A sua epidemiologia ainda não é bem estabelecida, pois existem várias doenças

glomerulares e tubulares tidas como primárias que podem ser na verdade a apresentação de uma GNMR. Além disso, é entidade descrita recentemente.

▪ Gamopatia Monoclonal de Significado Renal

Definição

- O termo Gamopatia Monoclonal de Significado Renal (GMSR) foi introduzida pela primeira vez em 2012 por Leung e colaboradores sendo caracterizada pela presença de proteínas monoclonais nefrotóxicas produzidas por clones de plasmócitos B, sem critérios para diagnóstico de câncer hematológico.
- O termo GMSR foi atualizado em 2018 pelo Internation Kidney e Monoclonal Gammopathy Research Group e agora inclui todos os distúrbios proliferativos de células B ou de células que produzem proteína M nefrotóxica como: **A)** Amiloidose relacionada a imunoglobulina, **B)** Glomerulopatia por C3 associada a gamopatia monoclonal, **C)** Doença de depósito de imunoglobulina monoclonal (tem 3 subtipos: deposição de cadeias leves, deposição de cadeias pesadas e deposição de cadeias leves e pesadas), **D)** Glomerulonefrite crioglobulinêmica, **E)** Glomerulonefrite imunotactóide, **F)** Glomerulonefrite fibrilar monoclonal, **G)** Glomerulonefrite proliferativa com depósitos de imunoglobulina monoclonal, **H)** Tubulopatia proximal de cadeia leve, **I)** Histiocitose de armazenamento de cristais. As seis primeiras doenças são doenças glomerulares e as duas últimas, tubulares. O diagnóstico é desafiador devido o amplo espectro de doenças que estão envolvidas na GMSR, por isso é sempre importante uma avaliação renal e hematológica para descobrir qual é a proteína M circulante e assim estabelecer uma causa entre a proteína e o dano renal, uma vez que os clones de células anormais geralmente estão associados a neoplasias hematológicas.
- A biópsia renal é fundamental para o diagnóstico da GMSR para determinar se a proteína M é a causadora da doença renal. Através das técnicas de Imunofluorescência (IF), Imuno-histoquímica (IQM) e Microscopia eletrônica de transmissão (MET) é possível identificar a composição e o padrão de organização dos depósitos, sendo a MET de extrema relevância para diferenciar algumas das doenças renais.
- Em alguns casos são necessárias técnicas um pouco mais sofisticadas como a marcação por imunogold usada na MET ou estudos de proteômica para concluir o diagnóstico de GMSR.

Classificação

- A classificação da GMSR é apenas morfológica, pois através da localização e do padrão dos depósitos visualizados principalmente através da IF e MET é possível direcionar o diagnóstico.

Epidemiologia

- A epidemiologia da Gamopatia Monoclonal de Significado Renal (GMSR) ainda não é muito clara, pois abrange diversas doenças. É sabido que GMSR tem maior prevalência em pacientes idosos, especialmente acima dos 50 anos.

Etiopatogênese

- A etiopatogênese da GMSR envolve proliferação anormal de células da linhagem B, incluindo plasmócitos e linfócitos B produtores de proteína M que pode ser intacta associada a cadeia leve, ou um de seus fragmentos isoladamente, como kappa e lambda, ou uma cadeia pesada. Além do efeito tóxico direto dos depósitos da proteína M, as mesmas podem funcionar como auto-anticorpos ativando o sistema complemento e resultando em depósitos de imunocomplexos no rim. Abaixo estão as principais doenças que estão incluídas na GMSR.
- **A)** A patogênese da **Amiloidose relacionada a imunoglobulina** é resultante de depósitos extracelular de fibrilas amiloides insolúveis devido ao dobramento incorreto de proteínas. A Amiloidose consiste em 3 subtipos: cadeia leve (AL), cadeia pesada (HL) e a cadeia leve e pesada (AHL) (Figura 1).
- **B)** A patogênese da **Glomerulopatia por C3 associada a gamopatia monoclonal** está associada à desregulação genética e defeitos adquiridos, o que leva à hiperativação da via alternativa. Mutações no gene C3 pode resultar na geração de proteína mutante e deixá-la indecifrável na via levando a formação de imunocomplexos que serão depositados no rim. O termo engloba a Glomerulonefrite por C3 e a Doença de Depósito Denso (DDD), sendo que ambas podem ser diferenciadas na MET (Figura 1).
- **C)** A **Doença de depósito de imunoglobulina monoclonal** é classificada em 3 subtipos: deposição de cadeias leves, deposição de cadeias pesadas, e deposição de cadeias leves e pesadas. A diferença entre elas é exatamente em partes estruturais das cadeias leve ou pesadas; tendo cada uma suas particularidade (Figura 1).
- **D)** A **Glomerulonefrite crioglobulinêmica** é um grupo de doenças que consiste em plasmócitos produzirem proteínas anômalas denominadas de crioglobulinas e estas se depositam nos glomérulos. Ela é classificada em 3 subtipos com base na composição das imunoglobulinas que precipitam *in vitro* em temperaturas abaixo de 37°C. A tipo I consiste em imunoglobulinas monoclonais, a maioria IgM e IgG e são causadas por doenças hematológicas. A tipo II consiste de depósitos principalmente de IgM monoclonal e IgG policlonal e são causadas principalmente por doenças infecciosas, hematológicas e auto-imunes. Já a tipo III não está associada a GMSR (Figura 1).
- **E)** A **Glomerulonefrite imunotactóide** é caracterizada por depósitos organizados de imunoglobulina monoclonal nos glomérulos. É uma doença rara e sua patogênese ainda é desconhecida, mas ela pode ocorrer como manifestação primária ou ser considerada como parte de várias doenças linfoproliferativas. Alguns estudos sugerem que o

domínio constante da cadeia leve ou pesada junto com a apolipoproteína E é fundamental para a organização dos depósitos (Figura 1).

- **F) A Glomerulonefrite fibriliar monoclonal** também é caracterizada por depósitos glomerulares organizados e sua patogênese também é desconhecida e semelhante à Glomerulonefrite imunotáctóide (Figura 1).
- **G) A Glomerulonefrite proliferativa com depósitos de imunoglobulina monoclonal** é caracterizada por depósitos não organizados e a maioria dos casos relatados compartilha de uma manifestação imunológica alterada com ativação do sistema complemento, sugerindo que a deposição de imunocomplexos pode ser resultado de uma infecção viral. A patogênese ainda não está clara, acredita-se que a resposta imune seja estimulada por fatores endógenos ou exógenos e que um ou mais clones de células B induzem a secreção de IgG monoclonal e devido a sua afinidade pelo rim acaba se depositando no mesmo. Como o IgG tem um peso molecular grande, sua deposição acaba afetando a barreira de filtração glomerular (Figura 1).
- **H) Tubulopatia proximal de cadeia leve** é uma doença rara caracterizada por uma disfunção tubular proximal e formação de cristais intracelulares nas células tubulares proximais. Normalmente as cadeias leves livres são degradadas pelos lisossomos por meio da endocitose após filtração glomerular e reabsorção pelo túbulo proximal. Nessa doença as cadeias leves livres têm um domínio variável normal contendo cadeias laterais de aminoácidos hidrofóbicos que conferem capacidade de resistir à degradação de enzimas lisossômicas e proteases e interferem com vários transportadores das células tubulares proximais (Figura 1).
- **I) Histiocitose de armazenamento de cristais** é uma nefropatia cristalina rara caracterizada pelo acúmulo lisossômico de fragmentos de imunoglobulinas e formação de cristais, principalmente de domínios variáveis de kappa e de IgG. A patogênese pode envolver múltiplos fatores, incluindo síntese e secreção excessivas, diminuição e degradação anormal de imunoglobulinas nos lisossomos. Mutações moleculares levam a sequências anormais de aminoácidos, alterando assim as propriedades de cristalização das cadeias leves kappa. A cadeia leve anormal não pode ser degradada pelos lisossomos, havendo acúmulo de cristais nos histiócitos, bem como nos lisossomos das células tubulares renais. Essas células cheias de cristais também são denominadas de pseudo-Gaucher, pois são semelhantes as células carregadas de lipídeos característica da Doença de Gaucher (Figura 1).

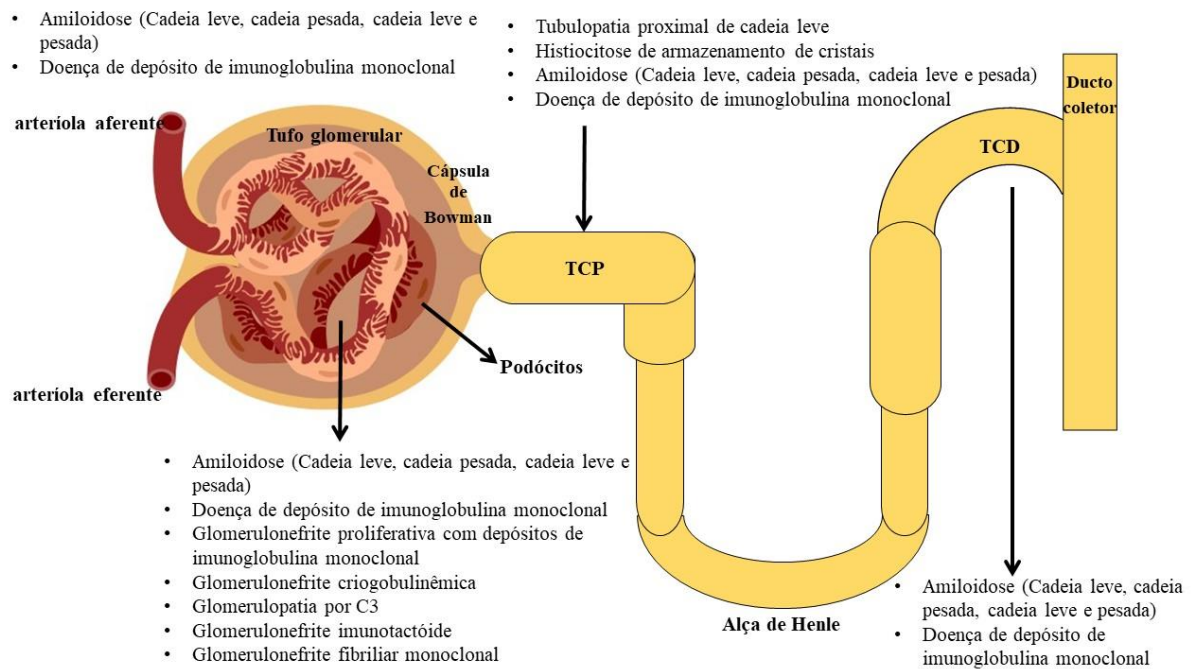


Figura 1: O esquema mostra a localização dos depósitos das doenças que estão incluídas no diagnóstico de Gamopatia Monoclonal de Significado Renal. TCP: túbulo contorcido proximal. TCD: túbulo contorcido distal. (Referência: Aaador, K., Peeters, M.C., Minnema, M.C. et al. Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS): histopathologic classification, diagnostic workup, and therapeutic options. *The Netherlands Journal of medicine*. v.77, n.7, p.243-254, ago-set 2019).

Clínica

- As manifestações clínicas renais dependem do local de acometimento. Os sintomas variam de síndrome nefrítica-nefrótica até a insuficiência renal aguda e crônica; alguns pacientes podem apresentar hematúria microscópica e/ou disfunção tubular proximal.
- Podem ocorrer manifestações extrarrenais acometendo coração, fígado e pele.
- A GMSR deve ser considerada em todos os casos de pacientes com manifestações renais combinadas com alguma proteína monoclonal.
- Em indivíduos acima de 50 anos com proteinúria acima de 1g, sem causa aparente (como por exemplo, um diabetes mellitus descompensado) merecem investigação para gamopatia monoclonal.
- Para o diagnóstico de GMRS existem dois critérios importantes que devem ser avaliados: 1) tentar identificar a proteína M e 2) estabelecer uma relação entre a proteína M e as lesões renais. Nesse contexto a biópsia renal é essencial e deve ser realizada em todos os casos suspeitos de GMRS.
- Seria interessante citar o papel da imunofixação de proteínas urinárias (e não apenas a eletroforese de proteínas séricas) para o diagnóstico. A pesquisa da proteína M na urina aumenta muito a chance de diagnóstico.
- A eletroforese de proteínas, a imunofixação e a pesquisa de free-light chains são técnicas que auxiliam no diagnóstico da doença.

Prognóstico

- Os pacientes podem permanecer assintomáticos por anos sendo recomendado apenas acompanhamento. Quando os sintomas aparecem a estratégia mais eficaz é baseada na eliminação do clone celular produtor da proteína monoclonal através da combinação de quimioterápicos.
- A escolha da terapia dependerá do tipo de clone, dos efeitos colaterais e da elegibilidade para a realização do transplante autólogo de células-tronco.
- Cerca de 60%-65% dos pacientes com GMSR progridem para a insuficiência renal terminal necessitando de transplante, no entanto cerca de 70% recidivam pós-transplante.
- Na GMSR a avaliação da resposta hematológica ao tratamento é fundamental uma vez que a resposta renal é dependente da hematológica.

Morfologia

- As lesões renais associadas a GMSR podem ser classificadas de acordo com a localização e o padrão dos depósitos. A localização pode ser: glomerular, tubulointersticial e vascular. O padrão dos depósitos podem ser: organizados, não organizados ou cristalinos.
- Os achados morfológicos comumente encontrados na Microscopia de luz (ML), na Imunofluorescência (IF) e na Microscopia eletrônica de transmissão (MET) das principais doenças associadas a GMSR serão abordados seguindo a ordem:
- **A) Amiloidose relacionada a imunoglobulina, B) Glomerulopatia por C3 associada a gamopatia monoclonal, C) Doença de depósito de imunoglobulina monoclonal (tem 3 subtipos: deposição de cadeias leves, deposição de cadeias pesadas e deposição de cadeias leves e pesadas), D) Glomerulonefrite crioglobulinêmica tipo I e II, E) Glomerulonefrite imunotactóide, F) Glomerulonefrite fibrilar monoclonal, G) Glomerulonefrite proliferativa com depósitos de imunoglobulina monoclonal, H) Tubulopatia proximal de cadeia leve, I) Histiocitose de armazenamento de cristais.**

A. Microscopia de Luz (ML)

- **A) Na Amiloidose relacionada a imunoglobulina** são visualizados depósitos amiloides amorfos e eosinofílicos nos capilares e mesângio. Na coloração de Prata Metenamina (PAMS), os depósitos são negativos e no vermelho congo positivo, sendo confirmado através da IF.
- **B) Na Glomerulopatia por C3 associada a gamopatia monoclonal** na ML o padrão frequentemente encontrado é hiper celularidade mesangial e infiltração leucocitária.
- **C) Na Doença de depósito de imunoglobulina monoclonal** é visualizado uma expansão mesangial nodular juntamente com espessamento das membranas basais glomerulares e tubulares, sendo positiva na coloração Ácido Periódico de Schiff (PAS).

Os depósitos nodulares podem ser semelhantes a Nefropatia Diabética. Também podem estar presentes atrofia tubular, fibrose intersticial e inflamação.

- **D) Na Crioglobulinemia tipo I e II** na ML o padrão encontrado é proliferação endocapilar, infiltração leucocitária e depósitos imunes intraluminais (trombos hialinos de proteína).
- **E) Na Glomerulopatia imunotactóide** também é possível encontrar padrão proliferativo difuso e depósitos microtubulares sendo Vermelho Congo negativo.
- **F) Na Glomerulonefrite fibrilar** na ML apresenta-se padrão membranoproliferativo com ou sem crescentes.
- **G) Na Glomerulonefrite proliferativa com depósitos de imunoglobulina monoclonal** com padrão membranoproliferativo caracterizado por hiper celularidade endocapilar e mesangial, infiltração leucocitária e duplicação de membrana basal glomerular (Figura 2A-D).
- **H) Na Tubulopatia proximal de cadeia leve** pode ser visualizado na coloração de Hematoxilina-eosina (HE) perda da bordadura em escova e balonização citoplasmática. Na coloração do Tricrômico de Masson existe dano tubular agudo sendo reconhecido através da formação de cristais fucsífilos e granulares nos túbulos proximais (Figura 3A-D). Nos glomérulos não são encontradas alterações morfológicas relevantes. As alterações são confirmadas na coloração de PAS.
- **I) Na Histiocitose de armazenamento de cristais** os depósitos cristalinos são visualizados dentro dos histiócitos intersticiais e glomerulares, sendo também denominados de células pseudo-Gaucher.

B. Imunofluorescência (IF) direta

- **A) Na Amiloidose relacionada a imunoglobulina** os depósitos amiloides (kappa, lambda ou cadeia pesada) são visualizados através da luz polarizada apresentando birrefringência de cor verde maçã.
- **B) Na Glomerulopatia por C3 associada a gamopatia monoclonal** ocorre deposição glomerular difusa e global de fragmentos de C3.
- **C) Na Doença de depósito de imunoglobulina monoclonal** o padrão de depósito é linear/pseudolinear para cadeias leves como kappa, e menos frequente lambda, ou cadeias pesadas como IgG. Os depósitos amorfos encontram-se no mesângio, nas membranas basais glomerulares, cápsula de Bowman e parede vasculares.
- **D) Na Crioglobulinemia tipo I** há depósitos de IgM e IgG. No tipo II ocorre depósitos de IgM monoclonal e IgG policlonal.
- **E) Na Glomerulopatia imunotactóide** pode ter depósitos glomerulares principalmente de IgG (frequentemente subclasse IgG1), kappa ou lambda.
- **F) Na Glomerulonefrite fibrilar monoclonal** pode ter depósitos com padrão finamente granular de IgG (predominância de IgG4), kappa ou lambda, sendo que o marcador DNAJB9 é positivo na imuno-histoquímica.

- **G) Na Glomerulonefrite proliferativa com depósitos de imunoglobulina monoclonal** tem depósitos de IgG nas paredes dos capilares glomerulares e no mesângio, e pode ter depósitos de C3 e kappa.
- **H) Na Tubulopatia proximal de cadeia leve** ocorrem depósitos intracitoplasmáticos tubulares de cadeia leve kappa (Figura 5A-D).
- **I) Histiocitose de armazenamento de cristais** aparecem depósitos cristalinos comumente de kappa e IgG.

C. Microscopia Eletrônica de Transmissão (MET)

- **A) Na Amiloidose relacionada a imunoglobulina** os depósitos amiloides aparecem como fibrilas não ramificadas com espessura de 7 a 14nm dispostas aleatoriamente sendo encontradas no mesângio, membrana glomerular e tubular, interstício e vasos.
- **B) Na Glomerulopatia por C3 associada a gamopatia monoclonal** os depósitos eletrodensos são localizados no mesângio e subendotelial. Já os depósitos intramembranosos e mesangiais são definidos como Doença do Depósito Denso (DDD). E a diferenciação entre ambas só acontece através da MET.
- **C) Na Doença de depósito de imunoglobulina monoclonal** os depósitos eletrodensos são difusos e amorfos, de padrão finamente granular principalmente na região subendotelial da membrana basal glomerular e no mesângio.
- **D) Na Crioglobulinemia tipo I** os depósitos são fribilares e raramente granulares, e estão localizados nas regiões subendoteliais, subepiteliais e mesangias.
- **E) Na Glomerulopatia imunotactóide** os depósitos são dispostos em feixes ou arranjos paralelos e às vezes entrecruzados entre si, na membrana basal glomerular e mesângio variando de 15 a 50nm de diâmetro.
- **F) Na Glomerulonefrite fibrilar monoclonal** os depósitos fibrilares rígidos apresentam diâmetro de 16 a 24 nm e são encontrados no mesângio e nas paredes vasculares.
- **G) Na Glomerulonefrite proliferativa com depósitos de imunoglobulina monoclonal** os depósitos são predominantemente granulares (Figura 4E-F), subendoteliais e mesangiais. Os depósitos subepiteliais são raros.
- **H) Na Tubulopatia proximal de cadeia leve** os depósitos citoplasmáticos tubulares são amorfos, cristalinos (em forma de bastonetes) ou túbulo-fibrilares (Figura 6A-D e Figura 7A-D).
- **I) Na Histiocitose de armazenamento de cristais** podem ser visualizados cristais eletrodensos em formato de agulha dentro dos histiócitos intersticiais e glomerulares.

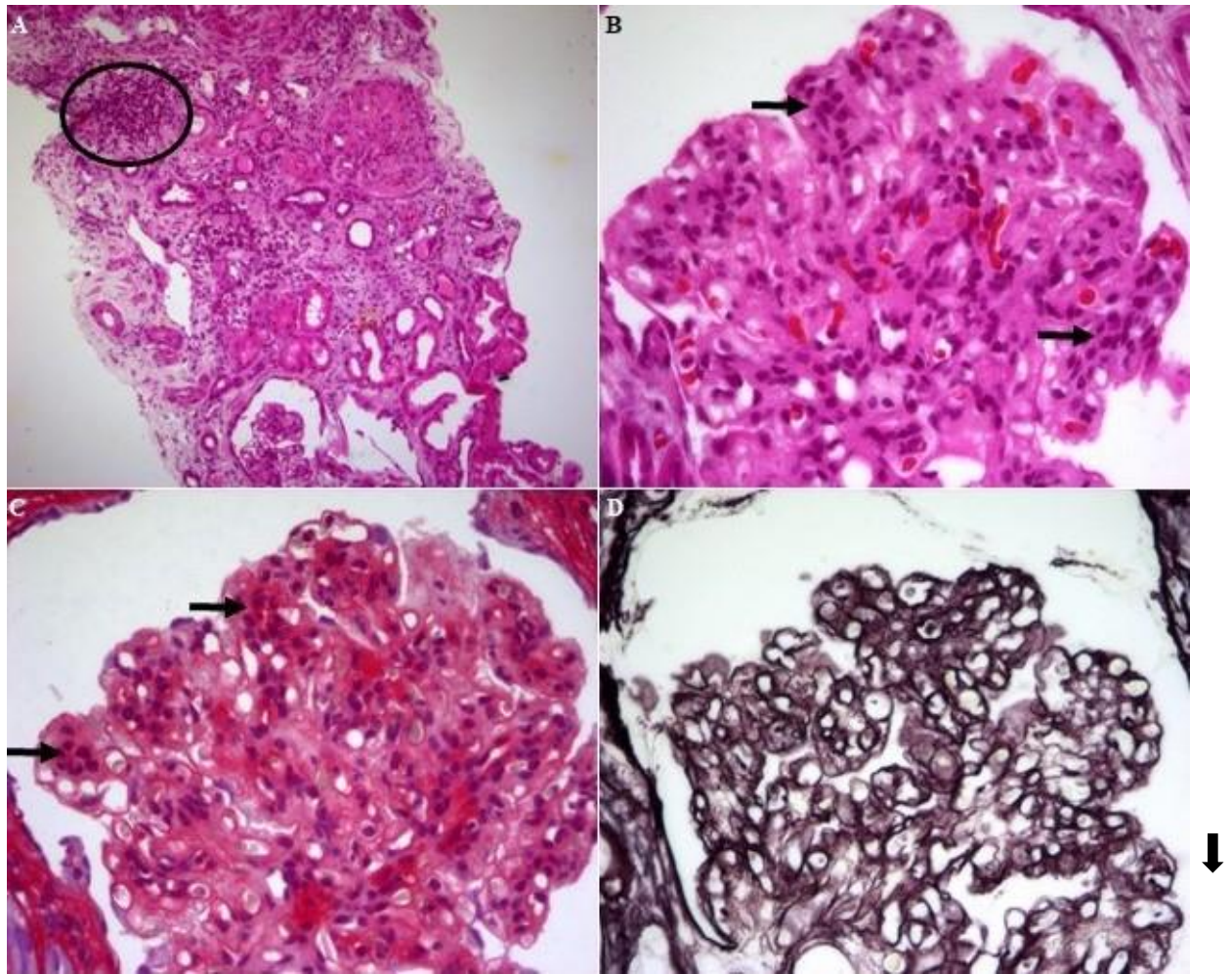


Figura 2: Biópsia renal sob microscopia de luz comum. (A) infiltração de linfócitos (círculo) com presença de poucos polimorfonucleares, fibrose intersticial e atrofia tubular (HE, 10x). Nas letras (B) (HE, 40x) e (C) (PS, 40x) os glomérulos apresentam-se com aspecto lobulado e com hiper celularidade mesangial (seta), acompanhado de focos de hiper celularidade endocapilar com presença de leucócitos. (D) Na coloração do PAMS é evidenciada a membrana basal glomerular espessada, de contorno irregular e com focos de duplicação (seta) (PAMS, 40x). HE: Hematoxilina-Eosina. PAMS: Prata Metenamina. PS: Picrosúrius. TM: Tricrômico de Masson.

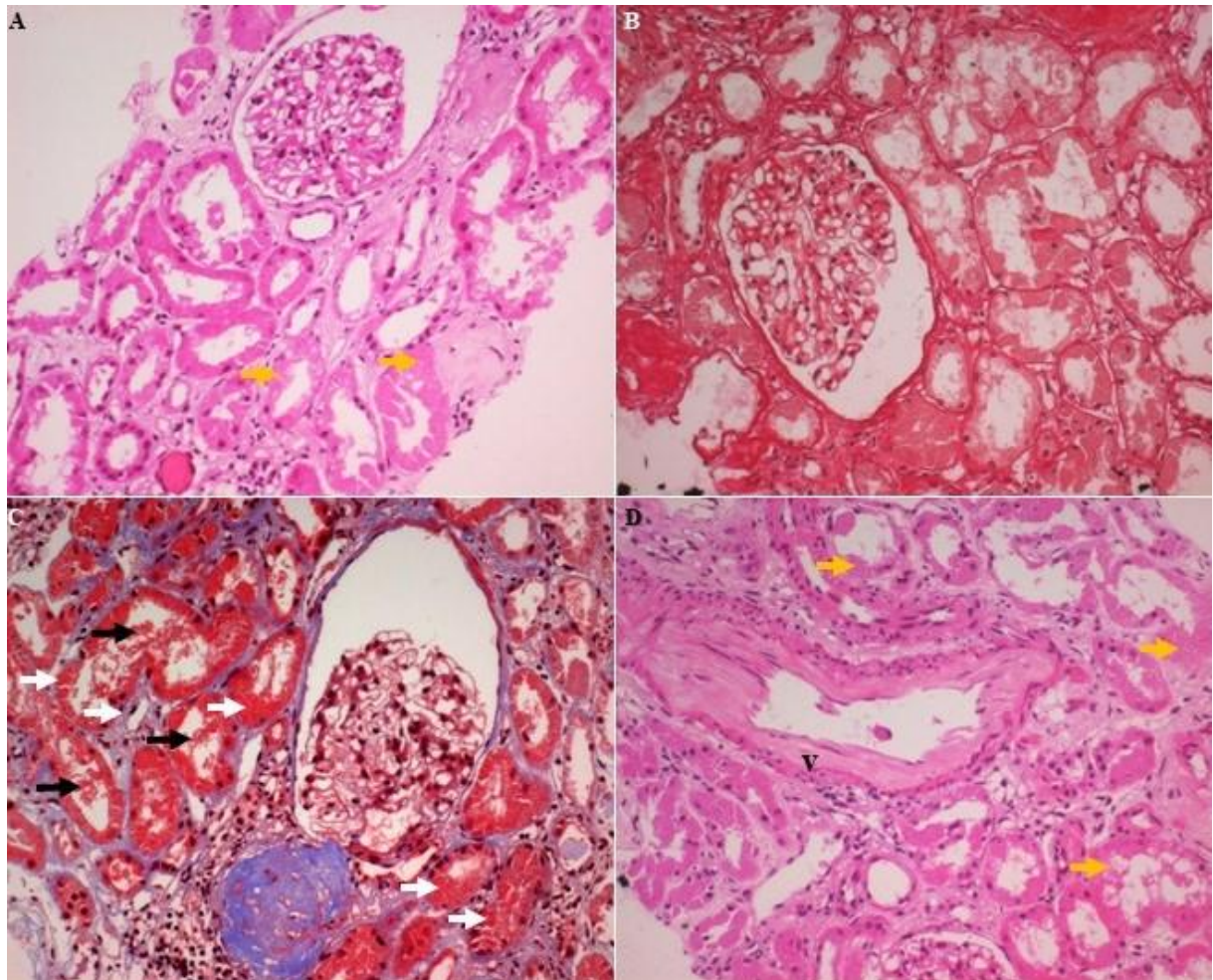


Figura 3: Biópsia renal sob microscopia de luz com Tubulopatia proximal de cadeia leve. (A) (HE, 10x); (B) (PS, 20x) e (C) (TM, 20x) presença de um glomérulo com celularidade, matriz mesangial e membrana basal normais e outro com esclerose global. Alguns túbulos proximais apresentam acúmulos de grânulos no citoplasma das células tubulares, que são eosinofílicos no HE (setas amarelas) na letra A e fortemente fucsínofílicos no TM (setas brancas) na letra C, há também dilatação luminal e células em descamação (setas pretas) na letra C. (D) No interstício há discreto infiltrado inflamatório mononuclear e um vaso com espessamento fibroelástico intimal (v) (HE, 20x). HE: Hematoxilina-Eosina. PS: Picosírius. TM: Tricrômico de Masson.

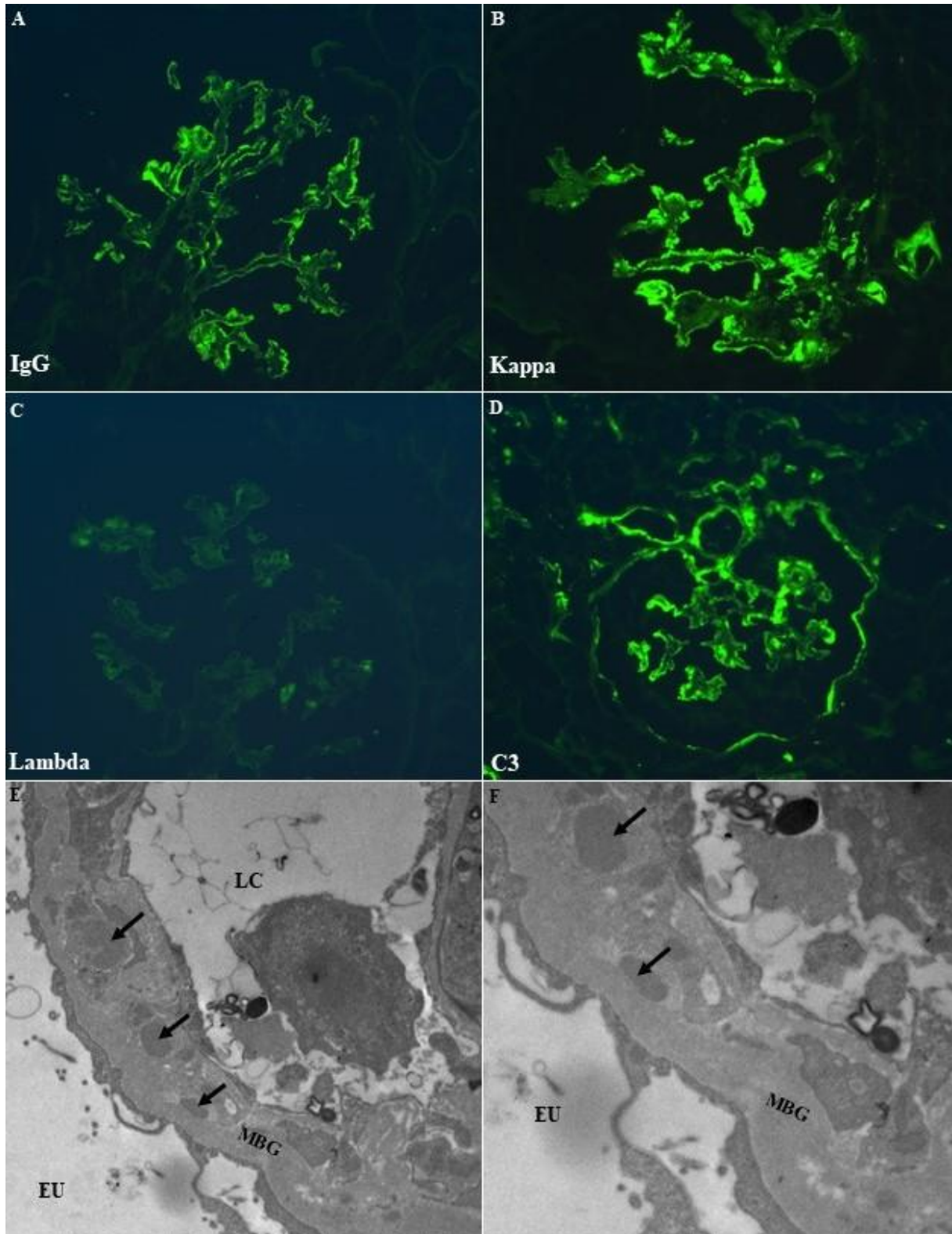


Figura 4: Biópsia renal evidenciando alterações morfológicas da GMSR sob IF direta e MET. (A) Soro anti-IgG positivo acentuado granular nas alças capilares glomerulares, global e difuso (40x). (B) Soro anti-Kappa positivo acentuado granular nas alças capilares glomerulares, global e difuso, semelhante ao padrão de IgG (40x). (C) Soro anti-Lambda negativo nos glomérulos (40x). (D) Soro anti-C3 positivo acentuado granular nas alças capilares glomerulares, global e difuso; positivo também na cápsula de Bowman e na parede de vasos (20x). Ultramicrografia evidenciando alça capilar com depósito subendotelial eletrondenso (E) (4.400x) e (F) (12.000x). EU: espaço urinário. IF: Imunofluorescência. LC: luz capilar. MBG: membrana basal glomerular. MET: Microscopia Eletrônica de Transmissão.

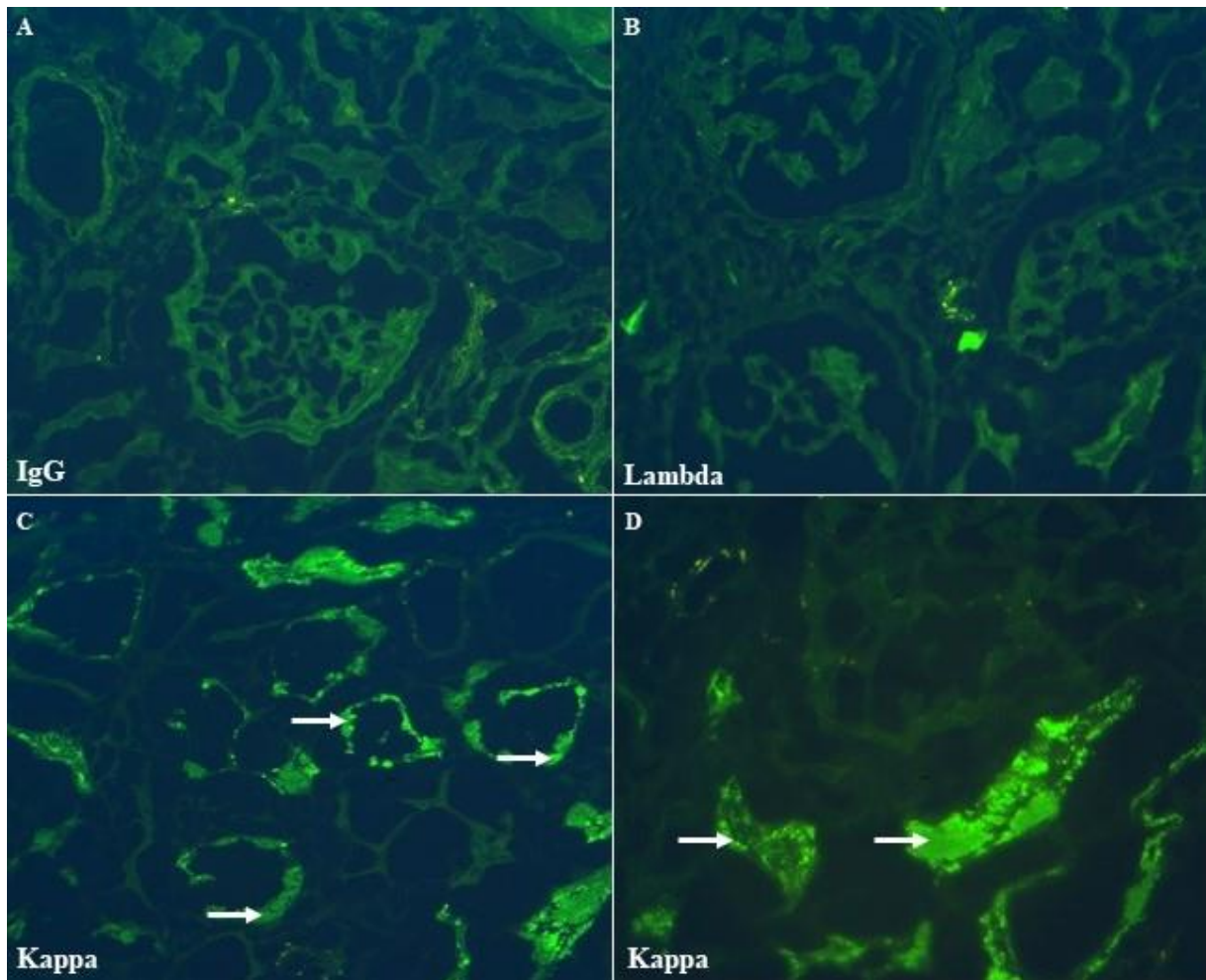


Figura 5: Alterações morfológicas da Tubulopatia proximal de cadeia leve sob IF direta. (A) Soro anti-IgG negativo nos glomérulos (20x). (B) Soro anti-Lambda negativo nos glomérulos e nos túbulos (20x). (C) e (D) Soro anti-Kappa positivo acentuado no citoplasma de células tubulares (setas brancas) e negativo em glomérulos (40x). IF: Imunofluorescência.

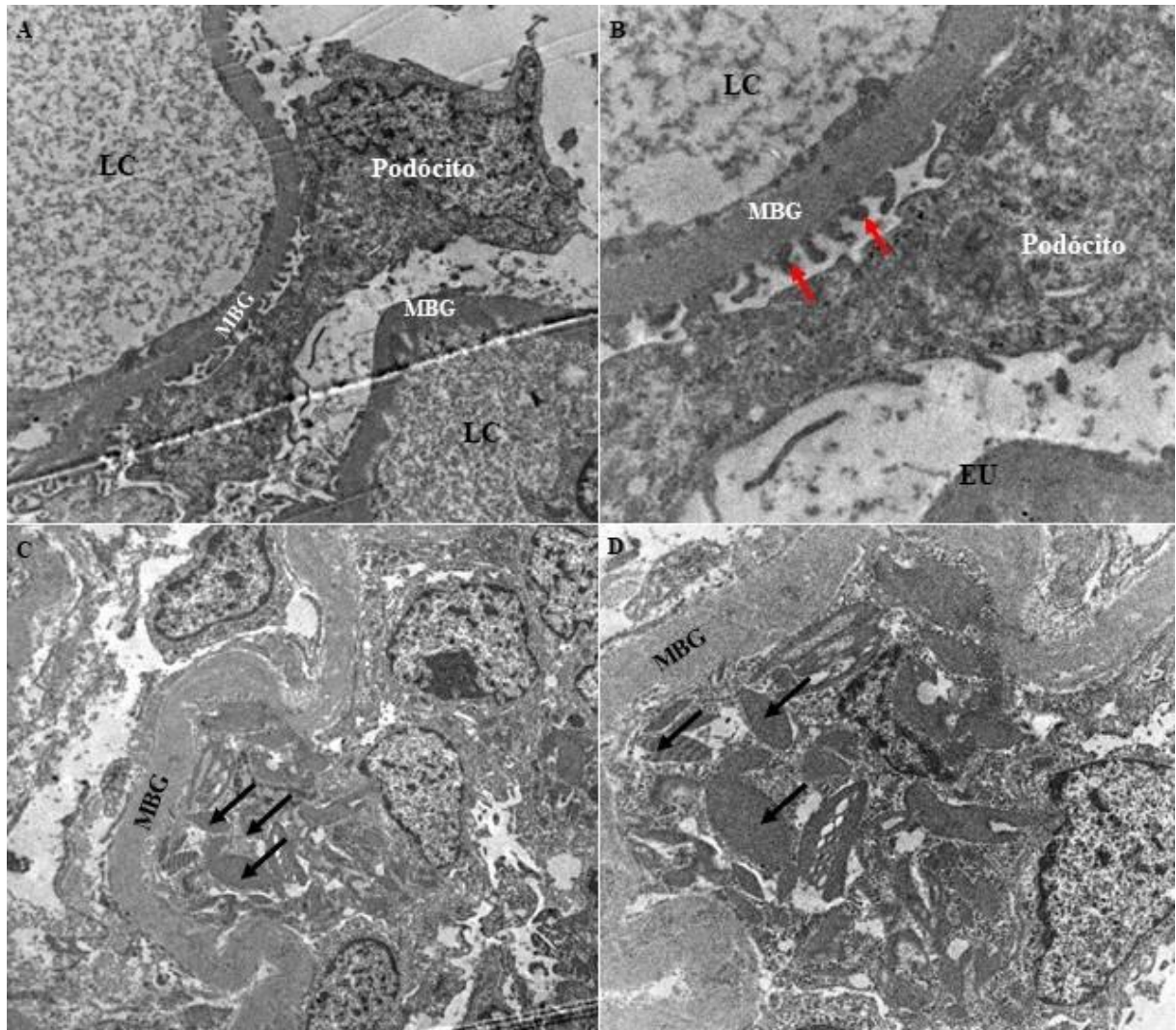


Figura 6: Alterações morfológicas da Tubulopatia proximal de cadeia leve sob MET. (A) Ultramicrografia evidenciando a MBG e o podócito (4.400x). (B) Em maior aumento é observado os pedicelos (setas vermelhas) (7.000x). (C) Presença de lisossomos no formato cristaloides eletrondensos no citoplasma de células tubulares, de formatos variados e bordas angulosas (setas pretas) (3.000x). (D) Em maior aumento, os cristaloides elétron-densos intracitoplasmáticos, de tamanhos e formatos variados, com vacuolização do citoplasma (7.000x). EU: espaço urinário. LC: luz capilar. MBG: membrana basal glomerular. MET: Microscopia Eletrônica de Transmissão.

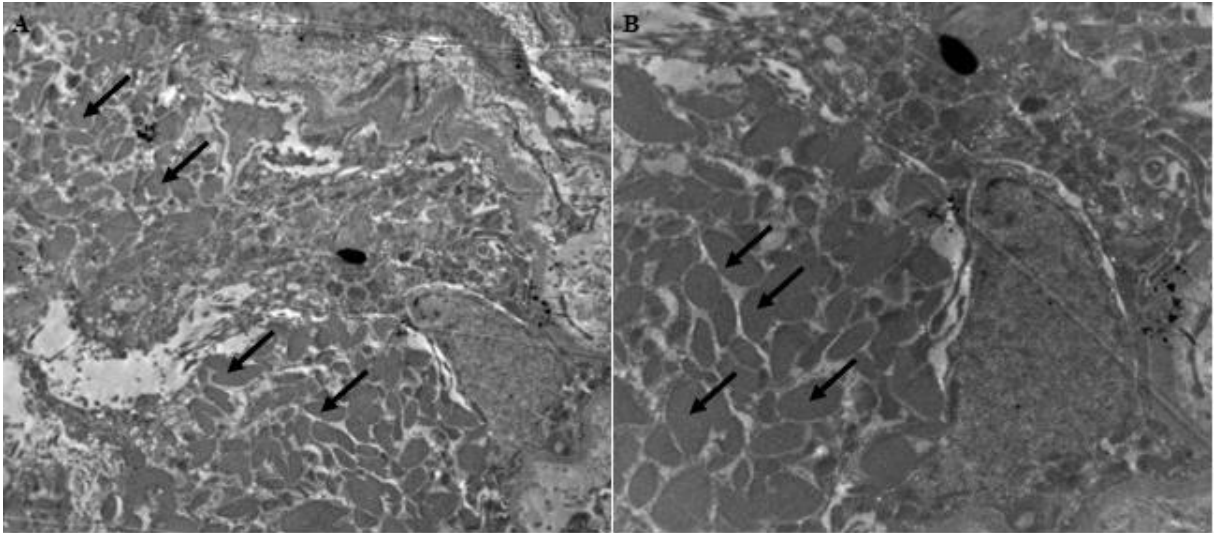


Figura 7: Alterações morfológicas da Tubulopatia proximal de cadeia leve sob MET. (A) (3.000x) e (B) (7.000x) Ultramicrografia evidenciando numerosos lisossomos com material eletrondensos em diferentes formatos (setas pretas). MET: Microscopia Eletrônica de Transmissão.

Diagnósticos diferenciais

- As doenças renais relacionadas a Gamopatia Monoclonal de Significado renal representam um grupo heterogêneo de doença resultantes de imunoglobulinas ou fragmentos secretado por um linfócito B ou clone de células plasmáticas e que podem tem diversas apresentações clínicas e morfológicas, abrangendo um espectro de glomerulopatias e tubulopatias, portanto fazer o diagnóstico é muito desafiador.
- Todas as doenças citadas acima estão incluídas no diagnóstico diferencial da GMSR.

Referências

- AMAADOR, K. PEETERS, H.; MINNEMA, M.C.; NGUYEN, T.Q.; DENDOOVEN, A.; VOS, J.M.I.; CROOCKEWIT, A. J. VAN DE DONK, N.W.C.J.; JACOBS, J.F.M.; WETZELS, J.F.M.; SPRANGERS, B.; ABRAHAMS, A.C. Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS): histopathologic classification, diagnostic workup, and therapeutic options. **The Netherlands Journal of medicine**, v.77, n.7, p.243-254, ago-set 2019.
- DRUMOND, V. FERREIRA, A.A.; CARMINATTI.; SALES, F.; CRUZ, T.S.; BRITO, B.R.C.; RIBEIRO, K. M.M.; VALENTE, M.F.C.B.; MAYRINK, G.T.C. Gamopatia Monoclonal de Significado Renal: relato de caso. **Hematol Transfus Cell Ther**, v.43. n.1, p.1, out 2021.
- FERMAND, J. P. BRIDOUX, F.; DISPENZIERI, A.; JACCARD, A.; KYLE.; R.A.; LEUNG, N.; MERLINI, G. Monoclonal gammopathy of clinical significance: a novel concept with therapeutic implications. **Blood**, v.132, n.14, p.1478-1485, out 2018.
- KYLE, R. A. Current concepts on monoclonal gammopathies. **Aust N Z J Med**, n.22, v.3; p. 291-302, jun 1992.
- LEUNG, N. BRIDOUX, F.; BATUMAN, V.; CHAIDO, A.; COCKWELL, P.; D'AGATI, V.D.; DISPENZIERI.; FERVENZA, F.C.; FERMANA, J.P.; GIBBS, S.; GILLMORE, J.D.; HERRERA, G.A.; JACCARD, A.; JEVREMOVIC, D.; KASTRITIS, E.; KUKRETI, V.; KYLE, R.A.; LACHMANN, H.J.; LARSEN, C.P.; LUDWIG, H.; MARKOWITZ, G.S.; MERLINI, G.; MOLLEE, P.; PICKEN, M.M.; RAJKUMAR, V.S.; ROYAL, V.; SANDRES, P.W.; SETHI, S.; VENNER, C.; P.; VOORHEES, P.M.; WECHALEKAR, A.D.; WEISS, B.M.; NASR, S.H. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. **Nat Rev Nephrol**, v.15, n.1, p.45-59, fev 2019.
- LEUNG, N.; BRIDOUX, F.; HUTCHISON, C.A.; NASR, S.H.; COCKWELL, P.; FERMAND, J.P.; DISPENZIERI, A.; SONG, K.W.; KYLE, R.A. Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant. **Blood**, v.120, n.22, p.4292-5, nov 2012.
- LEUNG, N.; BRIDOUX, F.; NASR, S. H. Monoclonal Gammopathy of Renal Significance. **N Engl J Med**, v.384, n.20, p.1931-1941, mai 2021.
- NAMBIRAJAN, A. BHOWMIK, D.; SINGH, D.; SINGH.; AGARWAL, S.K.; DINDA, A.K. Monoclonal gammopathy of renal significance with light chain deposition disease diagnosed postrenal transplant: a diagnostic and therapeutic challenge. **Transpl Int**, v.28, n.3, p. 375-379, mar 2015.
- SHAIK, M.; AL-JANADI, A. Long Term Survival of Monoclonal Gammopathy of Renal Significance (MGRS): An Analysis of Nhanes III. **Blood**, v.124, n.21, p.4849, dez 2014.
- MALLET, A. MALLET, A.; TANG, W.; HART.; G.; McDONALD, S.P.; HAWLEY, C.M.; BADVE, S.V.; BOUVILLE, N.; BROWN, F.G.; CAMPBELL, CLAYTON, P.A.; JOHNSON, D.W. End-Stage Kidney Disease Due to Fibrillary Glomerulonephritis and Immunotactoid Glomerulopathy - Outcomes in 66 Consecutive ANZDATA Registry Cases. **Am J Nephrol**, v.42, n.3, p.177-184, set 2015.
- NÉEL, A.; PERRIN, F.; DECAUX, O.; DEJOIEI, T.; TESSOULIN, B.; HALLIEZ, M.; MAHÉ, B.; LAMY, T.; FAKHOURI, F.; JEGO.; P. AGARD, C.; VIGNEAU., C.; GUENET., GROSBOIS.; MOREAU, P.; HAMIDOU, M. Long-term outcome of monoclonal (type 1) cryoglobulinemia. **Am J Hematol**, v.89, n.2, p.156-161, fev 2014.
- SMIT, P. M.; SMIT, P.M.; ABRAHAMS, A.C.; SCHUTGENS, R.G.E.; NOTERMANS, N.C.; MINNEMA.; M.C. Unexpected symptoms of monoclonal gammopathy. **Ned Tijdschr Geneesk**, 161, 1741, out 2017.
- SY-GO, J.P.T. HERRMANN, S.; M.; SESHAN, S.V. Monoclonal Gammopathy-related kidney diseases. **ACKD**, v.29, n.2, p.86-102, mar 2022.
- ZOU, C., ZHU, Y., XU, G. An update to the pathogenesis for monoclonal gammopathy of renal significance. **Cri Ver Oncol Hematol**, v.99, p703-714, fev 2020.

CAPÍTULO 10

Microangiopatia Trombótica

Bruna Cunha Zaidan

Luciana Botta Ribeiro

Definição

- A microangiopatia trombótica (MAT) é um termo anatomopatológico para definir a lesão microvascular que ocorre em virtude de disfunção e/ou dano endotelial, e pode ocorrer em uma grande variedade de doenças. Clinicamente, a MAT é caracterizada pela presença de trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática e sinais orgânicos de isquemia, em diferentes órgãos, incluindo o rim.

Classificação

- A classificação da MAT é complexa e está em constante evolução, com a elucidação de novos mecanismos moleculares de etiopatogênese. Apesar de não haver uma classificação padronizada, a mais utilizada baseia-se na divisão em quatro grandes categorias clínicas conforme a etiologia:
 - **Síndrome Hemolítica Urêmica Clássica (SHU clássica).**
 - **Síndrome Hemolítica Urêmica Atípica (SHU atípica).**
 - **Púrpura Trombocitopênica Trombótica (PTT).**
 - **Outras causas como:** hipertensão maligna, crise renal esclerodermica, uso de ciclosporina e tacrolimus, Lúpus Eritematoso Sistêmico, associadas a complicações na gestação, infecção por vírus, como HIV, pós transplante renal.

Epidemiologia

- Variável conforme a causa, abrangendo qualquer faixa etária.
- SHU clássica: a maioria dos pacientes são crianças, com idade menor que 5 anos, mas pode apresentar um segundo pico de incidência em idosos; a incidência anual estimada abrange de 18 a 170 casos para cada 1 milhão de crianças com menos de 5 anos de idade, conforme a endemicidade local.
- SHU atípica: a maioria dos casos são esporádicos e podem acometer qualquer faixa etária; 20-30% apresentam predisposição genética, ocorrendo predominantemente em crianças e adolescentes. A incidência exata não é conhecida; nos Estados Unidos, há uma estimativa de 2 casos para cada milhão de habitantes.

- PTT: mais comum em mulheres adultas (idade: 18 a 50 anos); a incidência estimada anual varia de 1,2 a 11 por milhão de habitantes.

Etiopatogênese

- SHU: caracteriza-se por lesão endotelial e ativação secundária do sistema de coagulação e complemento (Figura 1).
- SHU clássica: lesão endotelial e ativação do complemento decorre de toxinas Shiga (Stx1 e Stx2) ou Shiga-símile produzidas por enteropatógenos, principalmente a cepa O157:H7 da *Escherichia coli* e, mais raramente, por outros agentes como: *Shigella dysenteriae*, *Salmonella*, *Campylobacter* e *Yersinia*.
- SHU atípica: a lesão endotelial é ativada por anormalidades nas proteínas regulatórias do complemento, tanto adquiridas, quanto hereditárias (mutações do fator H ou I do complemento, mutações do C3, mutações do metabolismo de cobalamina, dentre outras).
- PTT: caracteriza-se por aumento da predisposição à trombose e lesão endotelial secundária. Pode ocorrer por deficiência do ADAMTS13 ou por autoimunidade contra o ADAMTS13 (anticorpos contra o ADAMTS13 estão presentes em 30 a 80% da PTT idiopática).

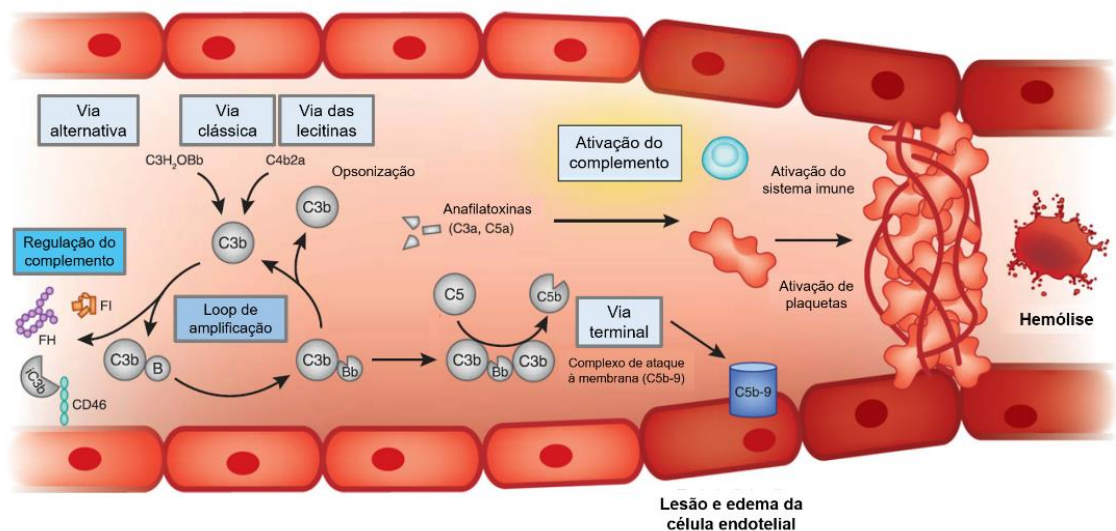


Figura 1: Esquema ilustrando a etiopatogênese da microangiopatia trombótica: a ativação do complemento primária ou secundária ao dano endotelial exerce um papel central nesse processo. A ativação do complemento pode ocorrer por meio das vias: alternativa, clássica e/ou das lecitinas, induzindo a formação de trombos, a ativação e o consumo de plaquetas, o que resulta em oclusão vascular e hemólise mecânica (Adaptado de: Brocklebank, V., Wood, K. M., & Kavanagh, D. (2018). *CJASN*, 13(2), 300–317).

Clínica

- **SHU clássica**

- Quadro de diarreia aquosa/sanguinolenta e febre causada por microrganismos enteropatogênicos (>90% dos casos: *Escherichia coli* produtora da toxina Shiga)
- Anemia hemolítica microangiopática (esquizócitos no sangue periférico, aumento de DHL, redução de haptoglobina), trombocitopenia e insuficiência renal.

- **SHU atípica**

- Quadro de evolução insidiosa de febre, hipertensão, proteinúria, insuficiência renal, anemia hemolítica microangiopática e trombocitopenia, em geral sem história de manifestações gastrointestinais prévias. Pode ser indistinguível inicialmente de PTT.
- Importante ressaltar que nem sempre a tríade de anemia hemolítica, plaquetopenia e lesão renal pode estar presente concomitantemente

- **PTT**

- Pêntade clássica de manifestações clínicas: febre, trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática, disfunção renal e disfunção neurológica, sendo o envolvimento renal menos comum que na SHU.
- O quadro neurológico é predominante e inclui: cefaleia, déficits neurológicos focais, convulsões, confusão e rebaixamento de nível de consciência
- Manifestações comuns secundárias às alterações laboratoriais são: fadiga, petéquias e sangramento.

- **Outras causas de MAT:**

Há um amplo espectro de doenças de etiologias variadas que são agrupadas nessa categoria e que podem cursar com ou sem manifestações clínicas e laboratoriais associadas a MAT, dentro do contexto de outras doenças de base. Dentre elas, podemos citar:

- Infecções sistêmicas (ex: HIV); doenças autoimunes (ex: lúpus eritematoso sistêmico, crise renal esclerodérmica na esclerose sistêmica);
- Uso de medicamentos (ex: quimioterápicos, imunomoduladores, antiplaquetários);
- Estados gestacionais (ex: pós-parto, pré-eclâmpsia/eclâmpsia/síndrome HELLP);
- Transplante de órgãos sólidos ou medula óssea (ex: doença do enxerto x hospedeiro, rejeição mediada por anticorpos);
- Neoplasias malignas (ex: adenocarcinomas, especialmente os mucinosos e neoplasias mieloproliferativas);
- Nefropatia hipertensiva maligna;
- Nefropatia por radiação

Prognóstico

- **SHU clássica:** recuperação completa (especialmente em crianças); pior prognóstico em idosos: um terço pode persistir com proteinúria discreta ou insuficiência renal
- **SHU atípica:** evolução para doença renal crônica terminal variável conforme mutação (10 a 80%); recorrências podem ocorrer. Novos tratamentos que atuam no sistema complemento (ravolizumab, iptacopan, avacopan) são promissores.
- **PTT:** alta mortalidade em pacientes não tratados; pode cronificar e apresentar recorrências.
- Outras causas de MAT: evolução variável conforme a severidade de acometimento microvascular e a doença de base.

Morfologia

- As características morfológicas de MAT são similares para todas as categorias clínicas, e para as diversas etiologias, e refletem a presença de lesão endotelial e consequente ativação do sistema de coagulação. Não é possível distinguir as entidades somente pela análise da biópsia, sem o contexto clínico e os exames laboratoriais. Iremos descrever as características em conjunto, dividindo-as apenas com relação ao tempo de aparecimento em: achados precoces de MAT e achados tardios de MAT.

A. Microscopia de Luz (ML)

Achados precoces de MAT (Figuras 1A-F e Figuras 2A-F)

- Glomérulos: aspecto isquêmico (colapso das alças capilares; enrugamento da membrana basal), edema endotelial e expansão subendotelial com espessamento relativo da parede, mesangiólise, trombos hialinos na luz dos capilares ou no hilo, hemácias fragmentadas no interior dos trombos, no espaço subendotelial ou mesângio; necrose fibrinoide pode estar presente.
- Túbulos/Interstício: lesão tubular aguda com alterações degenerativas, edema intersticial.
- Vasos (arteríolas são frequentemente acometidas): edema endotelial, necrose fibrinoide da média, oclusão luminal por trombos hialinos, hiperplasia intimal mucoide.

Achados tardios de MAT (Figuras 3A-D)

- Glomérulos: duplicação da membrana basal (duplo contorno de alças); expansão mesangial; esclerose segmentar e/ou global.
- Túbulos/Interstício: atrofia tubular e fibrose intersticial.
- Vasos: arteríolas e pequenas artérias com fibrose intimal e redução luminal, laminação concêntrica (aspecto em “bulbo de cebola”), trombos em recanalização podem ser observados.

B. Imunofluorescência (IF) direta

- Ausência de depósitos de imunocomplexos, exceção em outras causas de MAT, que podem estar associadas a doenças auto-imunes como Lúpus Eritematoso Sistêmico. Trombos hialinos podem apresentar positividade para fibrinogênio.

C. Microscopia Eletrônica de Transmissão (MET)

Achados precoces de MAT

- Endotélio: edema com perda das fenestrações; espaço subendotelial expandido por material elétron-lucente ou fibrilar acelular e hemácias fragmentadas.
- Mesângio: matriz mesangial eletron-lucente (mesangiólise).
- Podócitos: simplificação dos processos podocitários/apagamento são frequente.
- Vasos: degeneração de células musculares em arteríolas.

D. Achados tardios de MAT (Figura 4)

- Aumento de matriz mesangial e subendotelial.
- Duplicação de membrana basal glomerular/ interposição de células mesangiais na alça capilar.

Diagnósticos diferenciais

- Vasculites: achado de necrose fibrinoide acompanhada de inflamação exuberante, frequentemente transmural; glomerulonefrite crescêntica é comum.
- Glomerulonefrite membranoproliferativa: duplicação de membrana basal associada a depósitos de imunocomplexos.

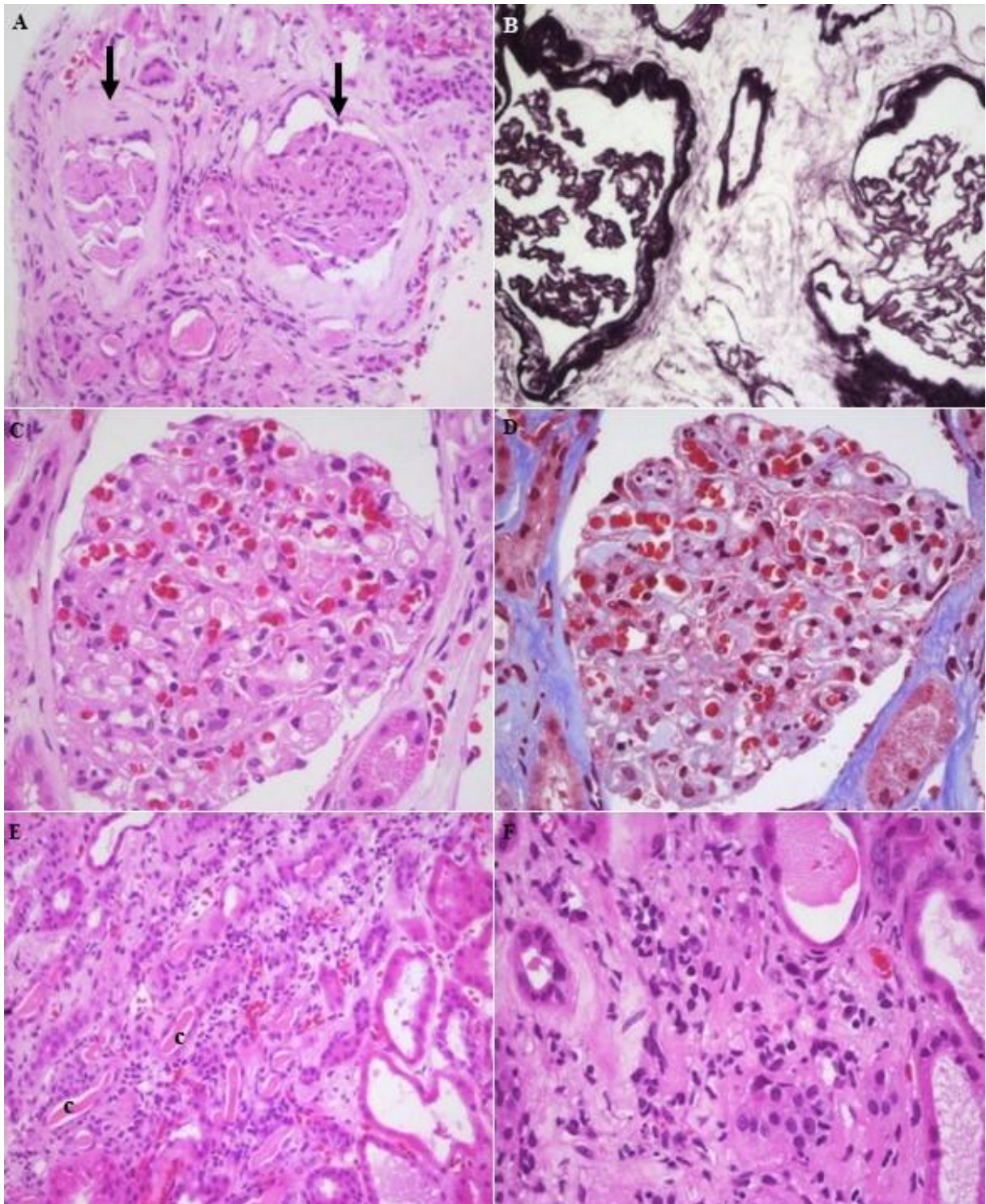


Figura 2: Alterações morfológicas glomerulares e túbulo-intersticiais na MAT sob a microscopia de luz. (A) Glomérulos de aspecto isquêmico (setas), com colapso das alças capilares (HE, 10x); (B) Impregnação pela prata evidenciando o enrugamento da membrana basal e colapso do arcabouço capilar em glomérulos com isquemia (PAMS, 20x). (C) e (D) Glomérulo com edema endotelial, expansão do espaço subendotelial e rarefação da matriz mesangial (mesangiólise) na fase aguda da MAT (C) (HE, 40x); (D) (TM, 40x); (E) (HE, 20x) e (F) (HE, 40x) Expansão do interstício por edema e células inflamatórias; túbulos com simplificação e aplanamento do epitélio e cilindros hialinos (c). HE: Hematoxilina-Eosina; PAMS: Prata Metenamina; TM: Tricrômico de Masson.

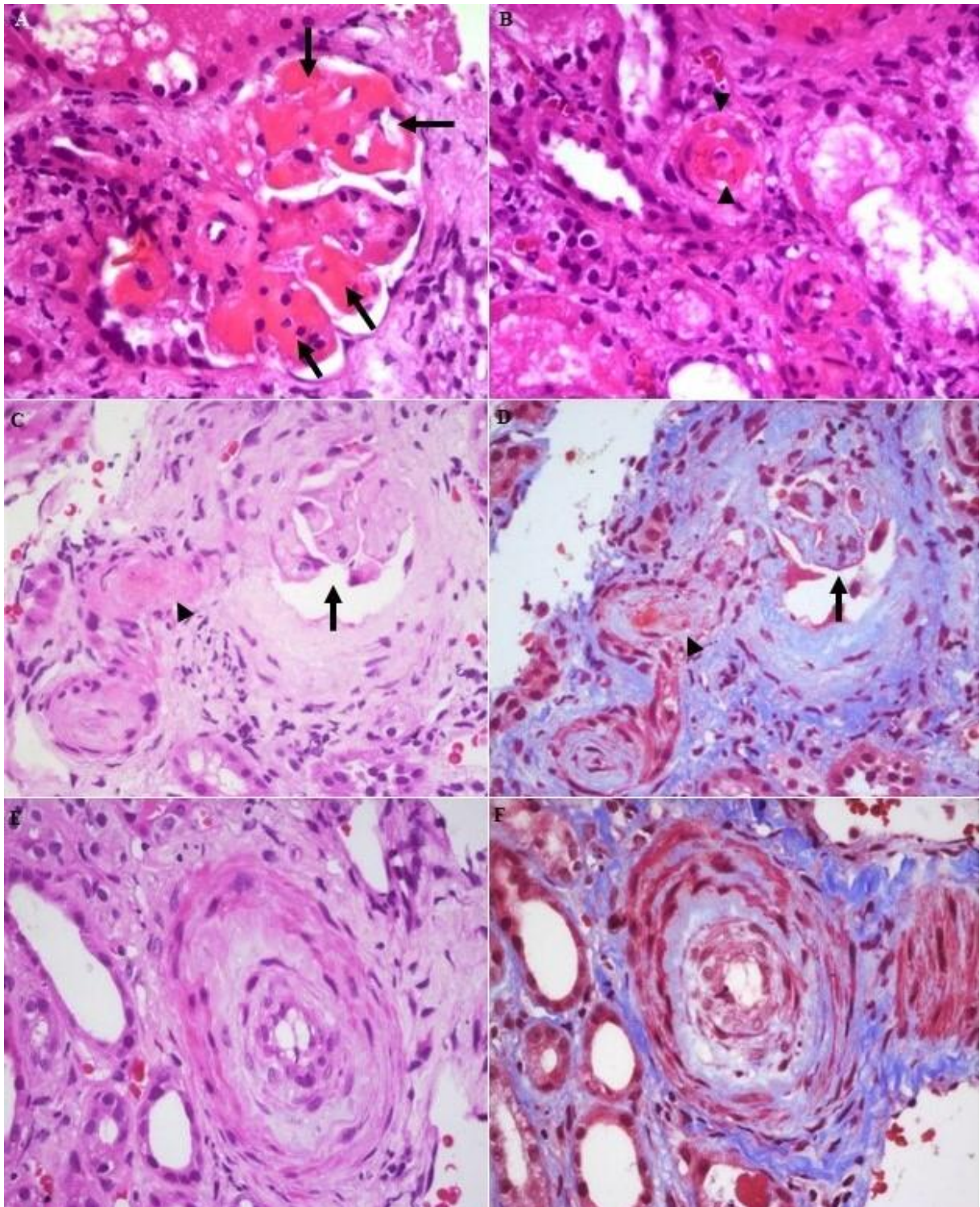


Figura 3: Alterações morfológicas vasculares na MAT sob a microscopia de luz. (A) (HE, 40x) Glomérulo com a maioria dos capilares preenchidos por trombos hialinos (setas pretas). (B) (HE, 40x) Arteríola com oclusão luminal às custas de necrose fibrinoide e fragmentos de hemácias na parede (cabeça de seta) (C) (HE, 20x) e (D) (HE, 20x) Arteríola com trombo hialino ocluindo totalmente a luz (cabeça de seta), adjacente a glomérulo isquêmico (seta). (E) (HE, 40x) e (F) (TM, 40x) Artéria interlobular com redução luminal às custas de espessamento e edema intimal de aspecto mucoso, com poucas células de permeio (hiperplasia mucóide intimal). HE: Hematoxilina-Eosina; TM: Tricrômico de Masson.

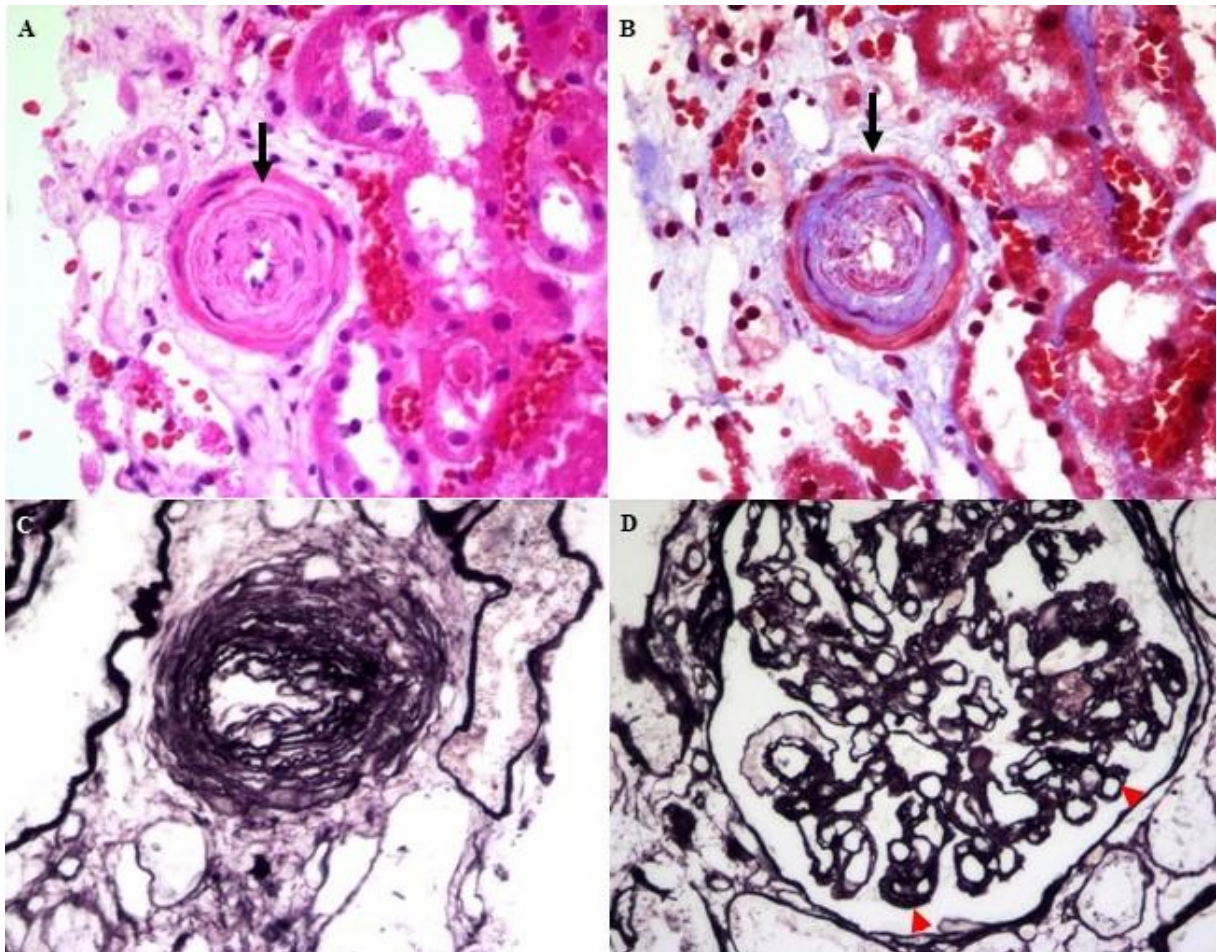


Figura 4: Alterações morfológicas tardias na MAT sob a microscopia de luz. (A) (HE, 40x); (B) (TM, 40x) e (C) (PAMS, 40x) Arteriola com proliferação fibrocelular intimal concêntrica (aspecto em “bulbo de cebola”) (seta preta). (D) Glomérulo com duplicação da membrana basal em parte das alças capilares (cabeça de seta) (PAMS, 40x). HE: Hematoxilina-Eosina; PAMS: Prata Metenamina, TM: Tricrômico de Masson.

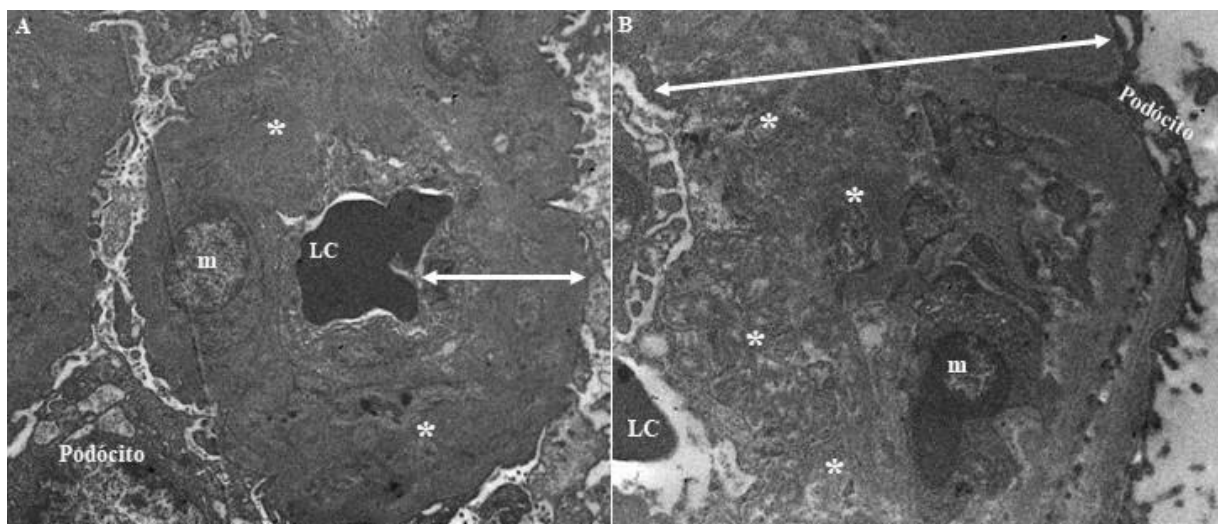


Figura 5: Alterações morfológicas tardias na MAT sob a MET. (A) (3.000x) e (B) (7.000x) Ultramicrografia evidenciando um espessamento da parede capilar (seta dupla) por material amorfo e fibrilar subendotelial (*), com interposição de células mesangiais (m), determinando redução da luz capilar. MET: Microscopia Eletrônica de Transmissão.

Referências

- ABOU-ISMAIL, M.Y.; KAPOOR, S.; CITLA-SRIDHAR, D.; NAYAK, L.; AHUJA, S. Thrombotic microangiopathies: An illustrated review. **Res Prac Thromb Haemost**, v. 6, n.33; e12708; abr 2022.
- BROCKLEBANK, V.; WOOD, K. M.; KAVANAGH, D. Thrombotic Microangiopathy and the Kidney. **Clin J Am Soc Nephrol**, v. 13, n.2, p.300–317, fev 2018.
- CAMPISTOL, J. M.; ARIAS, M.; ARICETA, G. BLASCO, M.; ESPISONA, L.; ESPINOSA, M. et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. **Nefrologia**, v.35, n.5, p. 421–447, 2015.
- COLVIN R.B., et al. **Diagnostic Pathology: Kidney Diseases**. 3ed. Quebec: Elsevier, 2019. p. 518-549.
- COPELOVITCH, L., KAPLAN, B. S. The thrombotic microangiopathies. **Pediatric nephrology**, v. 23, n.10, p.1761–1767, 2008.
- GALLAN, A. J.; CHANG, A. A. New Paradigm for Renal Thrombotic Microangiopathy. **Seminars in Diagnostic Pathology**, v.37, n.3, 121–126, mai 2020.
- GENEST, D. S.; PATRIQUIN, C. J.; LICHT, C.; JOHN, R.; REICH, H. N. Renal Thrombotic Microangiopathy: A Review. **American Journal of Kidney Diseases**, v.81, n.5, p.591–605, mai 2023.
- GEORGE, J. N.; NESTER, C. M. Syndromes of thrombotic microangiopathy. **N Engl J Med**, v.371, n.7, p. 654–666, ago 2014.
- JENNETE, J. C.; OLSON, J. L.; SILVA, F. G.; D'AGATI, V. D. **Heptinstall's Pathology of the Kidney**. 8ed. China: Wolters Kluwer, 2023.
- MILLER, D. P.; KAYE, J. A.; SHEA, K.; ZIYADEH, N.; CALI, C.; BLACK, C.; WALKER, A. M. Incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome. **Epidemiology**, v.15, n.2, p. 208–215, mar 2004.
- MUNDRA, V. R. R.; MANNON, R. B. Thrombotic Microangiopathy in a Transplant Recipient. **CJASN**, v.13, n.8, p.1251–1253, ago 2018.
- ZAKARIJA, A., BENNETT, C. Drug-induced thrombotic microangiopathy. **Sem Throm Hemost**, v.31, n.6, p.681–690, 2005.



CONTATOS:

<https://www.creativeeventos.com.br/editoracreative/>

editora@creativeeventos.com.br

ISBN: 978-65-84626-10-2

CSL



9 786584 626102