

.heaa

.fbpn

.fmc

Serviço e Disciplina de Clínica Médica

Sessão Clínica- 27/03/2023

Auditório Honor de Lemos Sobral- Hospital Escola Álvaro Alvim

Orientador: Prof. Marcelo Montebello Lemos

Relatora: R2 Paula Graziele dos Santos Reis

Debatedora: R1 Maria Clara Eccard Faria

CASO CLÍNICO

- **Identificação:** Mulher, 68 anos, branca, casada, natural e residente em Macaé.
- **Queixa Principal:** inchaço nas pernas e espuma na urina
- **HDA:** Paciente relata edema dos membros inferiores, intermitente, já presente no período matinal, há aproximadamente 8 meses, associado à presença de espuma na urina. Há 7 meses sofreu uma queda após escorregar no chão, sem fratura, mas com volumoso hematoma na região do quadril/coxa. Na ocasião fez densitometria que evidenciou osteopenia, sendo orientada a tomar alendronato e vitamina D. Refere há alguns meses desconforto mal caracterizado nos membros inferiores, intermitente. Procurou o hematologista que fez ampla investigação, flagrando pico monoclonal que motivou biópsia da medula óssea, cujo resultado foi uma plasmocitose discreta, sem preencher critério para mieloma, com imunofenotipagem normal. Nessa mesma investigação, o colega identificou proteinúria exuberante, encaminhando-nos a paciente para avaliação e orientação.

CASO CLÍNICO

HPP: Hipotireoidismo e hipertensão há vários anos com bom controle. Usa levotiroxina, losartana e furosemida (essa última iniciada em função do edema). Mais recentemente alendronato, vitamina D e Rosuvastatina (colesterol estava acima de 300).

História familiar: Negativa para doença renal

História social: Tabagista ativa 08 maços/ano

Exame Físico:

Bom estado geral, hidratada, hipocorada +/-, acianótica, eupneica.

- AR: MV presente bilateralmente sem RA FR 18 irpm Sat O2 AA 94%

- ACV: RCR 2T BNF S/S PA = 130 x 70 mmHg FC 88 bpm

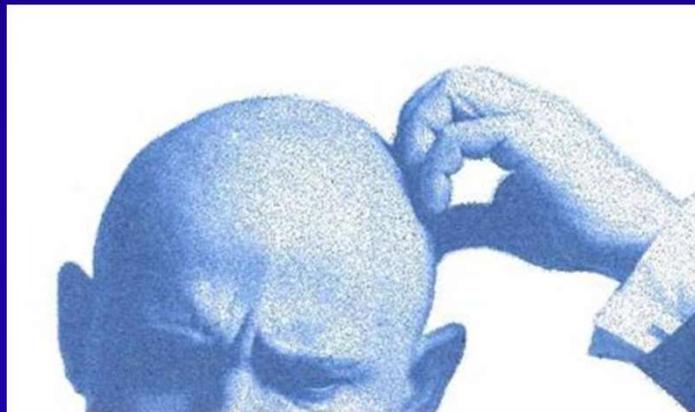
- ABD: flácido e indolor à palpação; peristalse presente.

-MMII: edema +/-, bilateral, mole, frio e indolor; panturrilhas livres, pulsos pediosos palpáveis e simétricos bilateralmente. Sensibilidade tátil e dolorosa, bem como os reflexos tendíneos normais nos membros inferiores.

EXAMES LEVADOS NA 1ª CONSULTA CONOS

Sangue	Valores de referência	
Hemoglobina	10,8 g/dL	12 - 16 g/dL
Hematócrito	32%	35 - 46%
	(normo/normo)	
Leucócitos	9900/mm ³	3600 - 11000/mm ³
Plaquetas	275.000/mm ³	150000 - 450000/mm ³
Uréia	99 mg/dL	17 - 43 mg/dL
Creatinina	1,93 mg/dL	0,6 - 1,09 mg/dL
TGO	27	5 - 40 UI/L
TGP	25	7 - 56 UI/L
Albumina	2,8	3,5 - 5,2 g/dl
Sódio	138 mEq/L	135 - 145 mEq/L
Potássio	4,9 mEq/L	3,5 - 5,0 mEq/L
Cálcio	8,0	8,4/10,5mg/dl
Colesterol total	194	
LDL/HDL	91/78	
Eletroforese de proteínas	normal	
Imunofixação de proteínas	IgA lambda	
Cadeias leves livres	Kappa 46,4	Até 19,4
	Lambda 67,12	Até 26,3
<u>Biópsia MO</u>	<u>Plasmocitose leve sem atipias</u>	
Imunofenotipagem da MO	Normal	
EAS		
Proteínas	++	
Hemoglobina	-	
Hemácias	-	
<u>Piócitos</u>	1/campo	
URINA 24H		
Proteinúria	12.879mg/24h	Até 150mg/24h

Discutir hipótesis diagnósticas e condutas



DADOS IMPORTANTES

- Anamnese

Mulher, 68 anos, branca

- ✓ Edema dos membros inferiores, intermitente, já presente no período matinal, há aproximadamente 8 meses, associado à presença de espuma na urina
- ✓ Há 7 meses sofreu uma queda após escorregar no chão, sem fratura, mas com volumoso hematoma na região do quadril/coxa
- ✓ Densitometria que evidenciou osteopenia
- ✓ Pico monoclonal que motivou biópsia da medula óssea, cujo resultado foi uma plasmocitose discreta, sem preencher critério para mieloma, com imunofenotipagem normal
- ✓ Proteinúria exuberante

DADOS IMPORTANTES

- Exame físico

- ✓ Bom estado geral, hidratada, **hipocorada +/4+**, acianótica, eupneica.
- ✓ - AR: MV presente bilateralmente sem RA FR 18 irpm Sat O2 AA 94%
- ✓ - ACV: RCR 2T BNF S/S PA = 130 x 70 mmHg FC 88 bpm
- ✓ - ABD: flácido e indolor à palpação; peristalse presente.
- ✓ -MMII: **edema +/4+**, bilateral, mole, frio e indolor; panturrilhas livres, pulsos pediosos palpáveis e simétricos bilateralmente. Sensibilidade tátil e dolorosa, bem como os reflexos tendíneos normais nos membros inferiores.

LABORATÓRIO

Sangue	Valores de referência	
Hemoglobina	10,8 g/dL	12 - 16 g/dL
Hematócrito	32%	35 - 46%
	(normo/normo)	
Leucócitos	9900/mm ³	3600 - 11000/mm ³
Plaquetas	275.000/mm ³	150000 - 450000/mm ³
Uréia	99 mg/dL	17 - 43 mg/dL
Creatinina	1,93 mg/dL	0,6 - 1,09 mg/dL
TGO	27	5 - 40 UI/L
TGP	25	7 - 56 UI/L
Albumina	2,8	3,5 - 5,2 g/dl
Sódio	138 mEq/L	135 - 145 mEq/L
Potássio	4,9 mEq/L	3,5 - 5,0 mEq/L
Cálcio	8,0	8,4/10,5mg/dl
Colesterol total	194	
LDL/HDL	91/78	
Eletroforese de proteínas	normal	
Imunofixação de proteínas	IgA lambda	
Cadeias leves livres	Kappa 46,4	Até 19,4
	Lambda 67,12	Até 26,3
<u>Biópsia MO</u>	<u>Plasmocitose leve sem atipias</u>	
Imunofenotipagem da MO	Normal	
EAS		
Proteínas	++	
Hemoglobina	-	
Hemácias	-	
<u>Piócitos</u>	1/campo	
URINA 24H		
Proteinúria	12.879mg/24h	Até 150mg/24h

HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS



Síndrome Nefrótica

(Pontos a favor)

- ✓ **Proteinúria ;**
- ✓ **Edema ;**
- ✓ **Hipoalbuminemia ;**
- ✓ **Hiperlipidemia ;**
- ✓ **Há alteração da permeabilidade glomerular e consequente filtração anormal de proteínas, acarretando em proteinúria intensa.**
- ✓ **Hipertensão arterial**



Síndrome nefrótica

Tabela 123-2

Causas da síndrome nefrótica idiopática em adultos

	INCIDÊNCIA (%)
Doença por lesão mínima	5-10
Glomerulosclerose segmentar focal	20-25
Nefropatia membranosa	25-30
Glomerulonefrite membranoproliferativa	5
Outras glomerulonefrites proliferativas e esclerosantes	15-30

Tabela 123-3

Síndrome nefrótica associada A causas específicas (síndrome nefrótica “secundária”)

DOENÇAS SISTÊMICAS

Diabetes melito

Lupus eritematoso sistêmico e outras doenças de colágeno

Amiloidose (amiloidose associada a AL ou a AA)

Doença vasculítica imunológica (crioglobulinemia mista, granulomatose de Wegener, glomerulonefrite rapidamente progressiva, poliarterite, púrpura de Henoch-Schönlein, sarcoidose, síndrome de Goodpasture)

INFECÇÕES

Bacterianas (pós-estreptocócica, sífilis secundária e congênita, endocardite bacteriana subaguda, nefrite de *shunt* ventriculoatrial cerebral)

Virais (hepatite B, hepatite C, infecção por HIV, mononucleose infecciosa, infecção por citomegalovírus)

Parasíticas (malária, toxoplasmose, esquistossomose, filariase)

RELACIONADAS A MEDICAMENTOS

Ouro, mercúrio e metais pesados

Penicilamina

Medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais, incluindo os inibidores de COX2

Lítio

Parametadona, trimetadona

Captopril

Heroína

Outros: probenecida, clorpropamida, rifampicina, tolbutamida, fenindiona, pamidronato

ALÉRGENOS, VENENOS E IMUNIZAÇÕES

NEOPLASMAS

Linfoma de Hodgkin e leucemias/linfomas (com lesão mínima)

Tumores sólidos (com nefropatia membranosa)

DOENÇAS METABÓLICAS E HEREDITÁRIAS

Síndrome de Alport

Doença de Fabry

Doença falciforme

Síndrome nefrótica congênita (tipo finlandesa)

Síndrome nefrótica familiar

Síndrome de unha-patela

Lipodistrofia parcial

OUTRAS

Relacionadas à gravidez (incluindo pré-eclâmpsia)

Rejeição de transplante

Doença sérica

Nefrosclerose hipertensiva acelerada

Estenose arterial renal unilateral

Apneia-grande obesidade

Nefropatia de refluxo

AMILOIDOSE RENAL



- ✓ O diagnóstico deve ser suspeitado em qualquer paciente não diabético que apresente proteinúria em faixa nefrótica ‘
 - ✓ Plasmocitose discreta ;
 - ✓ Volumoso hematoma na região do quadril/coxa ;
- O aumento do sangramento pode ocorrer devido a uma ou mais de várias causas, incluindo atividade reduzida do fator X, infiltração vascular com amilóide e função hepática anormal devido à deposição de amilóide.
- ✓ Imunofixação de proteínas : IgA lambda ;
 - ✓ Cadeias leves livres: kappa:46,4 | lambda: 67,2 ;
 - ✓ Biópsia de MO : Plasmocitose leve sem atipias

Triagem para amiloidose

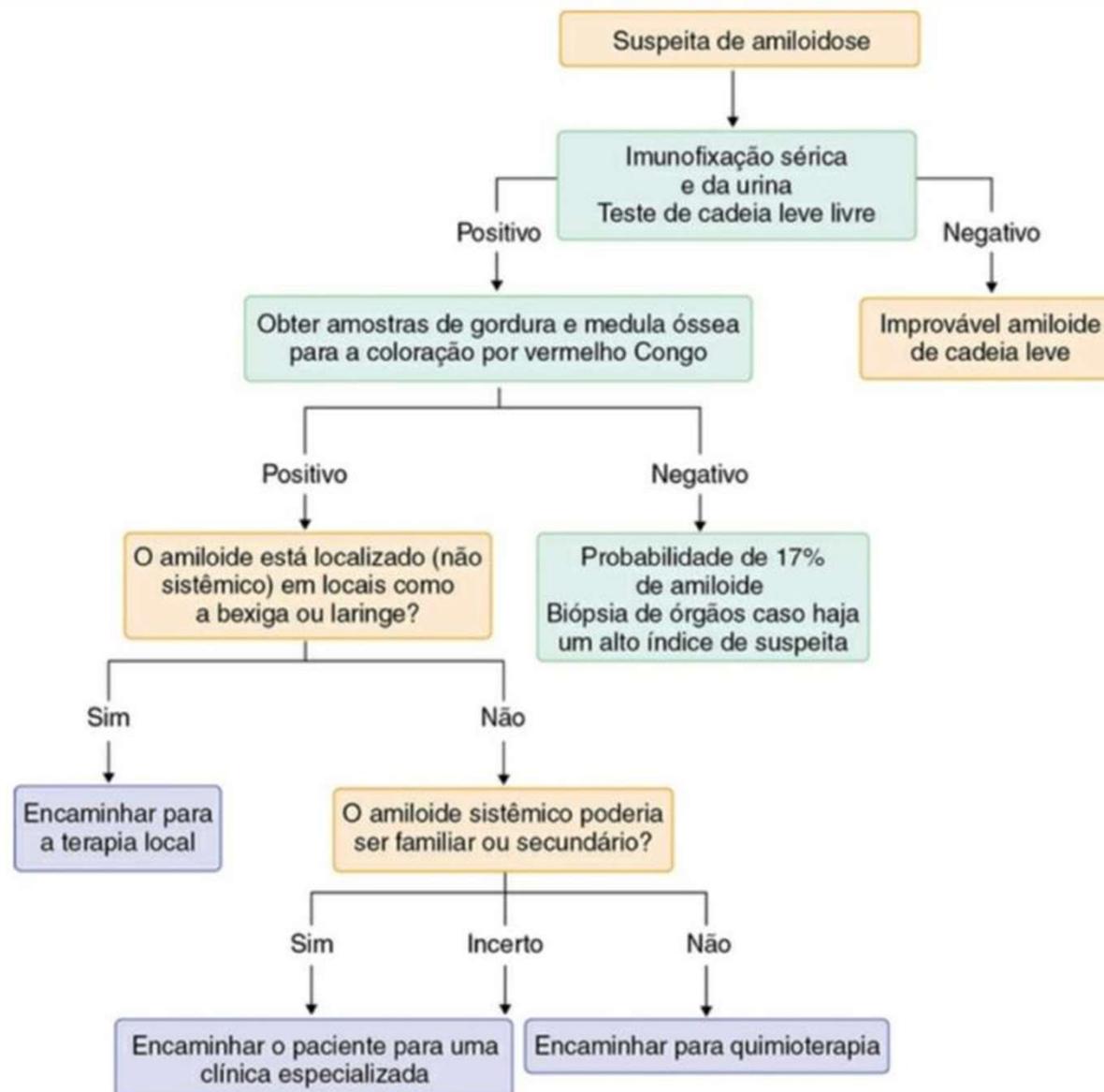


FIGURA 194-1 Algoritmo para a busca custo-efetiva de um diagnóstico para a amiloidose sistêmica de cadeia leve.

Confirmação do Diagnóstico

- ✓ ‘ O diagnóstico deve ser suspeitado em qualquer paciente não diabético que apresente proteinúria em faixa nefrótica ‘
- ✓ O diagnóstico deve ser confirmado por biópsia (com coloração por vermelho Comgo) em todos os casos.
- ✓ É possível realizar biópsia renal caso a proteinúria seja o sintoma de apresentação .
- ✓ Para evitar procedimentos invasivos , podemos recorrer **a aspiração da gordura subcutânea** , procedimento ambulatorial , rápido e que reconhece depósitos de amiloide em 70 % dos pacientes
- ✓ Biópsia de Medula óssea é positiva em 50 % dos pacientes.
- ✓ Estudos diagnósticos adicionais são essenciais para classificar o tipo de amiloide antes da terapia ser iniciada , como por exemplo estudos imuno – histoquímicos e análise espectoscópica de massa do depósito de amiloide.

Tratamento

- ✓ Todas as terapias são direcionadas á destruição dos clones de células plasmáticas ;
- ✓ **OPÇÕES** : Quimioterapia com dose tradicional ou quimioterapia em altas doses associada a transplante de células tronco autólogo.

Exames que ajudariam na investigação

Sorologias para hepatites B e C

Sorologia para hiv

Avaliar FAN

Candidata a biópsia renal

REFERÊNCIAS

- ✓ JAMESON, J. L. et al. Medicina interna de Harrison. 20. ed. Porto Alegre: AMGH, 2020. 2 v.

CONDUÇÃO

Diagnóstico sintomático → Síndrome nefrótica no idoso



* Glomerulopatia → primária ou secundária
?



Investigação causas secundárias + biópsia

Biopsy-proven kidney diseases in the elderly: clinical characteristics, renal histopathological spectrum and prognostic factors

Yue Chen^{1*}, Ping Li^{2*}, Chunli Cui¹,
Aihong Yuan¹, Kun Zhang¹ and Chen Yu¹

Pathological types	Elderly patients <i>n</i> = 45
MN	24 (53.3)
MCD	7 (15.6)
FSGS	5 (11.1)
IgAN	2 (4.4)
MPGN	2 (4.4)
DN	2 (4.4)
Amyloidosis	1 (2.2)
Hypertensive nephrosclerosis	1 (2.2)
Cast nephropathy	1 (2.2)

Data presented as *n* of patients (%).

MN, membranous nephropathy; MCD, minimal change disease; FSGS, focal segmental glomerulosclerosis; IgAN, IgA nephropathy; MPGN, membranoproliferative glomerulonephritis; DN, diabetic nephropathy.

Renal Biopsy in the Very Elderly

Dimitrios-Anestis Moutzouris,^{*} Leal Herlitz,[†] Gerald B. Appel,[‡] Glen S. Markowitz,[†] Bernard Freudenthal,[‡] Jai Radhakrishnan,[‡] and Vivette D. D'Agati[†]

^{*}Department of Nephrology, "Evangelismos" General Hospital, Athens, Greece; and [†]Department of Pathology and [‡]Department of Medicine, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York, New York

Biopsy Diagnosis	<i>n</i>	%
Membranous nephropathy	11	22
Amyloidosis	9	18
MCD	8	16
IgA nephropathy	3	6
Pauci-immune GN	2	4
MPGN	2	4
Diabetic GS	2	4
FSGS (primary)	2	4
Total	39	78

^aBiopsies with multiple diagnoses are excluded. MCD, minimal change disease; GN, glomerulonephritis; MPGN, membranoproliferative glomerulonephritis; GS, glomerulosclerosis; FSGS, focal segmental glomerulosclerosis.

CONDUÇÃO

Sorologias hepatite B, C e HIV negativas

VDRL negativo

FAN negativo

C3, C4, CH50 normais

TSH 2,76

Eletroforese de proteínas - normal

Imunofixação: presença de proteína monoclonal IgA lambda

Albumina 2,8

Colesterol 198 (estava acima de 300)

Anti-PLA2R < 0,1 (negativo)

ANATOMOPATOLÓGICO

Material: biopsia renal.

Recebidas amostras para os exames de microscopia de imunofluorescência e de microscopia ótica.

- Imunofluorescência direta: amostra com representação de cortical e de medular renal contendo 7 (sete) glomérulos. Positividade difusa na incubação com o soro anti-lambda, no mesangio glomerular, estendendo-se para alças capilares glomerulares, em parede de arteriolas e artérias, e, focalmente, em membrana basal tubular. Ausência de especificidade nas incubações com os soros anti-IgA, IgG, IgM, Clq, C3, fibrinogênio e anti-kappa.

- Microscopia ótica: um fragmento filiforme de tecido medindo 1,8 m.

. descrição microscópica: um fragmento corticomedular renal contendo cerca de 15 (quinze) glomérulos, sendo seis obsoletos. Os glomérulos restantes apresentam expansão irregular do eixo mesangial, pela presença de material eosinofílico, acelular, que, por vezes, se estende a alças capilares, com pouca afinidade na coloração pelo PAS, fraca afinidade na impregnação pela prata metenamina, corando em azul na tricromia de Masson e com positividade na coloração pela técnica do vermelho congo, sob luz polarizada (pesquisa de proteína amilóide). Presença de "spikes" grosseiros em regio paramesangial. Material semelhante é observado em parede de arteriolas e de artérias interlobulares.

Presença de focos/faixas (acima de 50% da área cortical da amostra) de fibroedema intersticial, com infiltrado inflamatório (Continua)

Impresso em 07/03/23

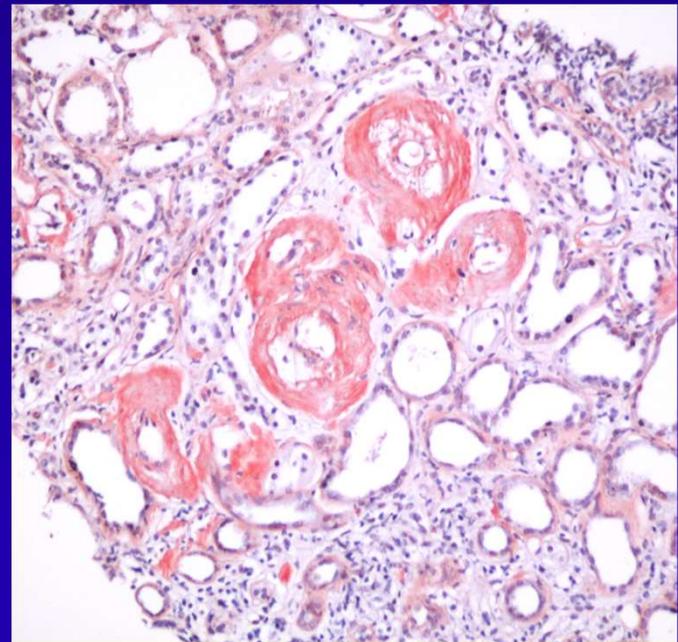
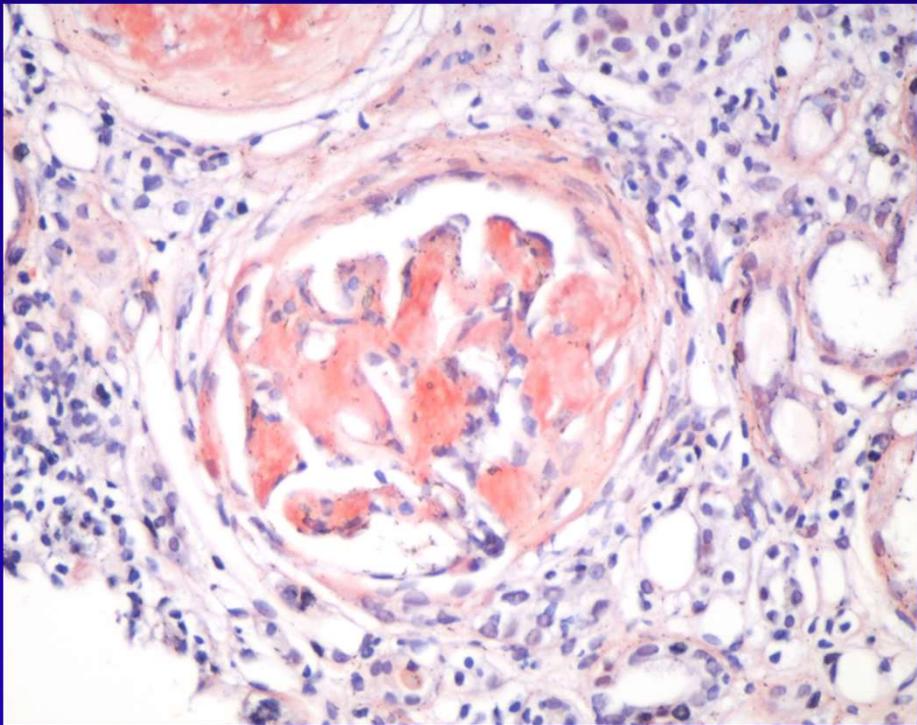
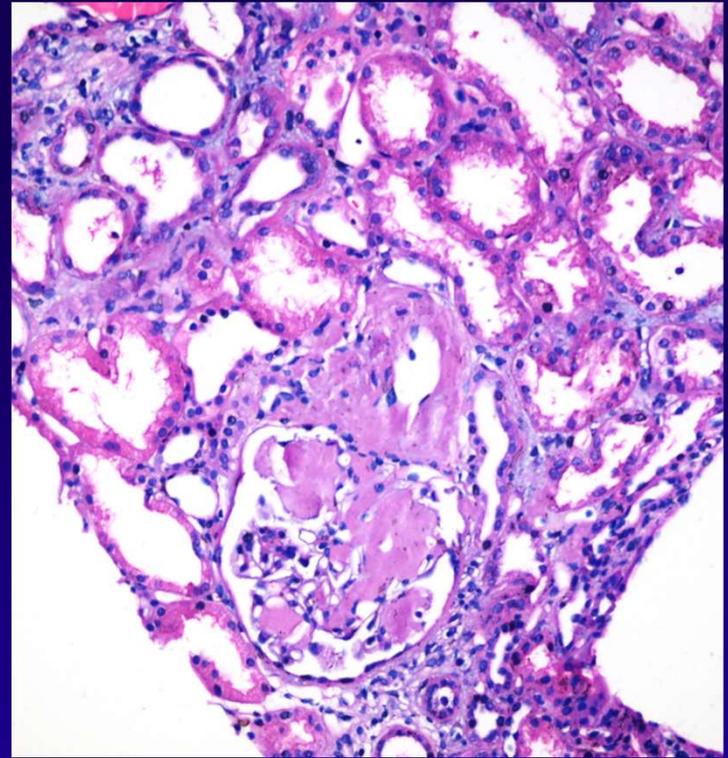
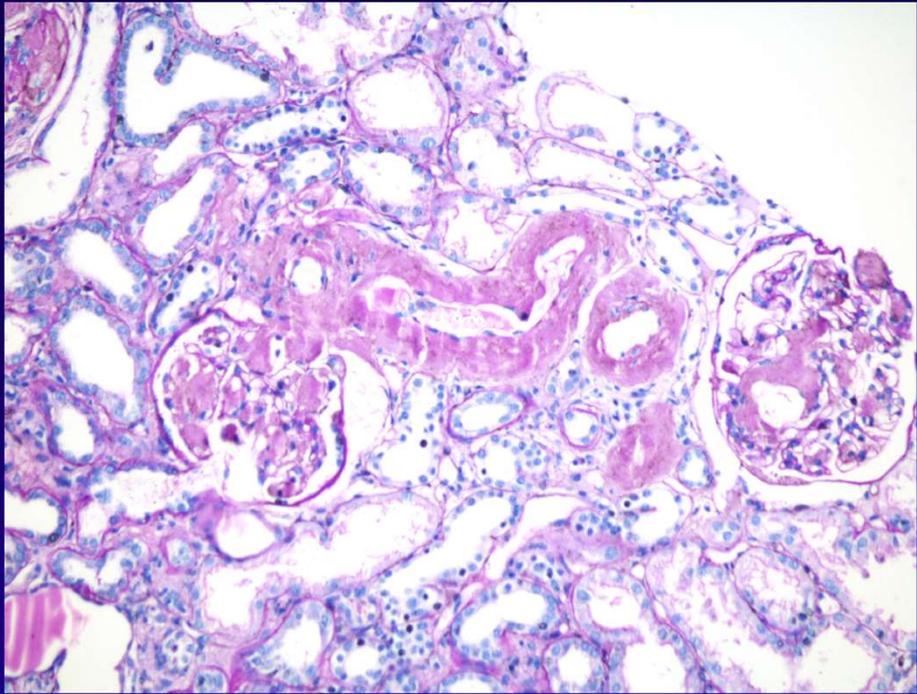
Prof. Carlos A. Basilio de Oliveira Prof. Rodrigo Panno Basilio de Oliveira
Diretor Médico - CRM 52.13730-2 Consultor Médico - CRM 52.68568-2

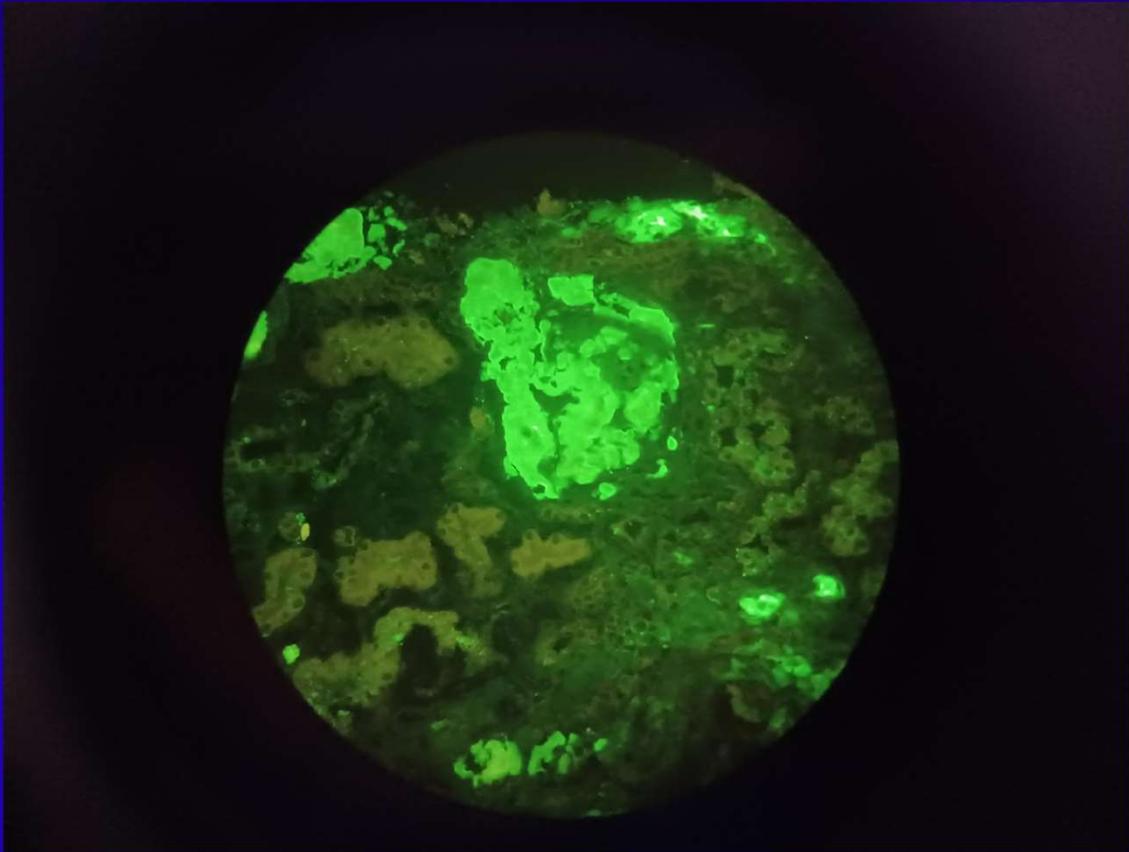
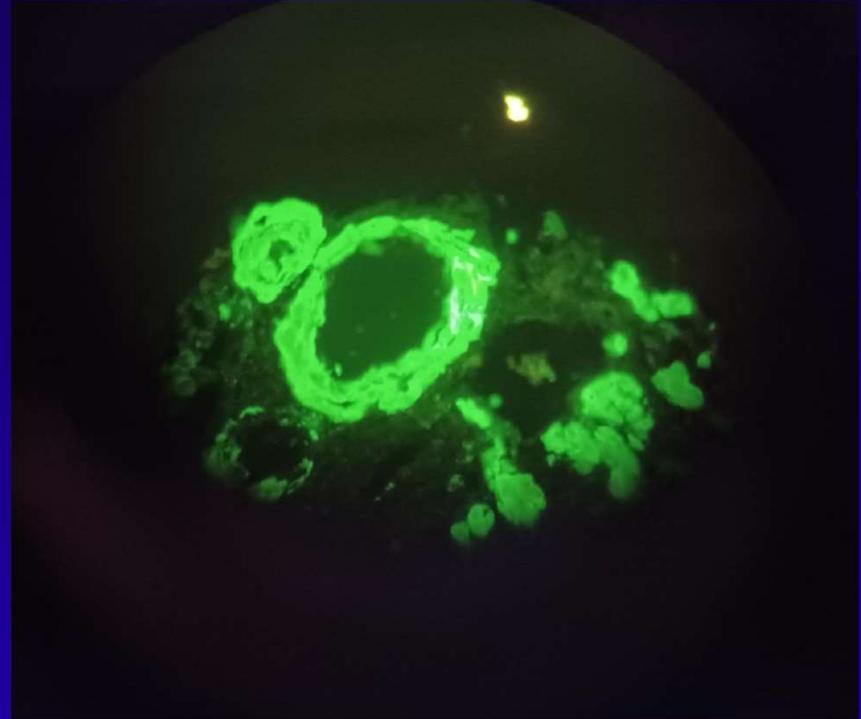
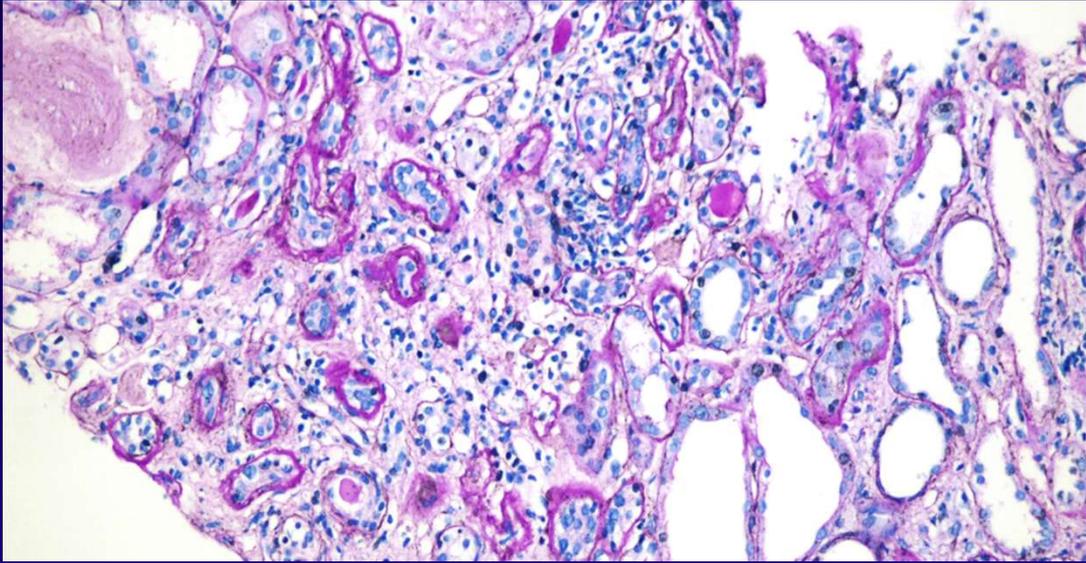
mononuclear e grupos de tubulos atroficos, por vezes com padrao de tireoidizacao. Presença de grupos de tubulos com simplificação

do epitélío de revestimento, por perda da porção celular apical e ocasionalmente com restos celulares na luz. A lesão tubulointersticial estende-se a medular. Aterosclerose em segmentos de artérias interlobulares.

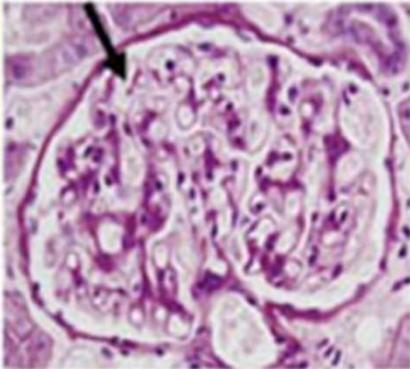
Conclusão: Os achados fazem discutir o diagnóstico de Amiloidose renal (AL amilóide), sendo imprescindível a correlação com os dados clínicos e laboratoriais.

Rio de Janeiro, 7 de Março de 2023.

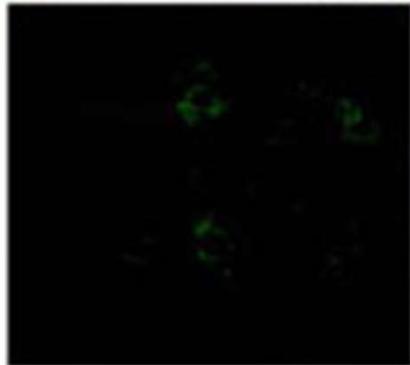
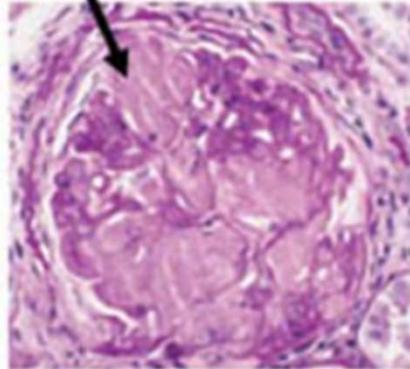




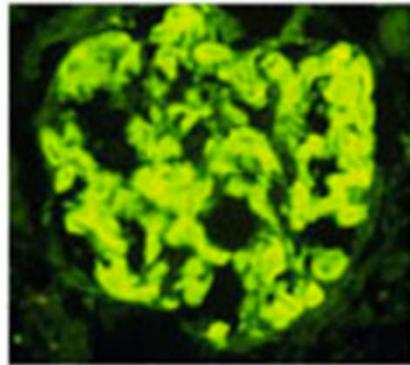
Normal glomerulus with open capillary lumens



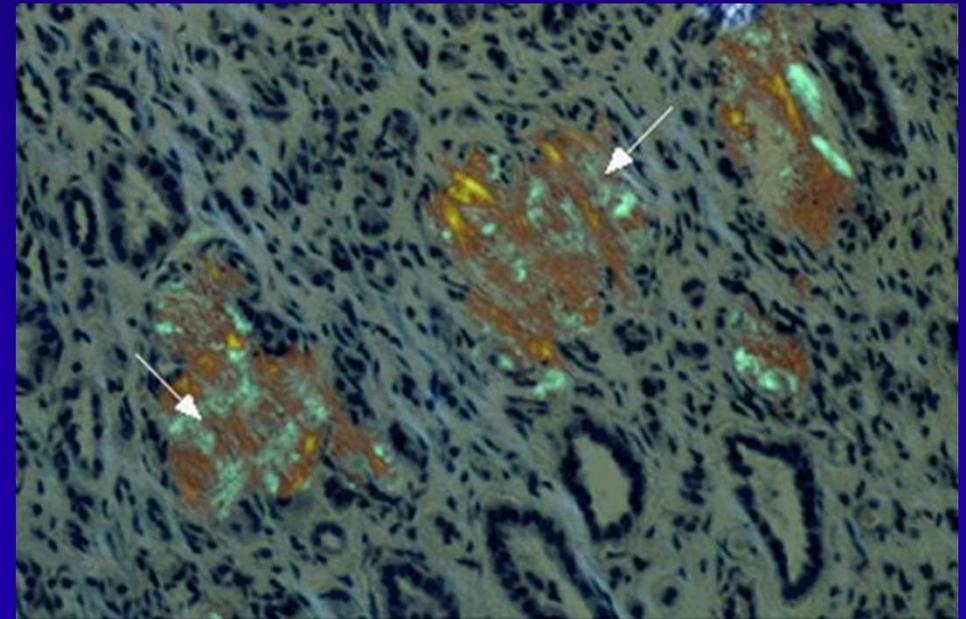
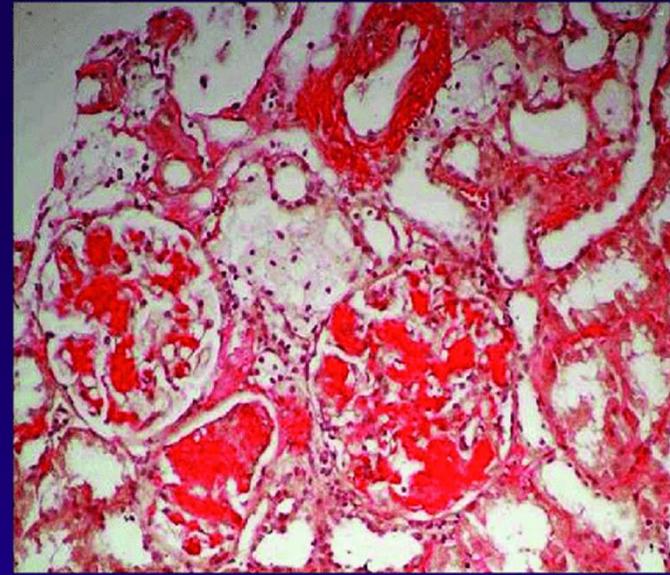
Amyloidosis with deposits obliterating the glomerulus



No immunoglobulin deposits detected



Monoclonal light chain dense deposits detected



UNC KIDNEY CENTER

<https://unckidneycenter.org/kidneyhealthlibrary/glomerular-disease/al-amyloidosis/>

Amiloidose AL

CONDUÇÃO

Converso sobre a natureza da doença, riscos e cuidados

Otimizada nefroproteção / antiproteinúrico → espironolactona

Iniciada Eritropoetina Rec Humana

Ivermectina → Prednisona

Encaminhada para teste tuberculínico

Solicitado esquema quimioterápico combinado pelo Hematologista



REVISÃO SOBRE O ASSUNTO



Amiloidose AL

- Amiloidose AL é o tipo mais comum de amiloidose sistêmica, sua incidência é estimada em 4,5 casos/100000. A doença é causada por depósito das cadeias leves de imunoglobulina anormais, produzidas por plasmócitos doentes.
- Pode acometer diversos órgãos, os órgãos mais acometidos são coração e rim.
- A Amiloidose AL ocorre em maior prevalência após os 40 anos.

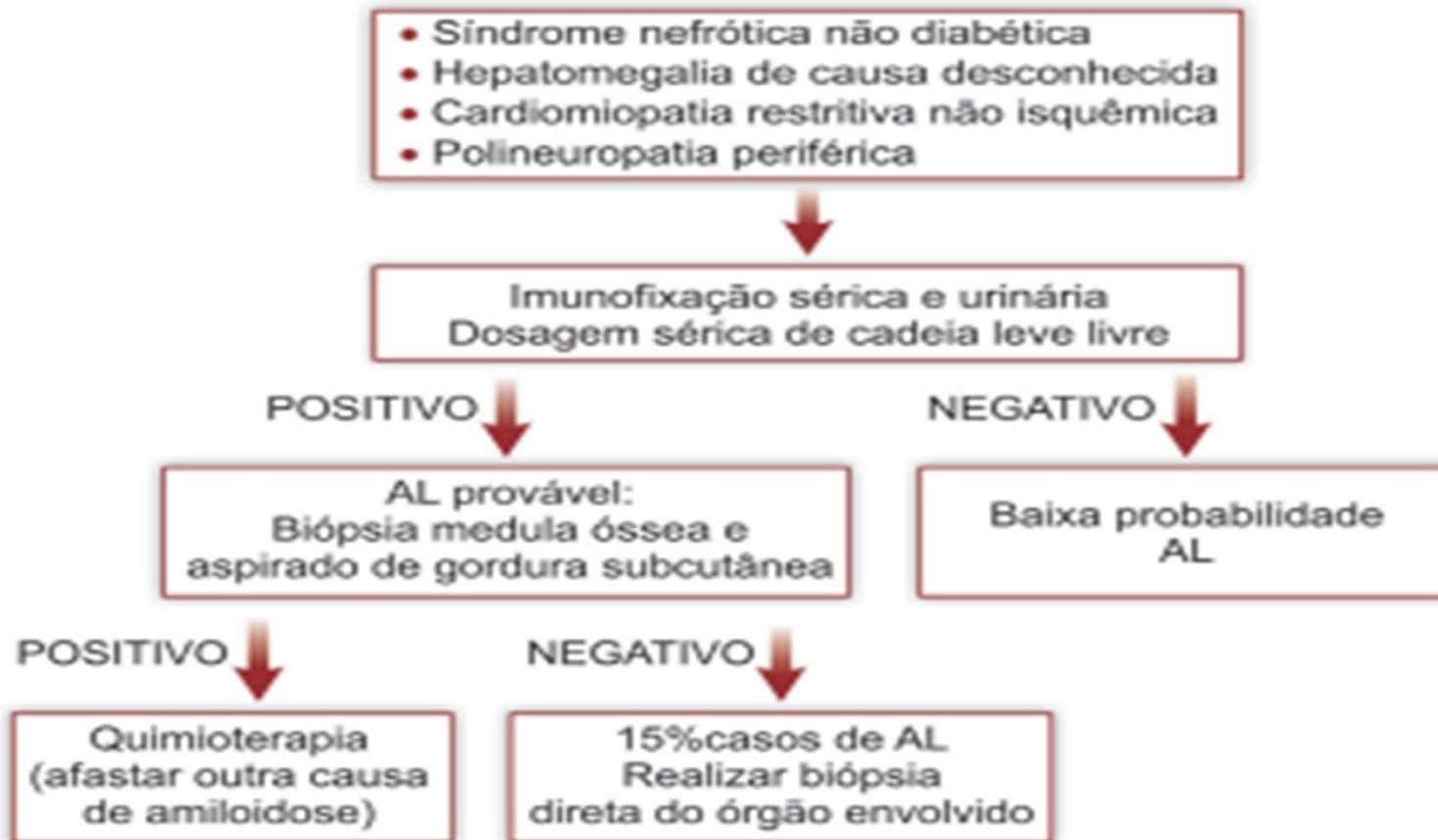
Manifestações clínicas

- ✓ Fadiga
- ✓ Perda de peso sem motivo aparente
- ✓ Saciedade precoce
- ✓ Macroglossia
- ✓ Equimose cutâneas – periorbitárias

Acometimento renal:

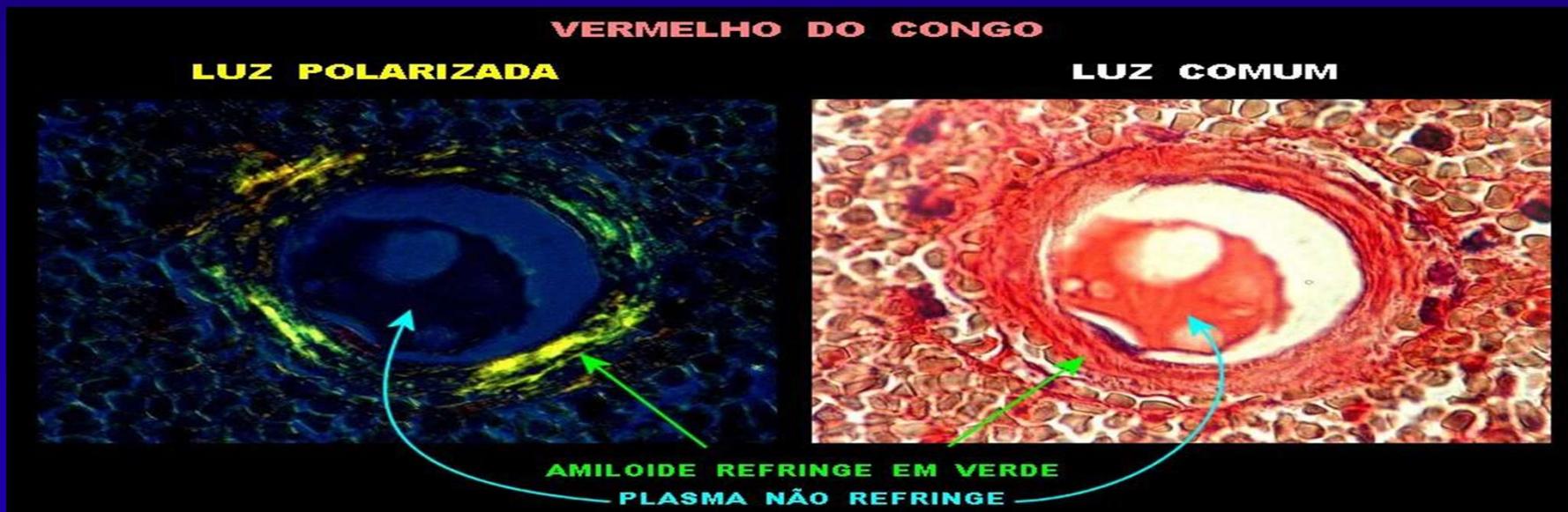
- **Proteinúria**
- **Hipoalbuminemia**
- **Edema**
- **Hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia**

Diagnóstico



Diagnóstico

- ✓ Biopsia do órgão afetado
- ✓ Aspiração de gordura abdominal para mancha vermelha do congo



Tratamento

- **Síndrome nefrótica – diurético, meias elásticas podem melhorar o edema.**
- **Corticoide**
- **Quimioterapia**
- **Acompanhamento multidisciplinar do paciente**

Referências

KASPER, Dennis L.. Medicina interna de **Harrison**. 19 1 v. Porto Alegre: AMGH Editora, 2017,. ISBN: 978-85-8055-582-0.

Lachmann HJ, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. Curr Opin Pharmacol 2006; 214–20.