

GAMOPATIA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO RENAL: UM OLHAR NO ATUAL

 <https://doi.org/10.56238/arev7n5-274>

Data de submissão: 19/04/2025

Data de publicação: 19/05/2025

José Antonio Fortes Braga Filho

Médica residente do Programa de Residência de Nefrologia do Hospital Universitário Presidente Dutra - UFMA
joseantoniofbf@gmail.com

Thayana Linhares Santos

Preceptora médica do Programa de Residência de Clínica Médica do Hospital Universitário Presidente Dutra - HUUFMA

Igor Marcelo Castro e Silva

Professor doutor, orientador do departamento de patologia da Universidade Federal do Maranhão e
Preceptor docente do Programa de Residência de Clínica Médica do Hospital Universitário Presidente Dutra - UFMA

RESUMO

Introdução: A gamopatia monoclonal de significado renal compreende um espectro de doenças renais causadas por imunoglobulinas monoclonais nefrotóxicas, secretadas por clones B ou plasmocitários de baixa carga tumoral, que não preenchem os critérios diagnósticos para neoplasias hematológicas. Ainda que esses clones não configurem malignidades clássicas, possuem elevada capacidade de promover lesões renais clinicamente significativas. **Objetivo:** Realizar uma revisão narrativa da literatura sobre a gamopatia monoclonal de significado renal com ênfase em seus mecanismos fisiopatológicos, classificação histopatológica, abordagem diagnóstica e estratégias terapêuticas emergentes. **Métodos:** Conduziu-se uma revisão da literatura nas bases de dados PubMed e SciELO, abrangendo publicações dos últimos dez anos. Foram priorizados artigos de revisão sistemática, diretrizes clínicas internacionais e estudos originais com relevância para a prática nefrológica. **Resultados:** A gamopatia monoclonal de significado renal inclui um diversidade de lesões renais, como glomerulopatias associadas a imunoglobulinas monoclonais, lesões túbulo-intersticiais e comprometimentos vasculares. A biópsia renal permanece como o padrão-ouro para o diagnóstico, sendo essencial para a definição do padrão histopatológico e para a estratificação terapêutica. O tratamento visa a erradicação do clone produtor, utilizando terapias inspiradas nos protocolos do mieloma múltiplo e linfomas de células B, com destaque para os inibidores de proteassoma e anticorpos monoclonais. Evidências crescentes apontam que a intervenção precoce com terapias dirigidas ao clone está associada à estabilização ou melhoria da função renal. **Discussão:** A gamopatia monoclonal de significado renal representa uma entidade de relevância clínica crescente, cuja evolução pode culminar em doença renal crônica terminal. O reconhecimento precoce da condição, aliado a uma abordagem multidisciplinar envolvendo nefrologistas e hematologistas, é fundamental para mitigar o dano renal progressivo. A ausência de malignidade hematológica estabelecida não exclui a necessidade de tratamento agressivo, tendo em vista o impacto nefrotóxico das imunoglobulinas monoclonais.

Palavras-chave: Gamopatia monoclonal de significado renal. Nefrotoxicidade. Paraproteinemia. Terapia dirigida ao clone. Biópsia renal.

1 INTRODUÇÃO

As gamopatias monoclonais constituem um grupo heterogêneo de condições caracterizadas pela proliferação clonal de células B ou plasmócitos, com consequente produção de imunoglobulinas monoclonais ou fragmentos destas, denominadas genericamente de componentes M. Tradicionalmente, essas desordens estavam associadas a neoplasias hematológicas como mieloma múltiplo (MM), macroglobulinemia de Waldenström (MW) e leucemia linfocítica crônica (LLC), nas quais os clones neoplásicos produzem imunoglobulinas monoclonais com potencial para comprometer diversos órgãos e sistemas, incluindo os rins [1,2].

Contudo, emergiu o reconhecimento de que clones hematológicos de baixa carga tumoral, que não satisfazem os critérios diagnósticos de malignidade, podem secretar imunoglobulinas com capacidade nefrotóxica. Esse fenômeno culminou com a conceituação da gamopatia monoclonal de significado renal (MGRS), uma entidade clínica que se situa entre a gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS) e as discrasias plasmocitárias clássicas [1,3].

A MGRS é caracterizada por lesões renais induzidas diretamente por imunoglobulinas monoclonais derivadas de clones B ou plasmocitários não malignos, mas patogênicos. Ao contrário da MGUS, cujo curso costuma ser indolente, a MGRS apresenta comportamento clinicamente agressivo do ponto de vista nefrológico, com evolução potencial para doença renal crônica e necessidade de terapia renal substitutiva [4].

Os padrões histológicos são amplamente variáveis e incluem desde glomerulopatias, como a glomerulonefrite proliferativa com depósitos de imunoglobulina monoclonal (PGNMID), até lesões túbulo-intersticiais, como a tubulopatia proximal de cadeia leve (TPLC), além de envolvimento vascular em menor escala [2,5].

A relevância clínica da MGRS reside não apenas na sua associação com disfunção renal progressiva, mas também no risco elevado de recorrência após transplante renal. Nesse contexto, o diagnóstico precoce e a caracterização do clone produtor são imperativos, pois determinam o manejo terapêutico e o prognóstico renal. O tratamento, embora ainda baseado em protocolos derivados do mieloma múltiplo e linfomas de células B, deve ser considerado mesmo na ausência de malignidade clássica, dada a atividade biológica nefrotóxica das imunoglobulinas monoclonais [1,5,6].

Este artigo tem como objetivo revisar os principais aspectos fisiopatológicos, classificatórios, diagnósticos e terapêuticos da MGRS, com ênfase na importância da abordagem interdisciplinar entre nefrologistas e hematologistas para o manejo adequado dessa condição complexa.

2 MÉTODOS

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura com foco nos principais conceitos, mecanismos fisiopatológicos, critérios diagnósticos e abordagens terapêuticas relacionados à MGRS.

A pesquisa foi conduzida entre janeiro e março de 2025, utilizando as bases de dados PubMed/MEDLINE e SciELO. Os descritores empregados, controlados e não controlados, foram: “monoclonal gammopathy of renal significance”, “MGRS”, “monoclonal proteins and kidney”, “renal involvement in monoclonal gammopathy”, “paraprotein-related kidney disease” e “glomerulopathy and M-protein”.

Os critérios de inclusão abrangeram artigos publicados em inglês e português nos últimos 10 anos, com prioridade para revisões sistemáticas, consensos de especialistas, diretrizes clínicas internacionais (como KDIGO e International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group) e estudos originais com aplicabilidade prática à nefrologia. Foram excluídos trabalhos com dados redundantes, publicações com foco exclusivo em neoplasias hematológicas sem envolvimento renal e relatos de caso com escopo limitado.

A análise do conteúdo foi realizada de forma narrativa, com estruturação dos achados em eixos temáticos pré-definidos: fisiopatologia, classificação, diagnóstico e tratamento da MGRS.

Limitações metodológicas: Por se tratar de uma revisão narrativa, este estudo não se propõe a avaliar criticamente a qualidade metodológica dos artigos incluídos, tampouco adotar critérios de metanálise. A ausência de uma estratégia sistemática de inclusão pode limitar a reproduzibilidade e aumentar o viés de seleção. Apesar disso, a abordagem narrativa permite integrar, de forma ampla e contextualizada, os avanços recentes sobre a temática, oferecendo subsídios relevantes à prática clínica e à formulação de hipóteses para pesquisas futuras.

3 RESULTADOS

A análise da literatura evidenciou que a MGRS representa um espectro clínico e histopatológico de lesões renais causadas por imunoglobulinas monoclonais secretadas por clones hematopoiéticos de baixa carga tumoral, os quais não preenchem critérios diagnósticos para mieloma múltiplo ou linfomas [2,3,7].

As manifestações renais da MGRS são amplas e podem envolver diferentes compartimentos do néfron. As glomerulopatias incluem a glomerulonefrite proliferativa com depósitos de imunoglobulina monoclonal (PGNMID), glomerulonefrite fibrilar monoclonal e glomerulopatia C3 associada à presença de paraproteínas. As lesões túbulo-intersticiais mais frequentemente relatadas são a tubulopatia proximal de cadeia leve (TPLC) e a nefropatia por cilindros. Além disso, depósitos

organizados como amiloide ou microtúbulos e lesões vasculares, como vasculite por crioglobulinemia, também são descritos no contexto da MGRS [4,5,6].

A biópsia renal permanece o método diagnóstico fundamental, sendo indispensável para a caracterização da lesão histológica, identificação do padrão de depósito imune (organizado ou não organizado) e para estabelecer a relação causal entre o clone produtor e a nefropatia [2,5]. A imuno-histoquímica e a imunofluorescência são técnicas auxiliares imprescindíveis na detecção da monoclonalidade dos depósitos, enquanto a correlação com exames hematológicos (eletroforese, imunofixação, mielograma e cadeia leve livre sérica) permite rastrear o clone patogênico [1,6].

Em relação ao tratamento, observou-se que o manejo terapêutico da MGRS está fortemente baseado nos princípios utilizados para doenças malignas hematológicas, com adaptações ao perfil de baixa carga tumoral desses pacientes. Os esquemas incluem o uso de inibidores de proteassoma, como o bortezomibe, anticorpos monoclonais anti-CD20 (rituximabe) ou anti-CD38 (daratumumabe), e agentes alquilantes em protocolos adaptados [3,4]. Estudos demonstram que a resposta hematológica — completa ou parcial — está diretamente associada à resposta renal, destacando a importância da terapia dirigida ao clone [5,7].

As diretrizes KDIGO de 2021 para doenças glomerulares ressaltam a MGRS como uma entidade de diagnóstico específico, que deve ser diferenciada das gamopatias indolentes e das discrasias malignas clássicas. Recomendam a realização sistemática de biópsia renal diante de achados de proteinúria inexplicada ou lesões compatíveis em pacientes com gamopatia monoclonal, além do encaminhamento precoce a equipe hematológica para avaliação e tratamento conjunto [4].

4 DISCUSSÃO

Os dados levantados nesta revisão evidenciam a MGRS como uma entidade clínico-patológica autônoma, cuja principal característica é a produção de imunoglobulinas monoclonais nefrotóxicas por clones hematopoiéticos subdiagnosticados do ponto de vista oncológico. Apesar da baixa carga tumoral, o potencial lesivo dessas proteínas sobre o parênquima renal é elevado e frequentemente irreversível quando o diagnóstico é tardio [1,2,5].

Diferentemente da MGUS, que geralmente apresenta comportamento indolente e não requer intervenção imediata, a MGRS evolui com agressividade clínica sob a ótica da nefrologia. A detecção precoce da imunoglobulina monoclonal nefrotóxica e a rápida identificação do clone produtor são passos cruciais para a contenção do dano renal progressivo [3,4]. A ausência de critérios formais de neoplasia hematológica não deve postergar o início da terapêutica, uma vez que o clone patogênico, ainda que pequeno, exerce ação deletéria contínua sobre os glomérulos e túbulos.

Um dos maiores desafios clínicos reside na consolidação de diretrizes terapêuticas específicas para a MGRS, uma vez que grande parte das condutas adotadas deriva de extrapolações dos protocolos utilizados em neoplasias hematológicas clássicas, especialmente o mieloma múltiplo [4]. Contudo, as evidências disponíveis sugerem que a resposta hematológica, mesmo que parcial, está fortemente correlacionada à estabilização ou à melhora da função renal, tornando indispensável o tratamento direcionado ao clone [5,7].

Outro ponto crítico diz respeito ao transplante renal em pacientes com MGRS. Estudos recentes demonstram elevadas taxas de recorrência da nefropatia no enxerto, especialmente quando o clone patogênico não foi completamente suprimido no pré-transplante. Dessa forma, recomenda-se que o transplante seja considerado apenas após a obtenção de resposta hematológica completa ou, ao menos, resposta muito boa (VGPR), com monitoramento rigoroso no pós-transplante [6].

A MGRS impõe, portanto, a necessidade de atuação conjunta entre nefrologistas, hematologistas e patologistas. Essa abordagem integrada é essencial não apenas para o diagnóstico e manejo apropriado, mas também para o delineamento de estratégias terapêuticas personalizadas e custo-efetivas, considerando o perfil heterogêneo da doença e a diversidade dos padrões histopatológicos observados.

Dessa forma, reforça-se a urgência de se estabelecerem estudos prospectivos multicêntricos e ensaios clínicos que validem esquemas terapêuticos específicos para MGRS, definam biomarcadores prognósticos e estruturem um algoritmo diagnóstico universalmente aceito.

5 CONCLUSÃO

A gamopatia monoclonal de significado renal (MGRS) representa uma condição emergente de elevada relevância clínica, caracterizada por lesões renais causadas por imunoglobulinas monoclonais secretadas por clones hematopoiéticos de baixa carga tumoral. Apesar de não preencherem critérios diagnósticos para neoplasias hematológicas clássicas, esses clones demonstram considerável potencial nefrotóxico, com risco real de evolução para doença renal crônica terminal.

O reconhecimento precoce da MGRS, sustentado pela biópsia renal e pela caracterização do clone patogênico, é determinante para o sucesso terapêutico. A introdução de terapias dirigidas ao clone, mesmo na ausência de malignidade evidente, associa-se à preservação da função renal e melhor prognóstico a longo prazo. Além disso, o transplante renal deve ser indicado com cautela, idealmente após controle hematológico adequado, visando reduzir a taxa de recorrência da doença no enxerto.

Diante da heterogeneidade clínica e histológica da MGRS, torna-se imprescindível a abordagem multidisciplinar e o desenvolvimento de diretrizes específicas. A consolidação de estudos

prospectivos, ensaios clínicos controlados e avanços na identificação de biomarcadores poderá conduzir a uma medicina mais personalizada, segura e eficaz para os pacientes acometidos por essa entidade ainda subdiagnosticada.

A MGRS deve ser encarada como uma urgência diagnóstica e terapêutica na prática nefrológica contemporânea, exigindo vigilância ativa, colaboração interespecialidades e atualização constante frente às novas evidências científicas.

Limitações e Perspectivas Futuras: As principais limitações observadas na literatura incluem a escassez de ensaios clínicos randomizados, a heterogeneidade dos critérios diagnósticos entre os centros e a dificuldade em definir marcadores prognósticos padronizados. Além disso, a maioria das recomendações terapêuticas ainda é extrapolada de modelos utilizados em neoplasias hematológicas maiores. Futuros estudos multicêntricos, com coortes prospectivas bem delineadas, são essenciais para validar condutas, estratificar riscos e consolidar diretrizes específicas para a MGRS. A incorporação de novas tecnologias de sequenciamento clonal e biomarcadores renais poderá contribuir significativamente para o avanço do diagnóstico precoce e da terapêutica personalizada.

REFERÊNCIAS

- LEUNG, N.; BRIDOUX, F.; HUTCHISON, C. A. et al. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. *Nature Reviews Nephrology*, v. 15, n. 1, p. 45–59, 2019.
- SETHI, S.; RAJKUMAR, S. V.; D'AGATI, V. D. et al. The complexity and heterogeneity of monoclonal immunoglobulin-associated renal diseases. *Journal of the American Society of Nephrology*, v. 29, n. 7, p. 1810–1823, 2018.
- SHANKAR, M.; YADLA, M. Unraveling monoclonal gammopathy of renal significance: a mini review on kidney complications and clinical insights. *Frontiers in Nephrology*, v. 2024, art. 1439288.
- KDIGO Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney International*, v. 100, suplemento 4, p. S1–S276, 2021.
- SHAH, C. V.; LEUNG, N. The uncertainty puzzle of monoclonal gammopathy of renal significance. *Kidney International Reports*, v. 8, n. 1, p. 1–9, 2023.
- DISPENZIERI, A.; KYLE, R. A.; MERLINI, G. et al. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia*, v. 23, n. 2, p. 215–224, 2009.
- NETTI, G. S.; TROISE, D.; ROSSINI, M. et al. Diagnostic and Therapeutic Aspects of Monoclonal Gammopathies of Renal Significance (MGRS): An Update. *Diagnostics*, v. 14, n. 24, art. 2892, 2024.
- HOGAN, J. J.; MARKOWITZ, G. S. New insights into the pathogenesis and treatment of heavy chain deposition disease. *Kidney International*, v. 91, n. 2, p. 272–274, 2017.
- PATEL, A. B. et al. Crystalline light chain proximal tubulopathy and podocytopathy: a case report. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, v. 42, n. 1, p. 99–105, 2020.