

# CAPÍTULO 21



## Patologia Renal

### **Henrique Proença**

Médico Patologista Renal, Hospital do Rim e Hipertensão, São Paulo-SP.

E-mail: henriqueproenca@yahoo.com.br

### **Maria Luíza Gonçalves dos Reis Monteiro**

Professora Doutora de Patologia, Faculdade de Medicina, UFU, Uberlândia-MG.

E-mail: marialuizapatologia@gmail.com



## 21.1 Principais aspectos anatômicos e histológicos do rim

Os rins são órgãos duplos, retroabdominais, envolvidos por cápsula fibrosa, divididos em córtex, medula e pelve renal, que se comunica com o ureter (Figura 21.1). A medula se dispõe em estruturas triangulares, chamadas pirâmides, que possuem as bases voltadas para o córtex e o ápice termina-se nas papilas, que desaguam na pelve renal, onde há proporção variável de tecido adiposo. Entre as pirâmides há extensões de córtex, chamadas colunas renais (de Bertin).

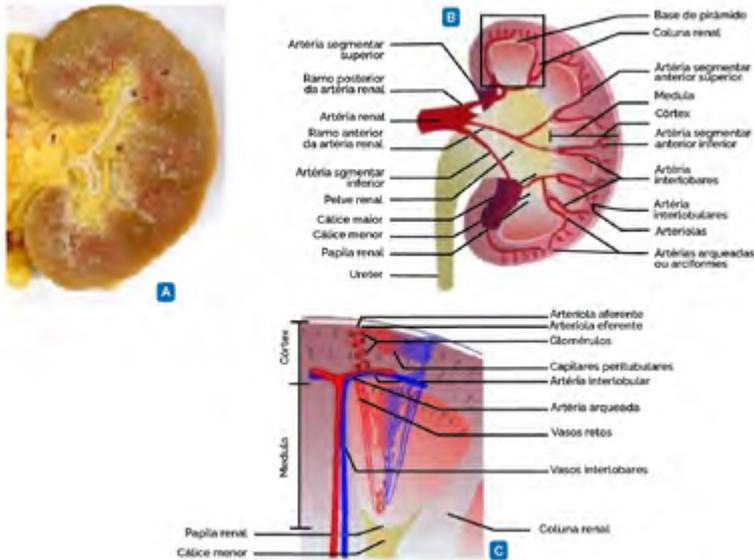


Figura 21.1: A) Superfície de corte do rim de aspecto normal. B) Desenho esquemático da macroscopia do rim e seus principais ramos vasculares. C) Detalhe da área destacada em B com a microcirculação renal.

Dentre as múltiplas funções dos rins, destaca-se a de filtração, que elimina escórias metabólicas e toxinas da circulação sanguínea por meio da formação de urina. Além disso, regulam o pH sanguíneo, a pressão arterial e o hematócrito, por meio de sua ação no equilíbrio hidroeletrólítico associado a função endócrina de produção de eritropoietina pelos fibroblastos peritubulares do córtex renal.

Tais funções implicam íntimo contato com a corrente sanguínea, sendo que cada rim recebe cerca de 25% do débito cardíaco, de um ramo da aorta, a artéria renal. Próxima ao hilo renal, há sua divisão em artérias segmentares, posteriormente artérias interlobares que, na junção curvilínea entre o córtex e a medula renal, se dividem em artérias arqueadas (ou arciformes). Já no córtex renal, há a subdivisão destas em artérias interlobulares as quais originam as arteríolas aferentes que se capilarizam formando os glomérulos. Tais capilares emergem do glomérulo e formam a arteríola eferente, que novamente se capi-

lariza. Caso o glomérulo seja justaglomerular, tais capilares contribuirão para a irrigação da medula, formando os vasos retos. Se o glomérulo estiver mais próximo da periferia renal, da arteriola eferente surgem os capilares peritubulares, que nutrem os túbulos e o interstício do córtex renal.

O rim pode ser dividido em quatro compartimentos histológicos e funcionais inter-relacionados: vascular, glomerular, tubular e intersticial (Figura 21.2 A). O compartimento vascular foi sucintamente descrito acima e dele deriva o compartimento glomerular.

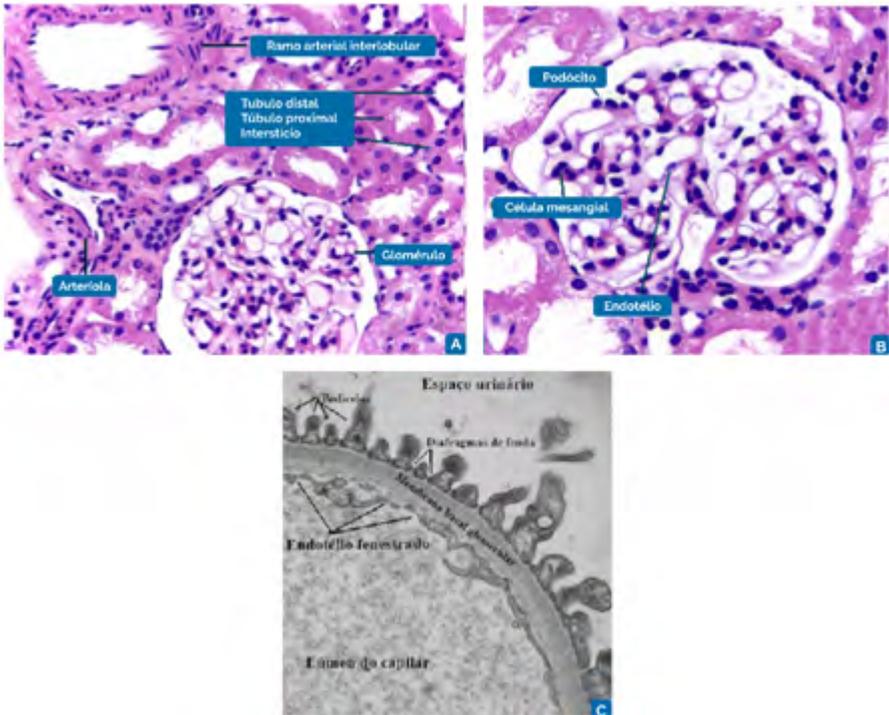


Figura 21.2: A) Compartimentos renais normais (HE-100x). B) Glomérulo normal (HE-400x). C) Barreira de filtração glomerular normal (MET-15000x).

Os glomérulos são formados por novelos de capilares envolvidos pela cápsula de Bowman (CB) e separados desta pelo espaço urinário. Nesta estrutura tridimensional complexa, ocorre a filtração do sangue. A extremidade que contém as arteríolas aferente e eferente é chamada polo vascular, oposta à extremidade por onde o ultrafiltrado adentra o túbulo contorcido proximal, o polo urinário (ou polo tubular). Os componentes básicos dos glomérulos são matriz extracelular (MEC) representada pela (1) *membrana basal* e (2) *matriz mesangial*; além de (3) *células*- mesangiais, endoteliais e epiteliais (parietais ou viscerais-podócitos) (Figura 21.2 B).

A *membrana basal* forma a base dos capilares glomerulares e se continua com a membrana basal da CB pelo polo vascular que por sua vez é contínua com a membrana ba-

sal dos túbulos. A membrana basal glomerular (MBG) é constituída principalmente por colágeno IV e possui carga negativa. A porção mais interna da MBG (lâmina rara interna) é produzida pelas células endoteliais e a porção mais externa (lâmina rara externa), pelos podócitos. Na porção central, há a lâmina densa. A MBG circunda parcialmente as alças capilares, uma vez que parte das células endoteliais tem contato direto com o mesângio. Outro componente da MEC dos glomérulos é a *matriz mesangial*, composta por diferentes tipos de colágeno (III, IV, V a VI), proteoglicanos, glicoproteínas, entre outros. É responsável pela sustentação do tufo capilar, sendo produzida pelas células mesangiais, que estão em meio aos capilares glomerulares.

As *células mesangiais* possuem propriedades contráteis e assim regulam o fluxo sanguíneo glomerular. Além disso, possuem atividade fagocitária, secretória e capacidade de proliferação. As *células endoteliais* recobrem internamente toda a MBG, estão parcialmente adjacentes ao mesângio e possuem fenestras no citoplasma (Figura 21.2 C). Externamente à MBG estão os *podócitos*, também conhecidos como células epiteliais viscerais. Cada corpo celular podocitário emite prolongamentos, chamados pedicelos, que se ligam à MBG e aumentam a superfície de contato e a densidade das cargas negativas. Os pedicelos unem-se entre si por um diafragma composto predominantemente pela proteína nefrina, chamado de diafragma de fenda/ diafragma *slit* ou fenda de filtração (Figura 21.2 C). Há ainda as *células epiteliais parietais*, com aspecto achatado, que recobrem a membrana basal da CB.

A barreira de filtração glomerular é composta por três elementos: endotélio, MBG e podócitos. Essa tríade propicia obstáculo mecânico à passagem de macromoléculas associado à barreira polianiónica, que repele moléculas com carga negativa como a albumina, independentemente do seu tamanho (Figura 21.2 C). Não há barreira à passagem de água ou eletrólitos.

O compartimento tubular é formado por condutos revestidos por epitélio simples, com estruturas morfológicas e funções variáveis. Em linhas gerais, os túbulos modificam o ultrafiltrado glomerular para originar a urina e podem ser divididos em túbulo contorcido proximal, alça de Henle e túbulo contorcido distal. O primeiro inicia-se no polo urinário do glomérulo, após transição abrupta com o epitélio parietal da CB. Possui células colunares com microvilosidades na borda apical, chamada borda em escova e tem função principal de reabsorção. Compõe a maior parte dos túbulos encontrados no córtex renal. A alça de Henle inicia-se abruptamente com a transição do epitélio tubular proximal para células achatadas, na porção externa da medula, e tem função de concentração da urina. Já o túbulo distal é revestido por células cúbicas, desemboca nos túbulos coletores e tem função de absorção de sódio e excreção de potássio, amônia e prótons. Os túbulos coletores são vias de excreção com aumento progressivo de diâmetro até atingirem as papilas.

O compartimento intersticial do rim normal é escasso no córtex, uma vez que os túbulos são justapostos, sendo mais abundante na medula. É composto por matriz colagênica associada a glicoproteínas e glicosaminoglicanos que sustentam fibroblastos, células dendríticas e o plexo vascular peritubular. Esse compartimento participa das trocas de fluidos e eletrólitos entre capilares e túbulos, produz substâncias como eritropoietina e prostaglandinas e sofre influência de citocinas e fatores de crescimento em casos de lesão renal, com potencial surgimento de fibrose.

## 21.2 Indicações de biópsias

Os principais objetivos da biópsia renal são diagnosticar doenças, especialmente doenças glomerulares, e determinar a extensão de lesões agudas e crônicas que permitirão ao médico clínico decisões terapêuticas e determinação de prognóstico renal. Antes do procedimento, é necessário certificar, através de exame ultrassonográfico, que os rins são de tamanho normal ou aumentados e que o paciente não apresente contraindicações clínicas para a biópsia, como diátese hemorrágica. Não é recomendável a biópsia de rins com volume reduzido pois isso indica nefropatia crônica estabelecida e representa a fase final de diversas doenças renais.

São indicações de biópsia renal as seguintes condições clínicas (Tabela 21.1).

**Tabela 21.1: Indicações de biópsia renal**

Indicações absolutas	Indicações relativas
Síndrome nefrótica em pacientes adultos	Hematúria isolada de origem glomerular (dismorfismo eritrocitário)
Insuficiência renal de causa não esclarecida	Hematúria associada à proteinúria de pequena monta
Glomerulonefrite rapidamente progressiva	Proteinúria de pequena monta

Os processos patológicos que acometem os glomérulos geram sinais e sintomas, além das alterações laboratoriais sanguíneas e urinárias que definem as síndromes clínicas glomerulares. Os capilares glomerulares afetados causam proteinúria por aumento de sua permeabilidade, hematúria por fragilidade ou inflamação de suas paredes, elevação de ureia por diminuição da filtração glomerular, oligúria e anúria causadas por inflamação intracapilar e aumento da pressão arterial pela retenção de fluidos. Sabendo da existência desses diferentes mecanismos podemos dividir as síndromes clínicas em:

**Anormalidades urinárias assintomáticas:** proteinúria subnefrótica e/ou hematúria glomerular com poucas alterações clínicas, sem caracterização das demais síndromes descritas abaixo.

**Síndrome nefrótica (SN):** proteinúria maior que 3,5g/1,73m<sup>2</sup> de superfície corpórea em 24h no adulto ou maior que 50mg/kg/dia em crianças, com hipoalbuminemia e edema. Frequentemente há dislipidemia. O edema pode ser discreto ou generalizado (anasarca), presente na face ao redor dos olhos pela manhã e nos membros inferiores ao final do dia. Pode-se observar derrames cavitários (pleural e peritoneal) e relato de urina espumosa.

**Síndrome nefrítica:** início súbito de hematúria, proteinúria subnefrótica, oligúria, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e alteração da função renal (elevação de ureia e creatinina). Nem sempre todas essas alterações são presentes simultaneamente, é frequente o achado de hematúria associada a alguma das outras alterações. Há relato de urina escura ou avermelhada.

**Glomerulonefrite rapidamente progressiva:** declínio rápido da função renal (ao longo de dias ou semanas) associado a uma glomerulonefrite, geralmente na presença de síndrome nefrítica. Podemos dizer que se trata de uma forma mais grave de síndrome nefrítica. Está associada a lesões renais com formação de crescentes na maioria dos glomérulos da biópsia.

**Glomerulonefrite crônica:** engloba diversas doenças que causam perda progressiva

da função renal com início insidioso, geralmente de curso assintomático por longos períodos e acompanhado por diferentes graus de hematuria, proteinúria e hipertensão arterial. Infelizmente ainda é frequente o doente renal se apresentar com doença avançada que impede um diagnóstico etiológico, mesmo com realização de biópsia renal.

É importante lembrar que muitas vezes doenças completamente diferentes se apresentam com a mesma síndrome clínica. Algo parecido também acontece com as biópsias: diferentes doenças apresentam lesões histológicas semelhantes. Dessa forma, em patologia renal, é fundamental a correlação anátomo-clínica antes de um diagnóstico final.

## 21.3 Técnicas para avaliação morfológica adequada da biópsia renal

É necessário no mínimo o emprego de três técnicas para a avaliação completa da biópsia renal: (1) Microscopia de luz (ML) com colorações especiais, (2) Imunofluorescência direta (IF) e (3) Microscopia Eletrônica de Transmissão (MET); além da estreita correlação com os dados clínicos. Eventualmente pode-se utilizar outras técnicas como imunohistoquímica por imunoperoxidase e biologia molecular.

Para a ML, o número mínimo de glomerúlos amostrados para que os resultados possam ser extrapolados para todo o rim são em geral 10 glomerúlos, porém esse número é relativo dependendo do caso em estudo. O fragmento fixado em Formaldeído tamponado/ Paraformaldeído será submetido a cortes histológicos seriados, e colorações especiais: a coloração de rotina, por Hematoxilina-Eosina (HE), avalia as células; a impregnação pela prata (prata de Jones ou prata metenamina, PAMS), avalia a membrana basal e a matriz mesangial; bem como as colorações de ácido periódico de Schiff (PAS) ou Picro-sírius (PS) com a mesma finalidade. Por fim, o tricrômico de Masson (TM) evidencia matriz mesangial e áreas de fibrose.

A IF é essencial para o diagnóstico etiológico das nefropatias, uma vez que a maioria delas tem patogênese associada a depósitos de imunocomplexos (IC), frações do complemento, anticorpos ou cadeias leves isoladas. É esta técnica que permite o diagnóstico específico da maioria das doenças, sendo considerada por muitos, a mais importante dentre as três. O fragmento obtido para IF deve ser enviado ao laboratório a fresco ou em meio de transporte. A amostra será congelada e os vários cortes histológicos serão incubados com anticorpos para pesquisa de imunoglobulinas e partículas do complemento no tecido: anti-IgA, anti-IgG, anti-IgM, anti-kappa, anti-lambda, anti-C3, anti-C1q e anti-fibrinogênio.

A MET é essencial para o diagnóstico de cerca de 20% das nefropatias, sendo a maioria glomerulopatias, especialmente as que apresentam alterações na ultraestrutura da MBG (síndrome de Alport e doença da membrana fina), depósitos organizados (glomerulopatia fibrilar) ou exclusivamente alterações na ultraestrutura dos podócitos (podocitopatias). Enquanto a ML proporciona aumentos de até 1000x, a MET pode chegar a fantásticos aumentos de 50.000x. É uma importante ferramenta para excluir doenças sobrepostas e requer no mínimo 2 glomerúlos para avaliação adequada, com fixação em glutaraldeído ou Karnovsky.

## 21.4 Conceitos importantes para estudo das biópsias renais

### 21.4.1 Terminologia

No estudo das glomerulopatias, as lesões são nomeadas de acordo com sua distribuição na amostra e nos glomérulos (Figura 21.3). Assim, uma lesão que comprometa menos de 50% dos glomérulos da amostra será *focal* e se comprometer 50% ou mais da amostra, será *difusa*. Em cada tufo glomerular, se a lesão compromete menos da metade do tufo será *segmentar* e se acometer 50% ou mais do tufo, será *global*.

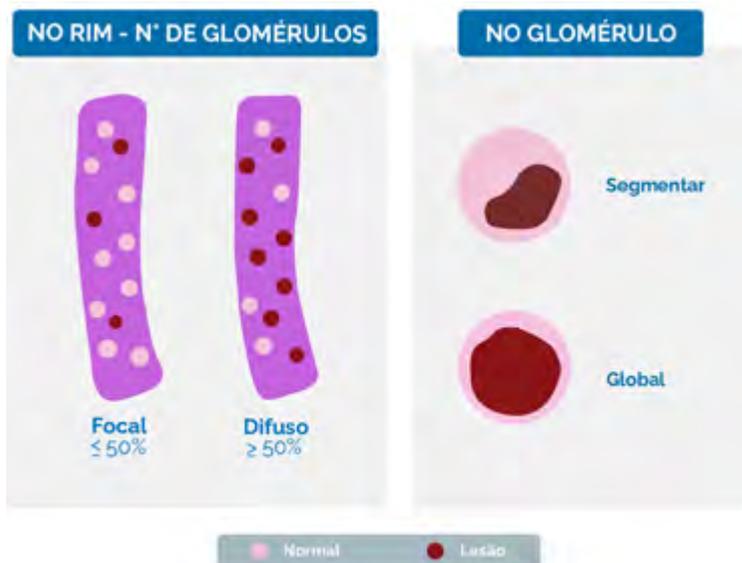


Figura 21.3: Desenho esquemático da nomenclatura utilizada para a distribuição das lesões glomerulares.

### 21.4.2 Lesões elementares (ML)

Ao iniciar a avaliação da ML de uma biópsia renal, é preciso atentar-se para a presença de córtex renal na amostra e determinar o número de glomérulos disponíveis. Em seguida, avaliar cada compartimento renal, descrevendo suas lesões, agudas e crônicas (Tabela 21.2), considerando que o processo de agressão renal é dinâmico com evolução de lesões agudas para lesões crônicas e que lesões inicialmente restritas a um compartimento terão reflexos nos demais compartimentos.

Assim, após esta análise, o nefropatologista deve ser capaz de reconhecer qual compartimento foi primariamente lesado e associar esses achados aos dados clínicos e demais resultados nos exames de IF e MET para o diagnóstico etiológico final.

**Tabela 21.2: Alterações morfológicas agudas e crônicas nos compartimentos renais**

Compartimentos renais	Alterações morfológicas agudas	Alterações morfológicas crônicas
Glomerular	Hipercelularidade endocapilar	
	Hipercelularidade mesangial	Duplicação de membrana basal
	Infiltrado leucocitário	Espículas
	Depósitos hialinos subendoteliais (“wire loop”)	Retração isquêmica da membrana basal *
	Depósitos subepiteliais (“Humps”)	Aderência com a CB/ sinéquia
	Necrose fibrinóide	Esclerose segmentar, global e nodular
	Crescentes celulares	Crescentes fibrosas
	Mesangiólise	
Vascular	Vasculite	Espessamento fibroelástico intimal
	Necrose fibrinóide	Hialinose arteriolar
	Capilarite peritubular	Arterioesclerose hiperplásica
	Depósitos de C4d em capilares peritubulares	
Tubular	Tubulite	
	Necrose tubular aguda	Atrofia
	Alterações degenerativas tubulares	
Intersticial	Edema	
	Infiltrado de leucócitos	Fibrose
	Granulomas	

\*Essa lesão pode ser observada tanto em áreas do parênquima renal hipoperfundidas quanto em lesões agudas com hipofluxo renal

### 21.4.3 Compartimento glomerular

#### Alterações morfológicas agudas

*Hipercelularidade endocapilar* (Figura 21.4 A): aumento do número de células com fechamento do lúmen dos capilares glomerulares periféricos. Esta hipercelularidade é decorrente tanto da proliferação de células mesangiais, quanto das células endoteliais e eventualmente de infiltração de células não residentes no glomérulo, como os leucócitos.

*Hipercelularidade mesangial* (Figura 21.4 B): aumento do número de células por eixo mesangial, com manutenção da abertura do lúmen dos capilares. Eixo mesangial é a porção mais periférica do mesângio, entre dois capilares glomerulares, e normalmente há até três células nesta região. Esta hipercelularidade é decorrente da proliferação de células mesangiais.

*Infiltrado leucocitário*: acúmulo de neutrófilos, linfócitos e/ou monócitos dentro das alças capilares (leucoestase) em processo denominado glomerulite, mais comum em biópsias de transplantes renais. Nas glomerulonefrites de rins nativos, a leucoestase associa-se à presença de leucócitos fora das alças capilares (exsudato).

*Depósitos hialinos subendoteliais (“wire loop”)*: maciços depósitos de material de natureza proteica, na maioria das vezes correspondentes a IC, localizados entre a célula endote-

lial e a membrana basal. Devido à grande quantidade de depósitos, são vistos na ML como material eosinofílico que espessa e confere aspecto rígido à alça glomerular, lembrando alça em arame (*wire loop*).

*Depósitos subepiteliais ("humps")*: maciços depósitos de material de natureza proteica, correspondentes a IC, localizados entre a membrana basal e a célula epitelial visceral (podócito). Podem ser vistos na ML como pontos eosinofílicos nas alças capilares, no entanto, são melhor identificados na ME.

*Necrose fibrinóide*: necrose da parede de vasos sanguíneos, inclusive dos capilares glomerulares, na qual há deposição de fibrina circulante na área lesada, evidenciada como material intensamente acidófilo no HE e avermelhado no TM, frequentemente associada a infiltrado inflamatório.

*Crescentes celulares* (Figura 21.4 C): trata-se de hiperplasticidade extracapilar, ou seja, proliferação de células que ocupam o espaço urinário e comprimem o tufo capilar glomerular. É decorrente de lesão grave no glomérulo com ruptura de alças capilares e extravasamento de fibrina e outros componentes do sangue para o espaço urinário, com estímulo à proliferação das células epiteliais parietais na fase aguda. Há ainda contribuição de macrófagos, células T, fibroblastos intersticiais, células renais progenitoras e podócitos na formação da crescente celular.

*Mesangiólise*: lise e dissolução da matriz mesangial, com perda da sustentação das alças glomerulares que dilatam-se formando microaneurismas.

#### *Alterações morfológicas crônicas*

*Duplicação de membrana basal*: também conhecido como duplo contorno da MBG, melhor evidenciado na coloração de PAMS e confirmado na MET, é um processo resultante de formação de nova MBG pelo endotélio ou pelos podócitos.

*Espículas*: outra alteração da morfologia da MBG com formação de projeções de material de membrana basal, produzido pelos podócitos, entre depósitos de IC na região subepitelial da alça capilar.

*Retração isquêmica da membrana basal*: MBG difusamente rugosa, encarquilhada devido a redução do fluxo sanguíneo para o glomérulo

*Aderência com a CB/ sinéquia* (Figura 21.4 D): área focal em que o tufo capilar glomerular se adere à CB devido à perda de podócitos, que deixam parte da MBG desnuda.

*Esclerose segmentar, global e nodular*: esclerose é o aumento de matriz mesangial que oblitera o lúmen das alças glomerulares, sendo lesão irreversível. Pode ter distribuição segmentar, global (Figura 21.4 E) ou nodular, e ocorre devido a variadas etiologias.

*Crescentes fibrosas*: lesão resultante da evolução temporal das crescentes celulares, às quais vão sendo acrescentados progressivamente componentes da MEC como colágeno. Assim, há um contínuo temporal: celulares, fibrocelulares e fibrosas, sendo que estas últimas constituem uma cicatriz glomerular.

#### 21.4.4 Compartimento vascular

##### *Alterações morfológicas agudas*

*Vasculite* (Figura 21.4 F): inflamação na parede do vaso, caracterizada por infiltração de leucócitos, mais exuberante na camada íntima. Pode acometer qualquer tipo e qualquer calibre de vasos sanguíneos.

*Capilarite peritubular*: acúmulo de leucócitos no interior dos capilares peritubulares.

*Depósitos de C4d em capilares peritubulares*: deposição da fração do complemento C4d no endotélio dos capilares peritubulares, detectado por imuno-histoquímica ou IF, encontrado no contexto de enxertos renais com rejeição mediada por anticorpos.

##### *Alterações morfológicas crônicas*

*Espessamento fibroelástico íntimo*: espessamento da camada íntima devido a lesão endotelial crônica com migração de células musculares da camada média para a íntima, associada a mudança de fenótipo para leiomioblastos e produção, na camada íntima, de fibras elásticas e colágenas.

*Hialinose arteriolar*: acúmulo de material eosinofílico na íntima de arteríolas devido a fragilidade endotelial crônica que permite que componentes proteicos do plasma fiquem insulados na parede do vaso, espessando-a. Ocorre no contexto de hipertensão arterial sistêmica, diabetes melitus, envelhecimento e toxicidade medicamentosa crônica em transplantes.

*Arterioesclerose hiperplásica*: hiperplasia concêntrica das células musculares lisas da camada média das arteríolas, gerando redução importante do lúmen vascular. Ocorre no contexto de lesão endotelial grave, geralmente devido a hipertensão arterial acelerada ou maligna.

#### 21.4.5 Compartimento tubular

##### *Alterações morfológicas agudas*

*Tubulite* (Figura 21.4 G): leucócitos, especialmente linfócitos, permeando as células epiteliais tubulares.

*Necrose tubular aguda (NTA)*: necrose das células epiteliais tubulares que são vistas soltas no lúmen dos túbulos (Figura 21.4 H), associadas a áreas de membrana basal tubular desnuda.

*Alterações degenerativas tubulares*: alterações reversíveis representadas por degeneração hidrópica das células epiteliais com vacuolização fina do citoplasma secundária ao uso de soluções hipertônicas ou medicamentos como ciclosporina; e acúmulo de lipídios em casos de proteinúria nefrótica.

##### *Alterações morfológicas crônicas*

*Atrofia* (Figura 21.4 I): lesão crônica tubular que pode ser secundária a lesões crônicas em qualquer um dos demais compartimentos. Geralmente ocorre junto com a fibrose intersticial e compõe as chamadas repercussões túbulo-intersticiais (fibrose intersticial e atrofia tubular- FI/AT), que possuem importantes implicações no prognóstico renal. Morfológicamente, a atrofia tubular é em geral caracterizada por redução do volume tubular,

espessamento e rugosidade da membrana basal tubular e pode apresentar aspecto de simplificação do epitélio ou de “tireoidização” em que o epitélio é atrófico e os lúmens dilatados e preenchidos por material eosinofílico que lembra coloide.

#### 21.4.6 Compartimento intersticial

##### *Alterações morfológicas agudas*

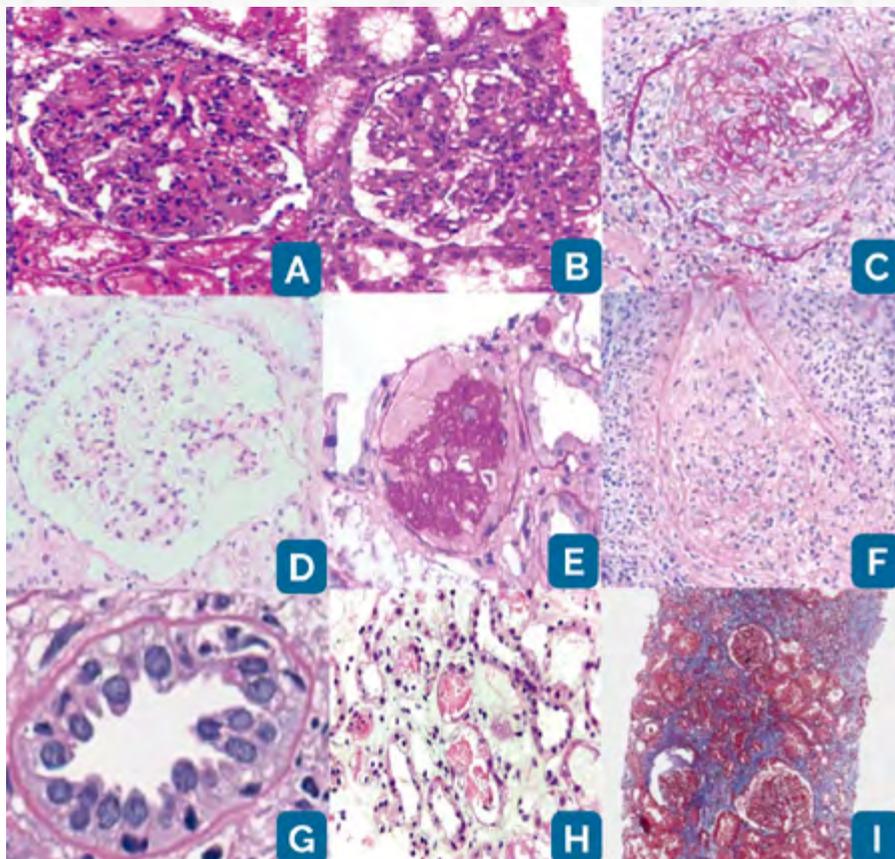
*Edema:* aumento do líquido acumulado no interstício, que gera distanciamento entre as fibras colágenas intersticiais. Acompanha processos inflamatórios, sendo manifestação precoce destes, mas pode ocorrer também por distúrbios hemodinâmicos renais. Morfológicamente é visto como aspecto fluido e pouco corado, principalmente na coloração de TM.

*Infiltrado de leucócitos:* expansão do interstício devido a presença de leucócitos podendo ser neutrófilos, eosinófilos, linfócitos, macrófagos. Por vezes, de acordo com o tipo de célula e padrão de acometimento é possível determinar a etiologia (pielonefrite aguda, nefrite intersticial por drogas, outras causas infecciosas, entre outros).

*Granulomas:* reação inflamatória crônica caracterizada pela presença de macrófagos organizados, com aspecto de células epitelióides podendo associar-se a células gigantes multinucleadas e coroa periférica de linfócitos. Pode ser causado por infecções (tuberculose), induzido por drogas, dentre outras possibilidades.

##### *Alterações morfológicas crônicas*

*Fibrose* (Figura 21.4 I): extensa deposição de colágeno caracterizando cicatrização do interstício que ocorre devido a lesões crônicas primárias deste compartimento ou como repercussões túbulo-intersticiais de lesões primárias de qualquer outro compartimento. Geralmente acompanhada de discreto infiltrado mononuclear.



**Figura 21.4:** Lesões elementares encontradas em biópsias renais. A-Hipercelularidade endocapilar (HE, 400x) B- Hipercelularidade mesangial (HE, 400x). C- Crescente celular (PAS, 400x). D- Aderência/ sinéquia capsular (HE, 400x) E- Esclerose glomerular global (PAS, 400x). F- Vasculite, (PAS, 400x). G- Tubulite (PAS, 400x). H- Necrose tubular aguda (HE, 100x). I- Fibrose intersticial e atrofia tubular (FI/AT) (TM, 40x).

## 21.5 Padrões imunopatológicos (IF)

Para que a técnica de IF alcance seu principal objetivo de definir etiologias das nefropatias é necessário que no laudo anátomo-patológico estejam contidos os seguintes aspectos:

- Anticorpos testados (recomenda-se no mínimo uma lâmina para cada antissoro: IgA, IgG, IgM, kappa, lambda, C3, C1q e fibrinogênio)
- Definição dos compartimentos com positividade para cada anticorpo
- Intensidade da positividade descrita em sistema tríplice (discreta, moderada ou acentuada) ou em cruces (1+ a 4+)
- Na maioria dos casos em que há positividade, esta se dá em glomérulos

e deve-se especificar se a distribuição nesse compartimento é global/segmentar, focal/difusa e em qual região do glomérulo há positividade (mesângio-Figura 21-5 C e D, alças capilares ou ambos)

- Caso a positividade seja em alças capilares, especificar o padrão: granular (fino ou grosseiro) que representa depósitos subepiteliais (Figura 21.5 A), linear (Figura 21.5 B) que representa depósitos intramembranosos, em banda contornando segmento das alças que são depósitos subendoteliais (Figura 21.5 C) ou padrão misto (Figura 21.5 D).

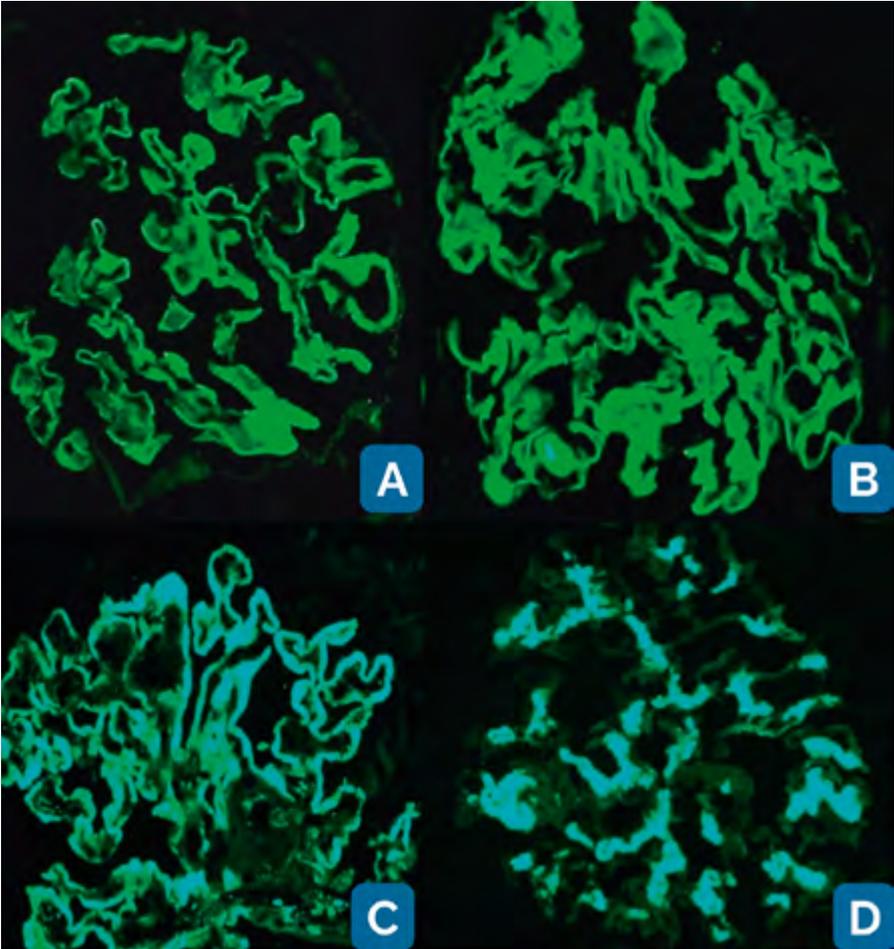


Figura 21.5: Padrões imunopatológicos: A-Granular fino caracterizando depósitos subepiteliais (IgG, 400x), B-Linear caracterizando depósitos intramembranosos (IgG 400x). C- Misto- subendotelial e mesangial (IgG, 400x). D- Mesangial (IgA, 400x).

Tendo em vista todos esses aspectos introdutórios sobre a avaliação diagnóstica das doenças renais, seguiremos com o estudo das principais glomerulopatias, relacionando os aspectos clínicos e morfológicos.

## 21.6 Doenças do compartimento glomerular

### 21.6.1 Doenças que cursam com qualquer síndrome clínica

#### 21.6.1.1 Nefropatia por IgA (NIgA)

É a glomerulonefrite primária mais comum no mundo, mesmo que sua prevalência seja subestimada, já que requer biópsia renal para o diagnóstico. Predomina no sexo masculino com proporção de 2:1 e na segunda e terceira décadas de vida, apesar de ocorrer em qualquer faixa etária. A presença de IgA no mesângio pode representar glomerulonefrite primária restrita ao rim (NIgA) ou ser secundária a doenças sistêmicas como hepatopatias, doença celíaca, púrpura Henoch-Scholein, artrite reumatóide, neoplasias, HIV. A forma primária, apesar de ainda não ter patogênese completamente esclarecida, é reconhecida como doença auto-imune. Inicia-se com a produção de IgA1 circulante com deficiência de galactosilação na região da dobradura da imunoglobulina. Essa deficiência expõe a molécula N-acetilgalactosamina que se torna antígeno para anticorpos naturalmente presentes no plasma, do tipo IgA e IgG. Esses IC circulantes irão se depositar no mesângio com estímulo à proliferação de células mesangiais, liberação de citocinas e ativação do sistema complemento. A produção de IgA anômala em indivíduos predispostos (em 10 a 15% dos casos há história familiar associada), é estimulada por antígenos virais, bacterianos e alimentares, o que justifica o quadro clínico comum de macrohematúria episódica sinfaringítica, ou seja, poucos dias após o início do episódio de faringite. Outras infecções associadas são gastroenterites, sinusites, bronquites, pneumonias e infecções urinárias. Pode ter qualquer manifestação clínica das glomerulopatias, sendo as mais comuns anormalidades urinárias assintomáticas e hematúria macroscópica. Cerca de 25% dos pacientes possuem HAS ao diagnóstico. A maioria dos pacientes terá proteinúria discreta à apresentação, sendo raros os quadros de síndrome nefrótica. O grau de perda de função renal é variável, na maioria é normal ao diagnóstico. Morfológicamente pode apresentar qualquer lesão glomerular aguda ou crônica, desde glomérulos normais até a presença de crescentes, o que se relaciona ao quadro clínico também bastante variável. A lesão mais frequente é a hiperplasticidade mesangial. A classificação de Oxford atualizada em 2017 reúne os critérios da ML relacionados a prognóstico: M (hiperplasticidade mesangial: 0- focal; 1- difusa); E (hiperplasticidade endocapilar: 0-ausente; 1- presente); S (glomerulosclerose segmentar: 0- ausente; 1- presente); T (FI/AT: 0- até 25% da área cortical; 1- entre 25% e 50% da área; 2->50% da área); C (crescentes: 0- ausentes; 1- em <25% dos glomérulos; 2- em >25% dos glomérulos). A imunofluorescência (Figura 21.6 A) mostra depósitos dominantes ou co-dominantes de IgA no mesângio e, em 25% dos casos, também em alças capilares. Podem haver depósitos de C3 (95% dos casos), bem como depósitos menos intensos de IgG e IgM. A microscopia eletrônica (Figura 21.6 B) confirma a presença de depósitos eletrondensos amorfos no mesângio e exclui doenças sobrepostas.

Púrpura de Henoch-Schonlein é o diagnóstico diferencial mais importante, já que constitui-se uma vasculite por IgA, indistinguível da NIgA na biópsia renal, sendo neces-

sária correlação clínica. A IF na Nefrite Lúpica pode apresentar padrão semelhante ao da NlgA, no entanto na maioria dos casos de NL há maior intensidade de IgG sobre IgA e de C1q sobre C3 e os dados clínico-laboratoriais também auxiliam no diferencial. Na glomerulonefrite pós-infecciosa com dominância de IgA haverá consumo de complemento sérico e presença de “humps” na biópsia renal. Não há cura e nem consenso com relação à melhor abordagem terapêutica. No entanto o uso de IECA (inibidores da enzima conversora de angiotensina) e BRA (bloqueadores de receptores de angiotensina) podem modificar fatores de progressão da doença como proteinúria e HAS e o uso de corticosteroides e outros imunossuppressores podem reduzir a inflamação glomerular. Em cerca de 20 anos, mais de um terço dos pacientes evoluem para doença renal crônica (DRC). Fatores clínico-laboratoriais de mal prognóstico são idade avançada ao diagnóstico, proteinúria grave (>1g/24hs), hipertensão, redução progressiva da taxa de filtração glomerular (TFG), creatinina >1,4mg/dl e apresentação clínica que não seja como hematúria macroscópica. Gênero, etnia e níveis séricos de IgA não tem impacto prognóstico. Quanto aos parâmetros morfológicos, os que impactam no prognóstico são resumidos na classificação de Oxford como MEST-C.

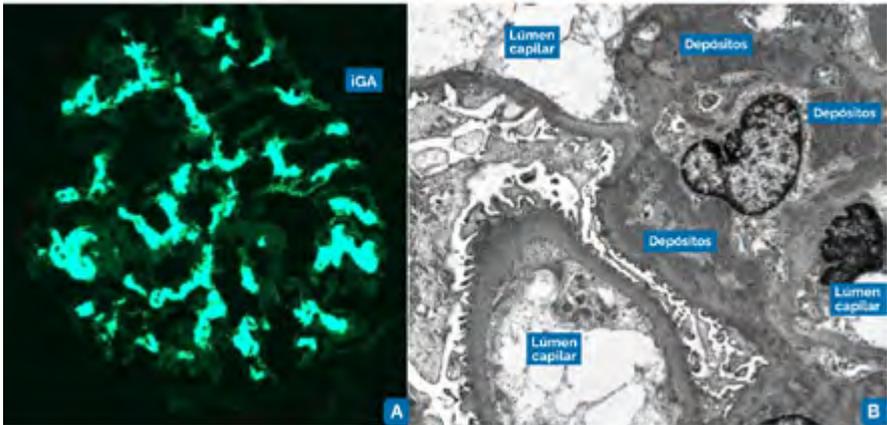


Figura 21.6: Nefropatia por IgA. A- IF da NlgA com depósitos dominantes ou co-dominantes de IgA no mesângio (IgA, 400x). B- MET da NlgA com depósitos eletrondensos amorfos no mesângio (10000x).

### 21.6.1.2 Nefrite lúpica (NL)

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune que se manifesta com quadros inflamatórios que acometem pele, articulações, rins e sistema nervoso central. O acometimento renal ocorre em cerca de 50% dos pacientes e aumenta a morbidade e mortalidade da doença. A incidência varia de acordo com a região e população estudada. Acomete mais mulheres do que homens na proporção de 8:1 a 15:1 na idade reprodutiva e 4:3 na idade pré-púbere. No Brasil a NL representa 42% das glomerulonefrites secundárias biopsiadas. Anticorpos IgG contra o DNA, RNA, proteínas e fosfolipídios são responsáveis pela doença renal, que se manifesta através de deposição de IC, vasculites ou formação de trombos intracapilares. Os IC geralmente ativam o sistema complemento tanto pela via clássica (com deposição de C1q) quanto pela via alternativa (deposição de C3) e podem se depositar nos glomérulos pelo sangue (IC pré-formados) ou serem formados diretamente no tecido renal (IC *in situ*). A NL é classificada pela Sociedade Internacional de Patologia

Renal (RPS) e a Sociedade Internacional de Nefrologia (ISN) em:

Classe I – glomérulos normais na ML com depósitos de IC vistos apenas na IF.

Classe II – glomérulos com hiper celularidade mesangial sem infiltração leucocitária em mesângio ou alças capilares e presença de depósitos glomerulares de IC na IF.

Classes III e IV– lesões proliferativas, caracterizadas por atividade inflamatória: infiltração leucocitária em mesângio, alças capilares, espessamento de alças capilares causados por grandes depósitos subendoteliais chamados “wire loop” (Figura 21.7 A), necrose de alças capilares e crescentes celulares. Presença de IC em mesângio e alças capilares na IF. A distinção entre classe III e IV é feita pelo número de glomérulos acometidos (acometimento focal na classe III e difuso na IV).

Classe V – espessamento difuso da MBG com formação de espículas na coloração de prata (padrão de lesão denominado glomerulonefrite membranosa). Depósitos de IC subepiteliais na IF.

Classe VI – NL com lesão crônica avançada (mais de 90% de glomeruloesclerose global) sem sinais de atividade da doença

É importante saber que essas classes não são estáticas, podem ser diagnosticadas em associação (por exemplo nefrite lúpica classe IV+V) ou mudarem ao longo do tempo.

A imunofluorescência (Figura 21.7B) mostra que os depósitos são compostos de imunoglobulinas (IgA, IgG e IgM) além das frações C3 e C1q do complemento, caracterizando o padrão de depósitos denominado “full house”. A microscopia eletrônica mostra depósitos elétron densos podendo apresentar subestruturas, em mesângio, região subendotelial (Figura 21.7 C) ou região subepitelial.

Os quadros de NL podem apresentar ainda deposições de IC em interstício renal, membranas basais tubulares e vasos, de modo que nefrite túbulo-intersticial e vasculites podem estar presentes em doenças com atividade inflamatória. Além disso, existe relação de Lupus com síndrome do anticorpo antifosfolípide causando microangiopatias trombóticas e podocitopatias lúpicas com quadro clínico nefrótico. O diagnóstico diferencial são outras doenças autoimunes como doença mista do tecido conjuntivo e glomerulonefrites relacionadas às infecções que podem causar lesões lúpus símile ou alterações renais semelhantes a NL. O tratamento é a indução de imunossupressão com pulsos de corticosteroides e sua manutenção com uso de outros imunossupressores. Com a melhoria dos tratamentos imunossupressores o prognóstico melhorou, porém, cerca de 10% dos casos evoluem para DRC.

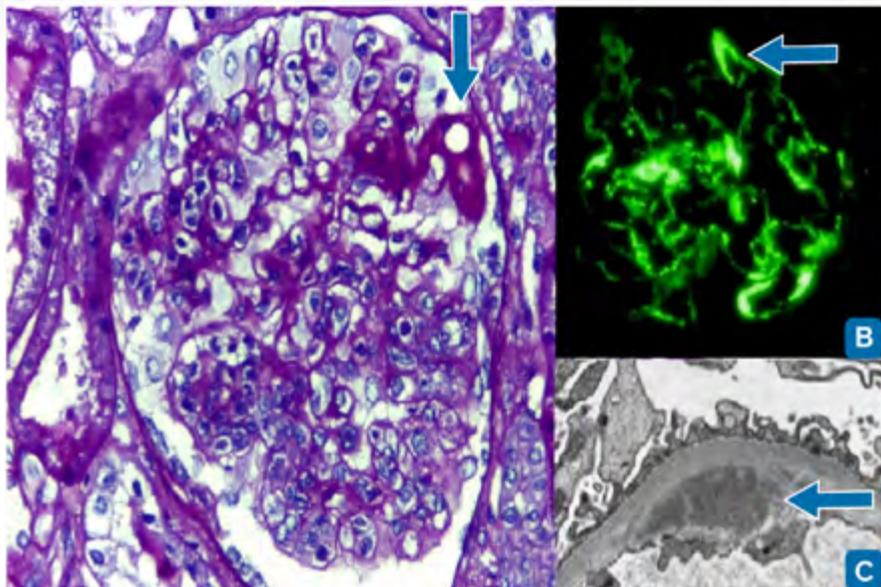


Figura 21.7: LES: A- Hiperplacelularidade endocapilar associada a depósitos subendoteliais do tipo “wire loop” destacados pela seta (PAS, 400x). B- IF com depósitos de IgG granulares grosseiros mesangiais, subendoteliais (destacados pela seta) e subepiteliais (IgG, 400x.). C- MET com depósitos eletrondensos subendoteliais, destacados pela seta (15000x).

## 21.6.2 Doenças que cursam com proteinúria / síndrome nefrótica

### 21.6.2.1 Doença de Lesões Mínimas (DLM)

Glomerulopatia primária na qual a lesão inicial ocorre nos podócitos. Por isso é uma das doenças que compõe o grupo das Podocitopatias, juntamente com a glomerulosclerose segmentar e focal (GESF), esclerose mesangial difusa e glomerulopatia colapsante. A patogênese exata da DLM permanece idiopática, no entanto evidências sugerem que distúrbios no sistema imune possam gerar fatores circulantes que promovam desestruturação do citoarquitetura dos podócitos e da sua interação com a MBG. O podócito é a estrutura protagonista para impedir a perda de proteínas para o espaço urinário. Inclusive pode-se dizer que, em casos de proteinúria, especialmente em níveis nefróticos, o compartimento alterado será o glomerular e, dentro do glomérulo, haverá certamente alterações na morfologia do podócito e/ou da sua interação com a MBG. Assim, é de suma importância o conhecimento da ultraestrutura e composição dos pedicelos. Os pedicelos ancoram-se na MBG através das  $\alpha 1 \beta 3$  integrinas e, nas fendas entre eles, há o diafragma da fenda, composto predominantemente por Nefrina que se liga ao citoesqueleto da célula devido a interação com outras proteínas intracelulares como Podocina e CD2AP (*CD2 associated protein*). O citoesqueleto de actina do podócito é bastante desenvolvido para permitir contração e certa mobilidade da célula, que oferece suporte à alça capilar e faz contraposição à pressão hidrostática capilar. A diversidade de tipos de agressões aos podócitos refletem diversas respostas e alterações morfológicas nestas células. No entanto,

a mais frequente é o apagamento dos pedicelos (Figura 21.6) que ocorre pela desestruturação do citoesqueleto e gera perda dos mecanismos mecânicos e perda da magnitude da barreira de cargas negativas, permitindo a proteinúria.

A DLM é mais comum no sexo masculino (2M:1F) e o pico de incidência ocorre entre 2 e 4 anos, com 90% dos casos em menores de 10 anos de idade. Em adultos, representa a etiologia da doença renal de 10 a 15% daqueles com síndrome nefrótica. Em crianças, o sinal mais frequente é o edema e na maioria dos casos a PA e a função renal estão normais, e não há hematuria associada. Em casos com presença de hematuria (10 a 30%), esta é geralmente microscópica. Em adultos a apresentação clínica é semelhante, no entanto há maior probabilidade de alterações pressóricas e da função renal, especialmente em idosos. Laboratorialmente há proteinúria seletiva, ou seja, composta predominantemente por albumina. Histologicamente os glomérulos são normais, bem como demais compartimentos renais. Não existem alterações ao exame de IF. A MET é essencial para o diagnóstico morfológico e mostra apagamento difuso dos pedicelos, sem outras alterações associadas (Figura 21.8). O principal diagnóstico diferencial da DLM é a GESF, pois podem apresentar quadro clínico semelhante. Corticosteróides ainda são a terapia de primeira escolha na DLM, com boa resposta em cerca de 90% das crianças e em 60 e 90% dos adultos. Drogas imunossupressoras podem ser indicadas em casos de córtico-dependência e córtico-resistência. O prognóstico é bom com remissão completa e sustentada da SN em até 60% das crianças e cerca de 70% dos adultos. Fatores de mal prognóstico são recorrências frequentes, proteinúria não seletiva e alteração da função renal. Após 10 anos de doença, cerca de 3% das crianças evoluirão para DRC.

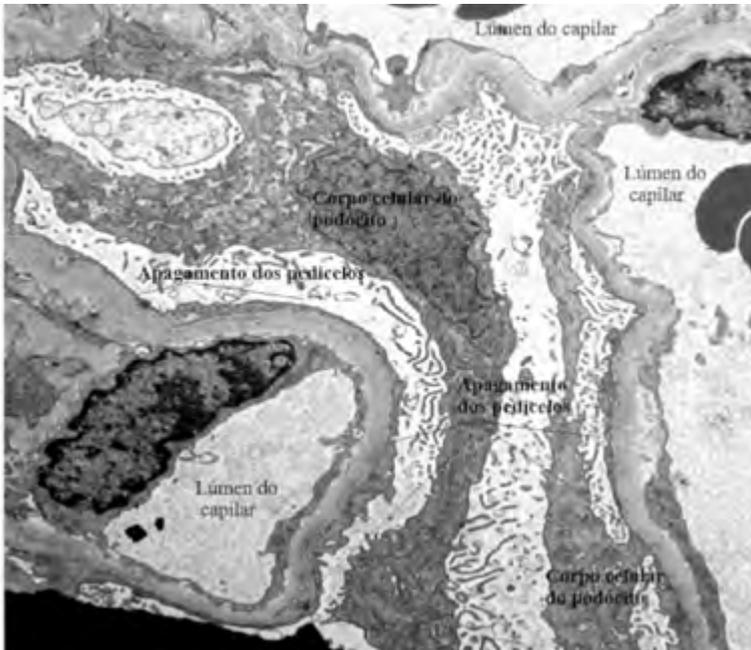
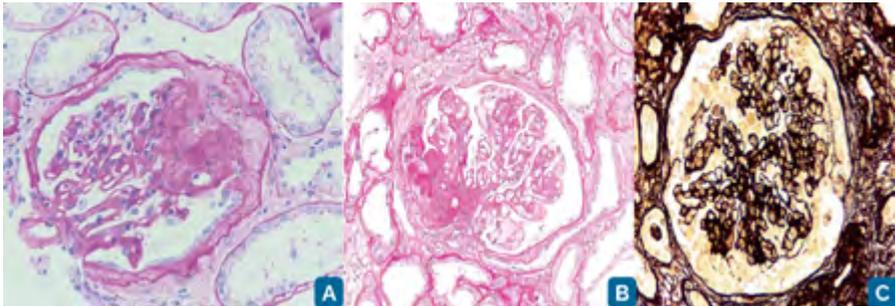


Figura 21.8: Apagamento difuso dos pedicelos caracterizado por perda do aspecto em "dedos de luva" (MET, 8000x).

### 21.6.2.2 Glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF) primária

É uma entidade clinicopatológica relacionada a lesão podocitária. A etiologia é ainda pouco conhecida, provavelmente multifatorial, mas evidências apontam para fatores de permeabilidade circulantes no plasma, que atuam nas integridades que ligam os pedicelos à MBG, causando apagamento podocitário e proteinúria. A real incidência da GESF é desconhecida e provavelmente subdiagnosticada. Sua prevalência em relação a outras glomerulopatias tem aumentado em todo o mundo, sendo a causa mais comum de DRC dentre as doenças que cursam com SN. Pode acometer qualquer faixa etária, sendo que nas primeiras décadas de vida é mais frequente em adolescentes do que em crianças. A incidência é cerca de 1,5 vezes maior no sexo masculino em relação ao feminino e predomina em negros. A maioria dos pacientes apresenta-se com SN. Em mais da metade dos pacientes há microhematúria. Em cerca de 20% das crianças e 30% dos adultos há perda da função renal no momento do diagnóstico. Além disso, HAS acomete cerca de 30% das crianças e 45% dos adultos com GESF. A lesão clássica da GESF é constituída por aumento de matriz mesangial (esclerose), colapso das alças capilares e aderência à CB (Figura 21.9 A), com distribuição segmentar e focal. Frequentemente associa-se hialinose, ou seja, material eosinofílico correspondente a proteínas plasmáticas que ficam aprisionadas na área de esclerose (Figura 21.9 B). Há variantes da GESF com importantes diferenças prognósticas: sem outras especificações (SOE), lesão de ponta (*tip lesion*), peri-hilar, celular e colapsante (Figura 21.9 C). A IF é negativa. A MET mostra apagamento difuso dos pedicelos. A primeira escolha terapêutica são os glicocorticoides seguidos dos inibidores de calcineurina como a ciclosporina, hipolipemiantes, IECA e BRA. Cerca de 50% dos pacientes evoluem para DRC em 10 anos. Remissões espontâneas são raras. Fatores de mal prognóstico incluem apresentação clínica como SN, corticorresistência, raça negra, grau de FI/AT, variante colapsante, perda de função renal. A recorrência da doença mesmo após transplante renal ocorre em cerca de 20 a 30% dos pacientes, provavelmente associada ao fator circulante.



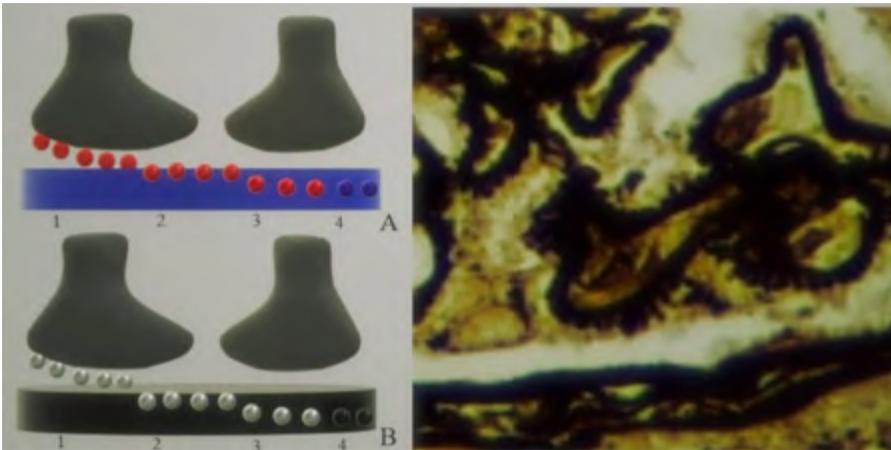
**Figura 21.9:** Algumas das variações morfológicas de Glomeruloesclerose segmentar e focal. A- GESF sem outras especificações (PAS, 400x) B- GESF peri-hilar com áreas de hialinose devido à retenção de proteínas plasmáticas na área da esclerose (PAS, 400x), C- Forma colapsante caracterizada por proliferação de podócitos formando "coroa" com alças capilares colapsadas (Prata de Jones,400x).

### 21.6.2.3 Glomerulopatia membranosa (GM)

A forma primária representa 80% dos casos e tem etiologia auto-imune restrita aos glomerúlos, com formação *in situ* de anticorpos contra antígenos da superfície dos podócitos. Tais antígenos incluem *receptor de fosfolipase A2 (PLA2R)* responsável pela maioria dos casos de GM primária, *trombospondina tipo 1 (THSD7A)*, responsável por cerca de 2 a 3%

dos casos primários, *endopeptidase neutra*, dentre outros mais raros. A forma secundária representa os demais 20% dos casos de GM e surge por meio de IC formados em outra localização, ou seja, circulantes, que são aprisionados na região subepitelial. Ocorre no contexto de infecções (hepatites B e C, HIV, sífilis, parasitoses, malária, hanseníase), outras doenças auto-imunes (lúpus, artrite reumatoide, doença de Graves), malignidades (tumores sólidos, neoplasias hematológicas) ou uso de drogas/ toxinas (AINES, Captopril, ouro, lítio, entre outros). Acomete adultos caucasianos, podendo ocorrer em qualquer idade, no entanto é mais comum na quarta e quinta décadas de vida. Nos extremos etários, crianças e idosos, há predominância das formas secundárias da doença. É mais frequente no sexo masculino, na proporção 2:1 e as formas secundárias são mais prevalentes no sexo feminino, especialmente devido ao fato da NL, que é mais prevalente nas mulheres, ser a causa mais comum de GM secundária. A SN (75% dos casos) é a manifestação clínica mais comum, mas a doença pode se manifestar como proteinúria assintomática. Na maioria dos casos há hematúria microscópica associada e em cerca de 30% dos pacientes há HAS. A função renal pode estar discretamente reduzida ao diagnóstico, no entanto insuficiência renal na apresentação, é rara. Morfológicamente se divide em quatro estágios, não relacionados à apresentação clínica ou ao prognóstico (Figura 21.10).

A IF mostra IC com IgG e C3 (em 75% dos casos), localizados na porção externa da alça capilar (subepitelial), portanto com padrão finamente granular, de distribuição global e difusa (Figura 21.11 A). A associação com IC no mesângio e a presença de outras Imunoglobulinas e partículas do complemento são evidências de etiologias secundárias. A MET (Figura 21.11 B e C) mostra depósitos eletrondensos amorfos subepiteliais que, dependendo do estágio, podem ser vistos entre projeções verticais de MBG (espículas) ou em localização aparentemente intramembranosa. Há ainda apagamento difuso dos pedicelos.



**Figura 21-10:** Estágios da Glomerulopatia membranosa em desenho esquemático que representa a interação entre pedicelos e MBG na coloração de TM (A) e impregnação pela Prata (B). Estágio 1: glomérulos normais à ML, com presença de IC subepiteliais, detectados apenas na IF. Estágio 2: a presença dos imunocomplexos entre os podócitos e a MBG faz com que estas células passem a produzir material de membrana que vai se interpondo entre os depósitos, formando projeções verticais chamadas espículas, melhor vistas à ML na impregnação pela prata. Estágio 3: à medida que o material de MBG vai sendo produzido, vão circundando os depósitos que ficam imersos nesse material. Nessa fase, na prata, observa-se duplo contorno da MBG (a linha da MBG original e outra neoformada) ou aspecto em contas de rosário. Estágio 4: reabsorção dos IC, não mais detectáveis à IF e MBG

espessada e irregular. Normalmente há outras áreas em estágios diferentes, o que permite o diagnóstico. C-Microscopia de luz com espículas nas alças capilares, caracterizando estágio 2 (Impregnação pela Prata 1000x).

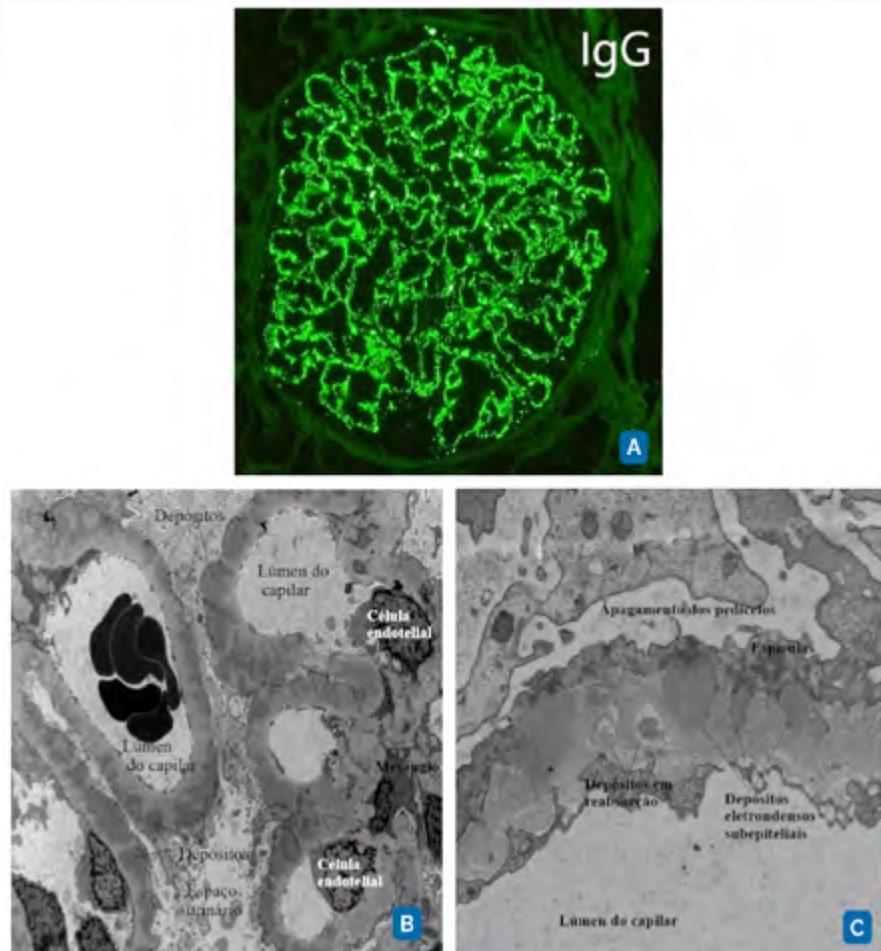


Figura 21.11: A) IF da Glomerulopatia membranosa com depósitos subepiteliais de padrão finamente granular, global e difuso, com positividade para IgG e C3. B) e C) MET evidenciando os depósitos subepiteliais eletrondensos (MET 10.000x B, 150.000x C).

Na clínica, a GM compõe o diagnóstico diferencial das doenças que cursam com SN, incluindo DLM, GESF, nefropatia diabética (ND), amiloidose. Do ponto de vista anátomo-patológico, quando as três técnicas são utilizadas, não há dificuldades para o diagnóstico de GM. No entanto, essa abordagem básica pode não ser suficiente para diferenciar causas primárias e secundárias de GM, necessitando pesquisa de anticorpos anti-PLA2R circulantes e no tecido por IF e investigação clínico-laboratorial-radiológica de causas secundárias. O tratamento é composto por medidas de suporte como uso de IECA e hipo-

lipemiantes e o esquema de Ponticelli com 6 meses de Metilprednisolona endovenoso seguido de Prednisona oral nos meses ímpares alternado com Clorambucil oral nos meses pares. Em geral, em 10 anos, um terço dos pacientes tem remissão espontânea, um terço progride para DRC e um terço permanece com proteinúria frequentemente associada a insuficiência renal.

### 21.6.3 Doenças que cursam com anormalidades urinárias assintomáticas

#### 21.6.3.1 Glomerulopatias hereditárias com alterações na MBG- Síndrome de Alport

Condição hereditária rara que afeta cerca de 1:50.000 pessoas em todas as etnias. A forma de transmissão mais comum é ligada ao X, devido a mutações no gene que codifica a cadeia  $\alpha 5$  do colágeno IV no cromossomo X, já tendo sido descritas cerca de 1200 mutações patogênicas neste gene. Nesta forma (80% dos casos), os homens são acometidos com a síndrome mais completa, precoce e grave. Pode também ser transmitida por herança autossômica, neste caso com mutações nos genes codificadores das cadeias  $\alpha 3$  e  $\alpha 4$ , na qual ambos os gêneros tem a possibilidade de manifestar a síndrome completa ou a Doença da Membrana Fina. O início das manifestações dá-se na primeira ou segunda década de vida. Na síndrome completa, as manifestações renais são hematúria macroscópica, proteinúria progressiva (geralmente subnefrótica) associada a evolução progressiva para DRC. Nas fases avançadas pode haver HAS. Além disso, há surdez neurosensorial e anormalidades oculares (distrofia da córnea, catarata, deslocamento do cristalino, anormalidades maculares). Histologicamente o rim pode ser normal ou apresentar lesões crônicas de glomeruloesclerose e fibrose intersticial. A IF é negativa. A MET (Figura 21.12 B) nos estágios avançados, mostra MBG de espessura variável de aspecto multilamelado na porção central (lâmina densa), contorno externo irregular e bocelado e apagamento dos pedicelos. Nas fases iniciais, pode haver apenas adelgaçamento da MBG (redução da sua espessura). Em homens, que em geral apresentam quadro clínico mais grave que as mulheres, a DRC instala-se entre 20 e 50 anos de idade, sendo responsável por cerca de 0,5% dos adultos e 1,7% das crianças com DRC. Com o objetivo de reduzir o ritmo de progressão para DRC usa-se IECA e BRA. A sobrevivência do enxerto após o transplante é excelente, mas em 3% dos pacientes que apresentavam ausência da cadeia  $\alpha 5$  na MBG podem surgir anticorpos anti-MBG no primeiro ano pós transplante.

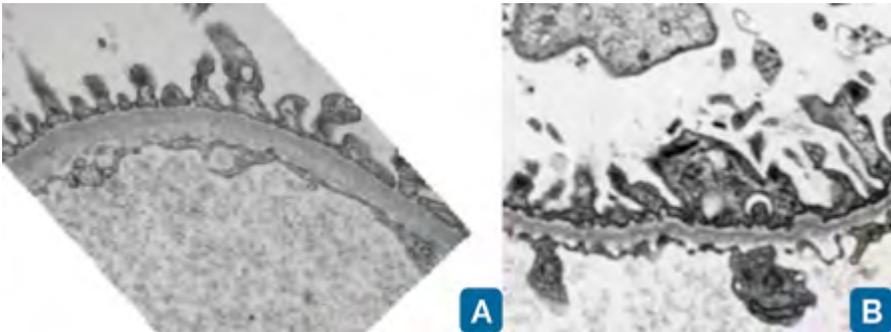


Figura 21.12: A) Alça capilar normal, trilaminada e de espessura habitual, para comparação (MET, 15000x). B) Síndrome de Alport com MBG de contorno externo bocelado e redução da espessura (MET, 15000x)

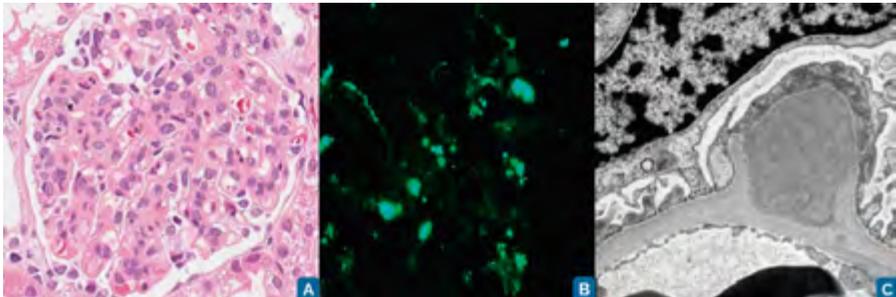
### 21.6.3.2 Glomerulopatias hereditárias com alterações na MBG- Doença da Membrana Fina

Doença hereditária familiar, devido a mutações nos genes das cadeias  $\alpha 3$  e  $\alpha 4$  do colágeno IV, de transmissão autossômica dominante. Acomete 1 a 2% da população geral e apresenta-se com hematúria macroscópica ou microscópica, intermitente ou contínua. DRC acomete <5% dos adultos. A ML é usualmente normal, a IF negativa e a MET mostra adelgaçamento difuso da MBG. Uma vez que o curso clínico é tipicamente não progressivo, usualmente não se recomenda tratamento.

### 21.6.4 Doenças de que cursam com síndrome nefrítica

#### 21.6.4.1 Glomerulonefrite pós estreptocócica (Glomerulonefrite difusa aguda - GNDA)

Glomerulonefrite mediada por IC circulantes relacionados a infecção estreptocócica, mais frequentemente de vias aéreas superiores. Infecções não estreptocócicas também causam glomerulonefrites similares, por isso o uso do termo Glomerulonefrite difusa aguda (GNDA) é mais genérico e engloba diferentes doenças. Acomete cerca de 0,3-2 casos por 100.000 pessoas por ano em adultos e 6-24 casos por 100.000 pessoas por ano em crianças. O quadro clínico clássico da criança apresenta-se com consumo de complemento pela via alternativa (queda de C3 sérico) pós-infecção estreptocócica. Histologicamente os glomérulos estão aumentados de volume por inflamação com hiper celularidade endocapilar difusa (Figura 21.13A). A IF (Figura 21.13B) mostra depósitos glomerulares granulares grosseiros de imunoglobulinas (IgG e IgM) e fração C3 do complemento em mesângio e alças capilares com padrão em “céu estrelado” ou em “guirlanda”. Em adultos com infecções estafilocócicas os depósitos geralmente apresentam dominância de IgA em relação à outras imunoglobulinas. A MET (Figura 21.13 C) mostra depósitos elétrondensos mesangiais e em alças capilares. A marca registrada da GNDA é a presença de grandes depósitos em região subepitelial (“humps”). Os diferenciais são doenças autoimunes como LES, doenças relacionadas a desregulação do sistema complemento como doença de depósitos densos e nefropatia por C3 e algumas lesões causadas por paraproteínas que podem gerar quadros glomerulares inflamatórios com achados morfológicos similares aos da GNDA. Em crianças a maioria dos casos não necessita de tratamento e a doença tem resolução espontânea. Em adultos o tratamento da infecção com antibióticos é necessário. Em casos de progressão de lesão renal o controle de proteinúria com IECA e BRA são recomendáveis. Não há consenso sobre uso de imunossupressão com corticosteroides. Em crianças o prognóstico **é bom** e em adultos uma grande proporção evolui para DRC.



**Figura 21.13:** A) GNDA com hiperplasmabilidade endocapilar (HE, 400x). B) IF com depósitos granulares grosseiros de IgG em mesângio e alças capilares com padrão em “céu estrelado” (IgG, 400x). C) Presença de grandes depósitos em região subepitelial, denominados “humps” (MET, 15000x).

#### 21.6.4.2 Nefropatia por C3 e doença por depósitos densos (DDD)

Doenças raras causadas por desregulação da via alternativa do complemento promovendo depósitos glomerulares da fração C3, que podem ser detectados na IF e MET. A via alternativa do complemento (a mais antiga via em termos evolutivos) está constantemente ativa devido a hidrólise espontânea do C3, o que permite a formação de C3 convertase e ativação da via comum do complemento. Isso explica a rápida resposta desta via contra agentes infecciosos como visto acima nos casos clássicos de GNDA em crianças. Para evitar dano tecidual, nosso organismo tem mecanismos de controle dessa ativação constante, como a presença do fator H, que atua como inibidor da formação e degradador da C3 convertase. Condições patológicas genéticas e adquiridas no controle desses mecanismos causam ativação constante da via alternativa do complemento e lesão renal. Representam cerca de 1% das biópsias renais. O entendimento e classificação dessas doenças é relativamente recente, o que impede a determinação exata de sua incidência. A idade média ao diagnóstico é de 30 anos, variando entre 7 e 70 anos. As manifestações clínicas são heterogêneas, geralmente com **síndrome nefrítica. Em 40% dos pacientes há consumo de C3 sérico. Vários testes genéticos e sorológicos podem ser realizados para pesquisar diversas alterações do sistema complemento.** A histologia mostra graus variados de inflamação glomerular. Há hiperplasmabilidade mesangial e endocapilar às custas de células inflamatórias em quadros mais agudos lembrando a GNDA ou quadros inflamatórios associados a lesão crônica endotelial com imagens em duplo contorno de membrana basal e um padrão morfológico de glomerulonefrite membranoproliferativa. A IF mostra depósitos granulares de C3 em mesângio e alças capilares. A MET mostra depósitos elétrondensos em mesângio e alças capilares. As lesões são heterogêneas com depósitos menos densos nos casos de nefropatia por C3 lembrando lesões mediadas por IC ou grandes depósitos densos osmiofílicos intramembranosos nos casos de DDD. Os diagnósticos diferenciais são glomerulonefrites relacionadas a infecções e outras entidades causadoras de glomerulonefrites membranoproliferativas. **Não há tratamento específico e o prognóstico é variável, alguns casos progridem para insuficiência renal crônica e outros mantem função renal preservada.**

#### 21.6.4.2 Glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP)

Trata-se muito mais de um padrão de lesão glomerular do que uma doença e decorre de dano e reparo de longa duração. Lesões produzidas por IC em região subendotelial como as glomerulonefrites secundárias a infecções (HIV, hepatites B e C e esquistossomose) ou mesmo a nefrite lúpica, podem causar esse padrão de lesão, bem como doenças da via alternativa do complemento (nefropatia por C3 e DDD, discutidas acima), MAT em sua forma crônica e algumas lesões mediadas por paraproteínas (glomerulonefrites por imunoglobulinas monoclonais).

### 21.6.5 Doenças que cursam com glomerulonefrite rapidamente progressiva

#### 21.6.5.1 Glomerulonefrite crescêntica

Nomenclatura morfológica que significa que há crescentes difusas, ou seja, em mais de 50% dos glomerúlos, sendo a nomenclatura clínica, Glomerulonefrite rapidamente pro-

gressiva (Figura 21.14). Não é uma doença específica, mas a manifestação histológica de lesão glomerular grave de várias etiologias. São classificadas segundo suas etiologias e o padrão imunopatológico (IF) em:

Tipo I (doença anti-membrana basal glomerular ou Síndrome de Goodpasture) – Resultado da formação de autoanticorpos contra a cadeia  $\alpha 3$  do colágeno IV da MBG. Tal anticorpo pode ter reação cruzada contra membrana basal alveolar e resultar na síndrome de Goodpasture em cerca da metade dos casos, com hemoptise. Na IF há padrão linear nas alças capilares com positividade para IgG e C3.

Tipo II (mediada por IC) - glomerulonefrite mediada por IC em que as lesões glomerulares sejam graves o suficiente para gerarem crescentes difusas (NL, NlgA, GN membranoproliferativa, GNDA, entre outras). Na IF há padrão granular de depósitos de IC, variável de acordo com a doença. Na MET, visualizam-se os depósitos eletrondensos.

Tipo III (pauci-imune) – IF negativa ou com poucos depósitos inespecíficos. Em 90% dos casos associa-se a vasculites com anticorpos anti-citoplasma de neutrófilo (ANCA) positivos no plasma. A histologia não há lesões de hiperplasticidade endocapilar e na MET em geral não se visualiza depósitos.

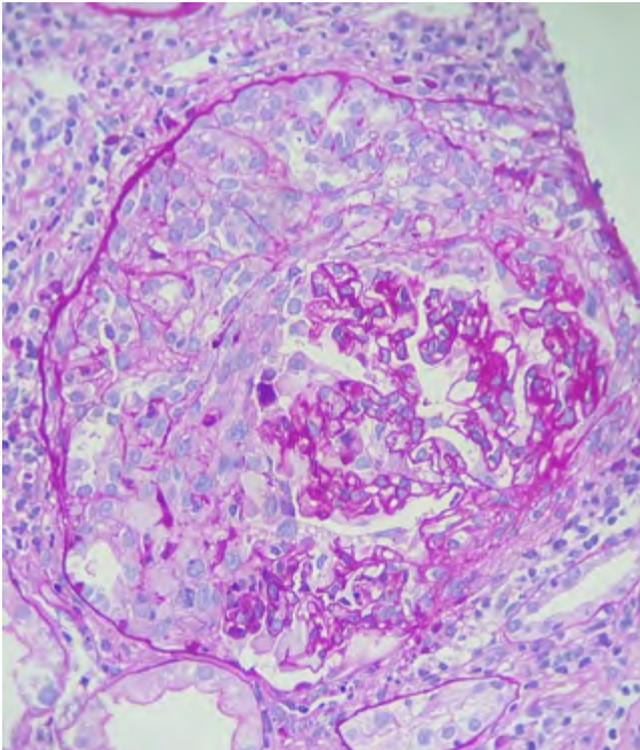


Figura 21.14: Aspecto de crescentes celulares compostas por proliferação de células em localização extracapilar que comprimem o tufo capilar glomerular (PAS, 400x).

Correspondem a <10% das biópsias com glomerulonefrite. O tipo II é mais comum em jovens e a tipo III em idosos. Por ocuparem grande parte do espaço urinário, as crescentes causam compressão do tufo capilar glomerular e ocluem a saída para o túbulo contorcido proximal, o que justifica a manifestação clínica característica de insuficiência renal grave e com evolução rápida (elevação de uréia e creatinina), associada a oligoanúria e HAS. Macro ou microhematúria é muito frequente e a proteinúria é variável, raramente atingindo níveis nefróticos. Quanto mais precoce e agressivo a introdução do tratamento melhores as chances de impedir a evolução para DRC. Por isso, o diagnóstico e a conduta devem ser feitos o mais rápido possível. Pode-se usar plasmáfereze para remover anticorpos circulantes, esteroides e medicamentos imunossupressores como ciclofosfamida. O prognóstico é reservado, com frequente evolução para perda total da função renal.

## 21.7 Doenças do compartimento túbulo-intersticial

### 21.7.1 Nefrite túbulo-intersticial (NTI)

Pode representar uma variedade muito grande de doenças e somente uma investigação clínica extensa e completa poderá definir o processo patológico envolvido na gênese da inflamação. As múltiplas condições que podem estar relacionadas a NTI são: (1) hipersensibilidade à drogas (sulfonamidas, beta-lactâmicos e demais antibióticos, agentes antivirais, diuréticos, cimetidina e bloqueadores H2); (2) estados toxêmicos ou sépticos (nefrite de Councilman); (3) relacionadas a processos infecciosos com presença direta do agente patogênico envolvido no processo; (4) doenças auto-imunes (LES e síndrome de Sjogren); (5) doença relacionada ao IgG4; (6) síndrome da NTI com uveíte; (7) doenças metabólicas (gota e condições hiperoxalúricas); (8) processos tóxicos (lítio, chumbo ou metais pesados); (9) doenças relacionadas à paraproteínas; (10) miscelâneas (sarcoïdose, nefrite dos Balcans, nefrite intersticial idiopática).

### 21.7.2 Nefrite intersticial aguda (NIA) causada por drogas

A NIA por drogas é uma das causas mais comuns de NTI. Considerada uma reação de hipersensibilidade à medicamentos. As manifestações clínicas geralmente ocorrem 1 a 2 semanas após a exposição à droga, podendo ser mais precoce em casos de reexposição. Corresponde a cerca de 15-27% das biópsias realizadas em condições de lesão renal aguda. As manifestações clínicas e alterações laboratoriais são as encontradas na IRA com elevação de ureia e creatinina, proteinúria, hematúria e detecção de eosinófilos na urina. A histologia mostra infiltrado inflamatório intersticial composto por linfócitos, eosinófilos, plasmócitos e macrófagos, podendo ser acompanhado de edema e tubulites. A IF é negativa. O tratamento consiste em descontinuação das drogas nefrotóxicas e uso de corticoides em alguns casos de evolução mais aguda

### 21.7.3 Sarcoïdose

Doença granulomatosa multicêntrica (acomete múltiplos órgãos) caracterizada por processo inflamatório granulomatoso epitelióide não caseoso. A doença tem causa desconhecida, acomete adultos jovens e as manifestações mais comuns são de linfonodomegalia, lesões cutâneas, infiltrados pulmonares e lesões oculares. O acometimento renal acontece em cerca de 20% dos pacientes com sarcoïdose sistêmica e manifesta-se com NTI

com granulomas epitelioides desnudos (pouco infiltrado inflamatório linfocitário em seu interior) ou mais raramente com acometimento glomerular em associação com depósitos de IC na forma de NIgA e GM. Há relação de sarcoidose com aumento de produção de calcitriol de modo que os pacientes podem apresentar hipercalcúria e formação de nefrocalcinose e cálculos renais. É fundamental a pesquisa de agentes infecciosos através de colorações especiais quando o patologista identifica granulomas na biópsia para descartar a presença de fungos e bacilos álcool ácidos resistentes (BAAR).

#### 21.7.4 Lesão tubular aguda (LTA)/ Necrose tubular aguda (NTA)

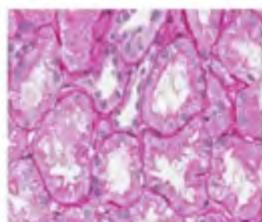
A lesão tubular aguda é uma das causas de injúria renal aguda intrínseca. Resulta tanto de lesão isquêmica (distúrbios hemodinâmicos) ou tóxica no rim, com acometimento tubular.

- **LTA isquêmica:** É o tipo mais comum de lesão tubular aguda, por ser causada por complicações cirúrgicas, trauma, queimaduras extensas, pancreatite, sepse, complicações obstétricas, entre outras.
- **LTA nefrotóxica:** Pode ser causada por altas concentrações urinárias de *hemoglobina* (situações de hemólise aguda como reação transfusional e malária); de *mioglobina* (rabdomiólise devido a trauma, infecções virais, uso de cocaína); de *cadeias leves* gerando depósitos cristaloides, como será discutido adiante; *metais pesados* (mercúrio, arsênico, chumbo); *inseticidas*; *solventes orgânicos*; *medicamentos* (antibióticos, antineoplásicos, antivirais, agentes imunomoduladores, contraste radiológico, medicações fitoterápicas).

Se apresenta com IRA oligúrica ou poliúrica. Nos exames laboratoriais há aumento da uréia, creatinina e do potássio. A excreção urinária de sódio está bastante aumentada devido a redução da capacidade reabsortiva dos túbulos. Pode haver proteinúria discreta e não seletiva e geralmente não há hematúria.

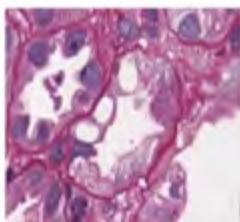
O curso clínico é caracterizado por fases iniciação, manutenção e reparação. A causa mais comum de iniciação é a hipovolemia e/ou hipotensão. Na manutenção, há frequentemente resposta inflamatória associada. A reparação pode não ocorrer de forma completa em até 25% dos pacientes. O tempo entre a iniciação e a reparação pode variar de semanas a meses a depender da condição clínica do paciente, fatores relacionados à gravidade da lesão e à terapia instituída. Ao exame macroscópico os rins se mostram aumentados de volume, pálidos, com congestão da medula e diferenciação córtico-medular evidente. É conhecido como “rim do choque”.

No tipo isquêmico, a histologia mostra atenuação ou perda da borda em escova e em alguns casos vacuolização e edema citoplasmático com evolução para necrose e no tipo tóxico, necrose extensa com áreas de membrana basal desnuda e lúmen tubular com debris celulares (Figura 21.15). A LTA é um fator que aumenta a mortalidade, mas a maioria dos pacientes recupera função renal e não apresenta risco adicional de evolução para DRC.



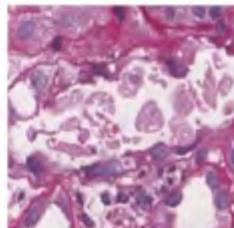
### ALTERAÇÃO FUNCIONAL

(Disfunção renal)



### ALTERAÇÃO DEGENERATIVA

(Disfunção renal)



### MORTE CELULAR

(Necrose)  
(Disfunção renal)

## Estimulo Lesivo

(tempo)

Figura 21.15: Progressão temporal da lesão tubular aguda. A alteração inicial é apenas funcional e precede as alterações morfológicas: atenuação/ perda da borda em escova e em alguns casos vacuolização e edema citoplasmático. Pode evoluir para focos de necrose com células epiteliais descamadas na luz do túbulo, deixando áreas de membrana basal tubular desnuda.

### 21.7.5 Nefrocalcinose

Deposição de cálcio generalizada no parênquima renal, devido a hipercalcemia causada por hiperparatireoidismo primário ou secundário; fatores genéticos; drogas; hipervitaminose A ou E; sarcoidose e neoplasias, especialmente tumores osteolíticos primários ou metastáticos e aqueles que secretam proteína semelhante ao receptor do hormônio da paratireoide (PTHrP): câncer de mama, carcinoma espinocelular, carcinoma de células renais, de bexiga, de próstata, de pulmão, de pâncreas, feocromocitoma e linfomas.

A histologia mostra precipitação de cristais de cálcio na forma de oxalato e/ou fosfato em qualquer segmento do néfron (Figura 21.16 A e B). Os cristais de oxalato de cálcio possuem birrefringência à luz polarizada (Figura 21.16 C e D).

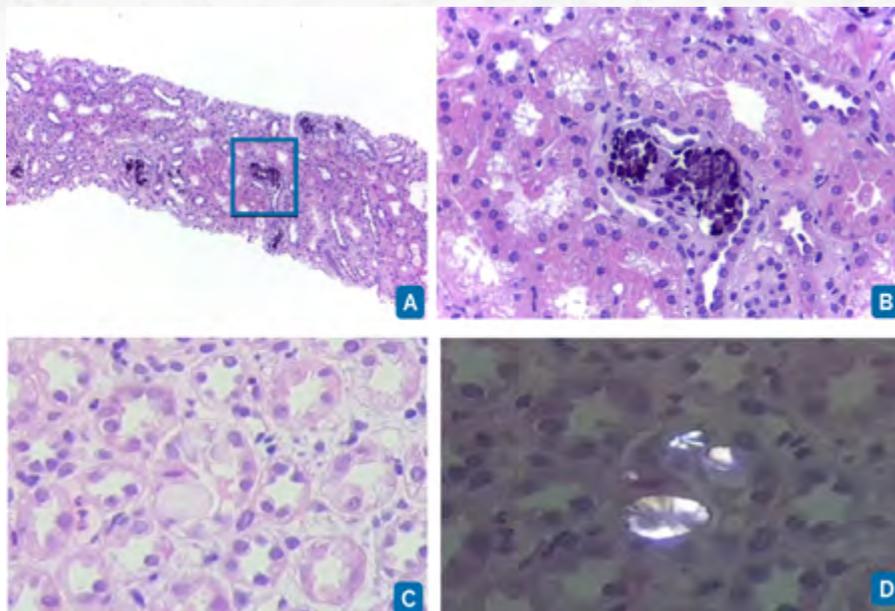


Figura 21.16: Aspectos microscópicos da nefrocalcinose. A – Cristais intratubulares basofílicos e quebradiços (HE, 100x). B- Detalhe da figura A (HE, 400x). C- Cristal de oxalato de cálcio intratubular (HE, 400x); D – Cristal de oxalato de cálcio intratubular visualizado com luz polarizada (HE,400x).

## 21.8 Doenças do compartimento vascular

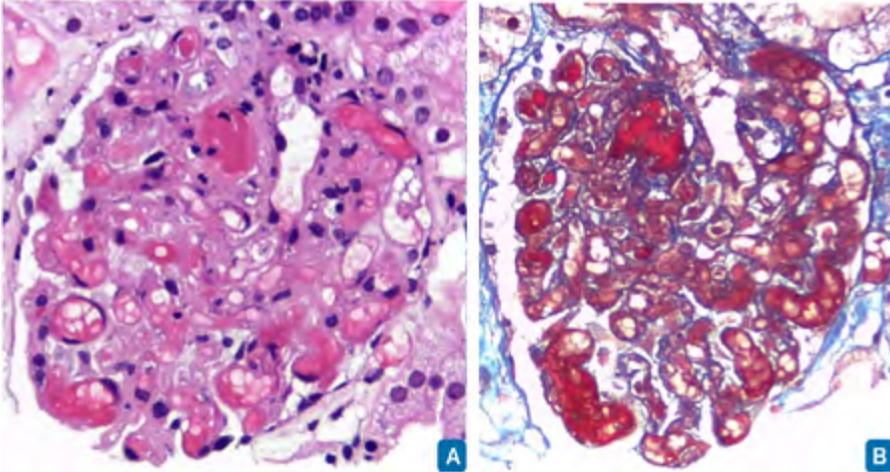
### 21.8.1 Doenças trombóticas

#### 21.8.1.1 Microangiopatia trombótica (MAT)

Grupo de doenças com diferentes etiologias e expressões clínicas que compartilham o mesmo alvo de lesão: o endotélio vascular e as plaquetas. A lesão endotelial é seguida de agregação plaquetária e formação de trombos intraluminas na microcirculação. O consumo de plaquetas durante esse processo gera o primeiro achado clínico, trombocitopenia (diminuição de plaquetas no sangue periférico). Outro achado clínico é a presença de hemólise pela lesão mecânica de hemácias em microcirculação (cl clinicamente evidenciadas por queda de hemoglobina sérica, consumo de haptoglobina e aumento de desidrogenase láctica). O último achado clínico que completa a tríade clássica da MAT é a disfunção renal (aumento de creatinina e ureia séricas).

Síndrome hemolítica urêmica (SHU), Síndrome HELLP (hemólise, aumento de enzimas hepáticas e plaquetopenia), pré-eclâmpsia e Púrpura Trombocitopênica Trombótica (PTT) são exemplos de entidades que se apresentam como MAT. A biópsia renal demonstra trombos intracapilares, mesangiólise nas lesões agudas e duplicações de membrana basal nas lesões crônicas. O compartimento túbulo-intersticial pode apresentar lesões isquê-

micas como na NTA, edema intersticial ou áreas de infarto cortical. Os vasos apresentam trombos luminais com edema mucóide da íntima e hemácias fragmentadas de permeio. Quando as lesões vasculares estão presentes, pode haver retração isquêmica de alças capilares glomerulares (Figura 21.17).



**Figura 21.17:** Microangiopatia trombótica. A) Alças capilares dilatadas devido a microaneurismas decorrentes de mesangiolise. No interior dos capilares há trombos de fibrina e congestão (HE, 400x). B) Mesmo glomérulo na coloração de Tricrômico de Masson (TM, 400x).

### 21.8.2 Doenças vasculíticas

As vasculites que acometem o rim podem ser estudadas através da classificação do consenso de Chapel Hill, que as dividem de acordo com o calibre do vaso afetado (grandes, médios e pequenos). As lesões de pequenos vasos relacionadas a IC, anticorpo anti-GBM e

relacionadas ao ANCA já foram discutidas em entidades isoladas acima. É importante saber que apesar de raras, as vasculites de médios e grandes vasos podem acometer o rim. Dentre elas a mais importante é a Poliarterite nodosa: doença sistêmica idiopática, em cerca de 36% dos casos associada à infecção por HBV, com frequência de acometimento renal de 60-70%. As lesões inflamatórias acometem artérias interlobares e arqueadas, histologicamente representadas por inflamação transmural arterial com necrose fibrinoide e variados graus de repercussões isquêmicas distais no córtex renal. As vasculites de grandes vasos como Arterite de Takayasu e Doença de Kawasaki são mais raras e costumam acometer as artérias renais ou artéria aorta abdominal no óstio das artérias renais.

### 21.8.3 Hipertensão Arterial

**Nefroesclerose vascular devido hipertensão arterial sistêmica (HAS)** - Considera-se HAS níveis sistólicos acima de 140 mmHg e níveis diastólicos acima de 90 mm Hg. Na maioria dos casos não se conhece a causa da hipertensão, sendo denominada primária ou essencial. Em 10% dos casos, a HAS possui fator etiológico definido, sendo chamada secundária, por exemplo, a estenose da artéria renal ou feocromocitoma. Cerca de 30% da população adulta é hipertensa e a prevalência tem aumentado, sobretudo com o aumento da

síndrome metabólica. Cerca de 80% dos pacientes com HAS essencial possuem lesões arteriulares renais, sendo essa a segunda causa mais comum de DRC terminal. A hipertensão arterial tem como órgãos-alvo coração (hipertrofia concêntrica, aterosclerose, maior risco de infarto), cérebro (hemorragias e demência vascular), artérias periféricas (aneurismas), olhos (espessamento arteriolar da retina, hemorragia, exsudato e papiledema) e rins (microalbuminúria e/ou queda da taxa de filtração glomerular). Macroscopicamente os rins são reduzidos de volume e têm superfície externa finamente granular (Figura 21.18 A).

Histologicamente a lesão vascular renal acomete pequenas artérias e arteríolas, com espessamento da parede e redução do diâmetro do lúmen. Em artérias, a lesão denomina-se espessamento fibroelástico intimal (Figura 21.18 C) com acúmulo de fibras colágenas e elásticas na íntima. Nas arteríolas aferentes, há lesão endotelial discreta com aprisionamento de proteínas séricas no interior da camada íntima, em lesão denominada arterioloesclerose hialina ou hialinose arteriolar (Figura 21.18 C) vista como material eosinofílico não granular (hialino). Há repercussões glomerulares caracterizadas por alterações isquêmicas com MBG rugosa e evolução para glomeruloesclerose (Figura 21.18 C).

No compartimento túbulo-intersticial as repercussões são FI/AT. São essas áreas com lesões crônicas (cicatrizes) que se apresentam macroscopicamente como áreas deprimidas, conferindo aspecto granular à superfície do órgão (Figura 21.18B).

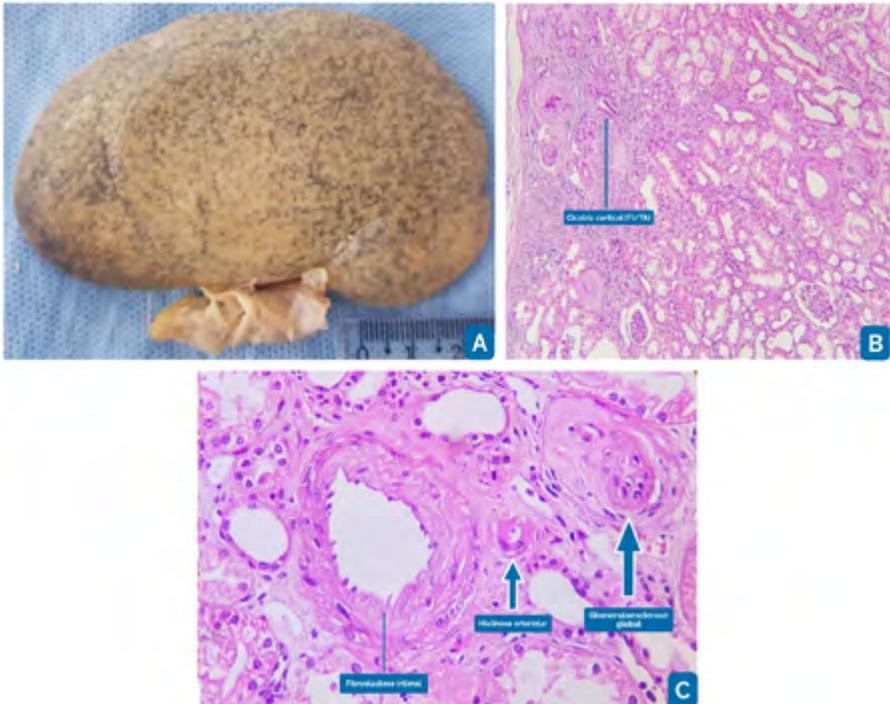
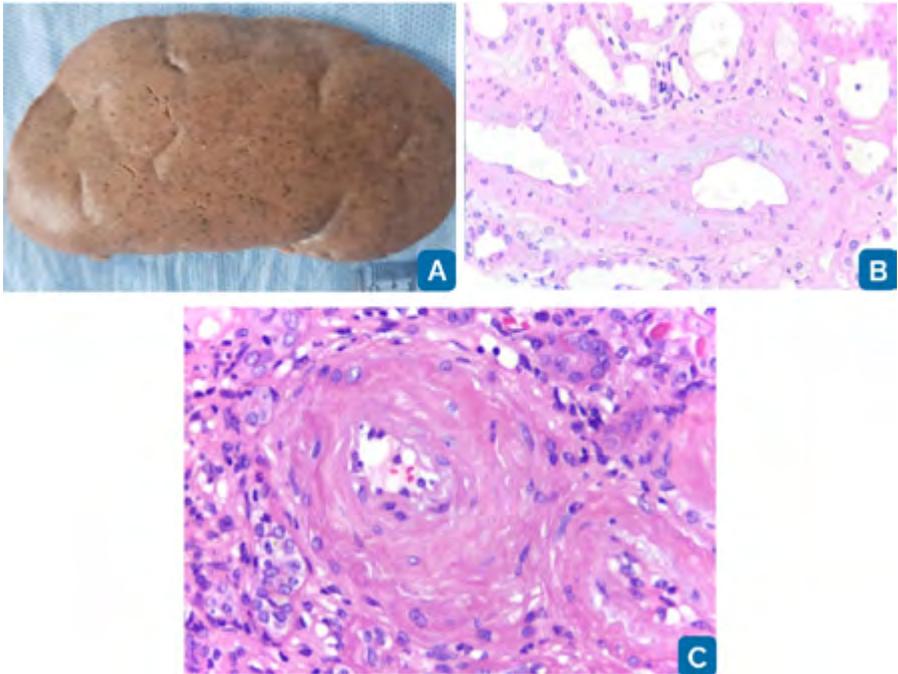


Figura 21.18: Lesões renais devido a hipertensão arterial sistêmica. A) Aspecto macroscópico do rim. B) Cicatriz cortical -corresponde às áreas deprimidas vistas na macroscopia (HE, 100x). C) Lesões vasculares da HAS (HE, 400x).

**Hipertensão arterial acelerada - Nefroesclerose maligna:** Hipertensão em níveis elevados e de início súbito, associada a lesões de órgãos alvo como papiledema, encefalopatia e insuficiência renal. Representa até 5% dos casos de hipertensão. Na maioria das vezes ocorre em pacientes com hipertensão crônica prévia (primária ou secundária), mas pode ocorrer *de novo*, em indivíduos previamente normotensos. Macroscopicamente existem múltiplas hemorragias petequiais (puntiformes) em toda a superfície externa do órgão (Figura 21.19 A). A histologia mostra espessamento da íntima de artérias às custas de material mucoide/ mixóide (Figura 21.19 B) e migração de células musculares lisas da camada média para a íntima, com importante redução do lúmen.

Em arteríolas, há lesão endotelial grave com necrose fibrinóide, que pode se estender até os capilares glomerulares. Em artérias interlobulares e arteríolas pode haver também fibrose concêntrica da íntima, caracterizando arteriolesclerose hiperplásica (Figura 21.19C), que possui aspecto de “casca de cebola”. Em qualquer desses vasos pode haver hemácias íntegras ou fragmentadas aprisionadas na camada íntima e também trombose, caracterizando um dos quadros clínicos que se manifestam morfológicamente como MAT. Nos glomérulos pode haver mesangiólise e nos túbulos LTA, além de pequenas áreas de infarto renal. Com a manutenção do quadro surgirão lesões crônicas secundárias a isquemia em glomérulos e túbulo-interstício. Se não tratada a mortalidade é elevada.



**Figura 21.19:** Lesões renais da hipertensão arterial acelerada. A) Aspecto macroscópico do rim. B) Artérias interlobulares com espessamento da íntima às custas de material mucoide/ mixóide (HE, 400x) C) Artérias interlobulares com espessamento fibroso intimal concêntrico (HE, 400x).

**Hipertensão renovascular/ estenose de artéria renal:** A causa mais comum de estenose de artéria renal é a aterosclerose (90% dos casos) e os demais são displasia fibromuscular, aneurismas de artéria renal, arterites, compressão extrínseca, dentre outras.

A obstrução de mais de 70% do lúmen arterial gera isquemia renal, que ativa o aparato justaglomerular e o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), promovendo hipertensão. Assim, o rim ipsilateral à estenose apresentará alterações morfológicas devido a isquemia já que tem restrição ao fluxo sanguíneo e o rim contralateral, com fluxo normal, sofrerá os efeitos da hipertensão. O diagnóstico é feito geralmente por exames de imagem não invasivos como angioressonância, angiotomografia e ultrassonografia.

O rim isquêmico apresenta-se reduzido de tamanho, com superfície externa lisa. A principal alteração é atrofia tubular.

#### 21.8.4 Outras lesões isquêmicas

**Doença renal ateroembólica:** Êmbolos de colesterol, derivados de rupturas de placas ateroscleróticas, que irão impactar em artérias de diferentes calibres, a depender do diâmetro do êmbolo. Homens idosos são o principal grupo acometido. Podem surgir espontaneamente, mas o mais frequente é ocorrerem após procedimentos invasivos endovasculares. Êmbolos de colesterol podem ser vistos em vários órgãos, sendo o rim o mais frequentemente acometido.

Os que acometem o rim são normalmente derivados de placas ateroscleróticas da aorta abdominal. No rim se observam **êmbolos compostos por cristais em formato de fenda alongada, compatíveis com colesterol**. Inicialmente há infiltrado inflamatório misto em torno do êmbolo, com células gigantes multinucleadas. Após 24 horas pode haver trombose e gradativamente fibrose e proliferação endotelial. O êmbolo pode permanecer reconhecível no vaso por até 9 meses. Se a obstrução for completa, o parênquima renal distal apresentará infarto e se for incompleta, evidências de atrofia por isquemia.

**Infarto renal:** A obstrução completa do fluxo sanguíneo arterial por êmbolos, trombos, ou danos à parede vascular como acontece nas vasculites e hipertensão acelerada promovem o infarto renal cujo tamanho depende do calibre do vaso ocluído. Geralmente acomete o córtex renal e macroscopicamente, a área tem formato piramidal com a base voltada para a superfície externa e o ápice para a artéria ocluída. Na fase inicial, a área isquêmica é avermelhada e gradualmente torna-se acinzentada e brancacenta.

Contornando a área isquêmica, no limite com a área preservada, há o halo hiperêmico-hemorrágico-inflamatório. À medida que o tecido necrótico é removido, a área torna-se fibrótica e deprimida (Figura 21.20 A e B). Microscopicamente, há necrose por coagulação (Figura 21.20 C), seguida de reabsorção do tecido necrótico e ao final do processo, há a substituição por cicatriz fibrótica.

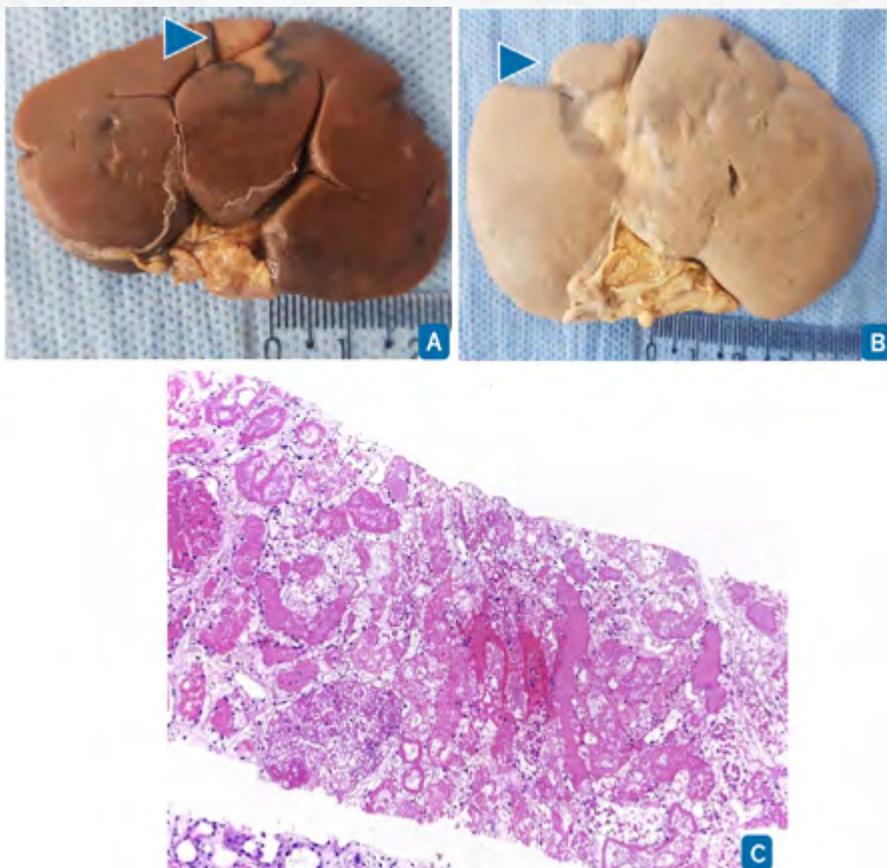


Figura 21.20: Infarto renal. A) Aspecto macroscópico de infarto agudo. B) Aspecto macroscópico de infarto cicatrizado. C) Microscopia do infarto branco renal com área de necrose por coagulação. (HE, 400x)

**Necrose cortical:** Evento relacionado a alterações na circulação, vasoespasmo, coagulação intravascular disseminada, causas obstétricas que resultam em coagulopatias, sepse, trauma, envenenamentos, malária e transplante renal. Corresponde a cerca de 2% dos casos de injúria renal aguda nos países ocidentais. Em geral, o acometimento é bilateral e difuso. Apresenta-se com insuficiência renal aguda (anúria ou oligúria) e hematuria. Os rins são aumentados de volume, com cortical mais pálida e amarelada do que o tecido adjacente normal (Figura 21.21). Se a lesão for focal, pode assemelhar-se ao infarto, mas não possui o formato piramidal característico. Pode haver necrose coagulativa de todas as estruturas corticais exceto a porção mais próxima à cápsula renal e a porção justamedular. Na periferia, pode-se encontrar trombose de glomérulos e vasos. A lesão é irreversível e a maioria dos casos progride para DRC.



Figura 21.21: Aspecto macroscópico da necrose cortical, com cortical mais pálida e amarelada do que o tecido adjacente normal.

**Necrose de papilas:** A patogênese ainda é discutível, no entanto há lesão vascular em vasos retos da medula, que gera isquemia. Os mecanismos podem ser obstrução vascular, espasmo por redução de prostaglandinas ou lesão endotelial. As etiologias envolvidas são pielonefrite, uropatia obstrutiva, diabetes melitus, uso prolongado de anti-inflamatórios e analgésicos, anemia falciforme, entre outras, sendo que 30% dos casos ocorrem no contexto de diabetes melitus, que predispõe às infecções urinárias, sendo tais infecções o fator de risco mais comum. Na fase inicial é assintomática e com a evolução há evidências de infecção como noctúria; disúria; piúria; hematúria geralmente microscópica; cólica renal; dor lombar e achado de tecido solto na urina, derivado das papilas renais. Há redução da função renal com aumento das escórias nitrogenadas. Pode ser uni ou bilateral. Há necrose de algumas papilas, com extensão para outras porções da medula, sendo a área necrótica pálida, bem delimitada e de formato irregular. Se tiver havido descolamento de papilas para a urina, a respectiva área fica cruenta. O prognóstico depende da causa, podendo ser controlado sem maiores consequências ou eventualmente gera DRC ou morte.

## 21.9 Lesões relacionadas a matriz extracelular

### 21.9.1 Nefropatia diabética (ND)

É o termo que descreve o acometimento dos múltiplos compartimentos renais pela doença sistêmica diabetes mellitus (DM) tipo I e tipo II. As alterações hemodinâmicas, hor-

monais, de fatores de crescimento, citocinas e a produção de Advanced glycation end products ou produtos finais de glicação avançada (AGES) têm sido relacionados à patogênese da ND, sendo a DM considerada uma doença inflamatória.

Os AGES são moléculas capazes de modificar a estrutura de proteínas, por meio da reação não enzimática de aminoácidos com açúcares reduzidos, fazendo com que as proteínas percam sua função fisiológica. Há receptores para AGES (RAGES) no mesângio (quando ativados aumentam produção de colágeno IV, laminina e fibronectina), nas membranas basais, no endotélio e nos podócitos. Cerca de 30 a 40% dos pacientes com DM desenvolvem ND e 2/3 deles evoluem para DRC. É a principal causa de DRC no mundo e aumenta a morbidade e a mortalidade dos pacientes com DM.

Nas fases iniciais há microalbuminúria (30-300mg/dia) que evolui para proteinúria não nefrótica, síndrome nefrótica e, nos estágios avançados, DRC. Essa evolução acompanha a queda progressiva na TFG e a perda de néfrons. Hipertensão arterial e lesões em outros órgãos (retinopatia, neuropatia, cardiopatia) também aumentam sua frequência com o tempo de doença. Na fase inicial os rins estão aumentados de volume pela hiperfiltração e hipertrofia. Microscopicamente as lesões são indistinguíveis entre os pacientes com DM tipo I e II e caracterizadas pelo aumento de MEC. Após 2 a 8 anos de DM ocorre hipertrofia glomerular e espessamento da MBG bem como das demais membranas basais do rim (túbulos, CB, capilares) e de outros órgãos como a retina, caracterizando a microangiopatia diabética. Esse espessamento é identificado apenas na MET (Figura 21.22A). Com o passar dos anos, vai ocorrendo aumento de matriz mesangial que posteriormente pode formar nódulos pauci-celulares, na lesão denominada glomeruloesclerose nodular ou nódulos de Kimmelstiel-Wilson (Figura 21.22 B), muito sugestiva de ND. No entorno desses nódulos, há alças capilares abertas.

Nesta fase, já há depósitos hialinos, devido a retenção de proteínas plasmáticas, em (1) arteríolas caracterizando arteriolesclerose hialina que ocorre tanto na arteríola aferente quanto na eferente (Figuras 21-22 C e D); (2) na CB (gota capsular), sendo lesão rara e específica da ND no entanto não patognomônica; (3) na periferia do tufo glomerular (capuz de fibrina ou capuz hialino). Nas fases avançadas da ND há glomeruloesclerose global em >50% dos glomérulos. A evolução das lesões glomerulares é acompanhada por progressiva FI/AT e lesões crônicas em vasos. A IF mostra aprisionamento inespecífico de IgM e C3 em áreas de esclerose e marcação linear fraca para IgG nas membranas basais espessadas, acompanhada de kappa e lambda (Figura 21.22 E). A MET inicialmente evidencia espessamento difuso das membranas basais (Figura 21.22 A).

Pode haver apagamento dos pedicelos, expansão mesangial, sendo útil também para diagnóstico de outras doenças sobrepostas. Quanto ao prognóstico, 52% dos pacientes com DM tipo I e macroalbuminúria, desenvolvem DRC em 15 anos, comparados com 11% naqueles com DM tipo II. No entanto, uma vez que a DM tipo II é mais prevalente, 80% daqueles com DRC devido a DM possuem o tipo II.

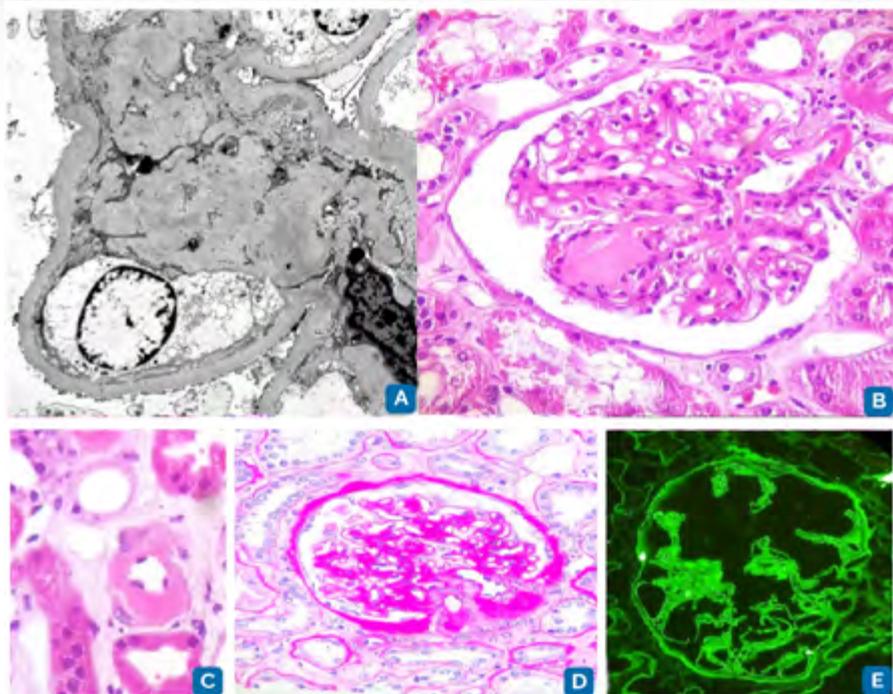


Figura 21.22: Nefropatia diabética. A) Espessamento da MBG e aumento de matriz mesangial (MET, 8000x). B) Glomerulosclerose nodular / nódulos de Kimmelstiel-Wilson (PAS, 400x). C) Hialinose arteriolar (PAS, 400x). D) Hialinose arteriolar em arteriola aferente e eferente (PAS, 400x). E) IF com depósito linear fraco de IgG nas membranas basais espessadas, tanto no glomérulo quanto nos túbulos (IgG, 400x).

**Amiloidose:** Depósito extracelular de proteínas insolúveis e com conformação errônea, tendo formato físico de dobradura beta. Existem várias proteínas que podem adquirir conformação anômala e dar origem às proteínas amiloides e o que as identifica é a positividade na coloração vermelho Congo (VC) com birrefringência à luz polarizada, na cor verde maçã. A nomenclatura dos tipos de amiloidose (Tabela 21.3) é dada pela proteína fibrilar de origem: o prefixo A significa amilóide e o sufixo corresponde à abreviatura do tipo de proteína (A= amilóide e L= cadeia leve). Além do componente fibrilar proteico, nos depósitos amiloides há também estruturas não fibrilares como glicosaminoglicanos e a glicoproteína chamada componente P. Na atualidade já foram descritos pelo menos 30 tipos de proteínas precursoras amiloidogênicas. Essas proteínas podem ser (1) anormais, como na amiloidose por cadeias leve das imunoglobulinas (AL) devido a discrasias de plasmócitos ou amiloidose por proteínas com mutações hereditárias, como na amiloidose por fibrinogênio (AFib) ou (2) podem ocorrer por excesso prolongado de uma proteína normal, como na amiloidose por proteína A do soro em inflamações crônicas (AA). Alguns depósitos comprometem vários tecidos, o que corresponde a amiloidose sistêmica enquanto outros são localizados. Já foi descrita amiloidose em quase todos os órgãos, sendo que amiloidose sistêmica é mais comum que a localizada e a presença de amiloidose renal está

associada a amiloidose sistêmica. Os depósitos são tóxicos aos tecidos e à medida que se acumulam, geram falência dos respectivos órgãos. Em todo o mundo, o subtipo mais comum é o AL, seguido do AA, com incidência crescente dos subtipos familiares. Os comprometimentos cardíaco e neurológico dominam o quadro clínico. Além disso, na ectoscopia de 1/3 dos casos há macroglossia associada a púrpura periorbital, que são praticamente patognomônicos de amiloidose AL. Quanto ao acometimento renal, manifesta-se com SN e perda progressiva da função renal, podendo ter hematúria associada.

**Tabela 21.3: Alguns tipos de amiloidose.**

Alguns tipos de amiloide	Proteína precursora
AL	Cadeia leve das imunoglobulinas
AA	Proteína A do soro
A $\beta$ 2M	$\beta$ 2 microglobulina
ATTR	Transtiretina
AFib	Fibrinogênio
AApoAI, II e IV	Apolipoproteína AI, AII e AIV
ALys	Lisozima
AGel	Gelsolina
ACys	Cistatina C
ALect 2	Fator quimiotático de leucócitos 2
AANF	Fator natriurético atrial

Macroscopicamente, os rins são aumentados de volume com superfície de corte pálida. Tardiamente, devido à predominância de atrofia, podem estar reduzidos de volume. O aspecto microscópico é comum a todos os tipos de amilóide, sendo material amorfo e eosinofílico no HE (Figura 21.23 A), que não se cora pela prata. À coloração de VC, os depósitos adquirem coloração alaranjada/ salmão (Figura 21.23 B). No entanto a confirmação do diagnóstico é dada apenas após a análise da lâmina corada pelo VC sob a luz polarizada, na qual o material possui brilho verde (Figura 21.23 C).

Os depósitos podem ser encontrados em qualquer compartimento renal sendo que alguns tipos de amilóide tem preferência por alguns compartimentos. Em geral, os depósitos não deflagram resposta inflamatória significativa. A IF pode ajudar diagnosticar alguns casos de AL, a imuno-histoquímica casos de AA e os tipos mais raros de amiloidose geralmente requerem técnicas diagnósticas mais avançadas como a microdissecção a laser do material amiloidose com posterior estudo por espectrometria de massa. A MET, exibe fibrilas rígidas, não ramificadas, dispostas aleatoriamente, com diâmetro entre 7,5 a 10 nm (Figura 21.23 D), independente do subtipo de amilóide.

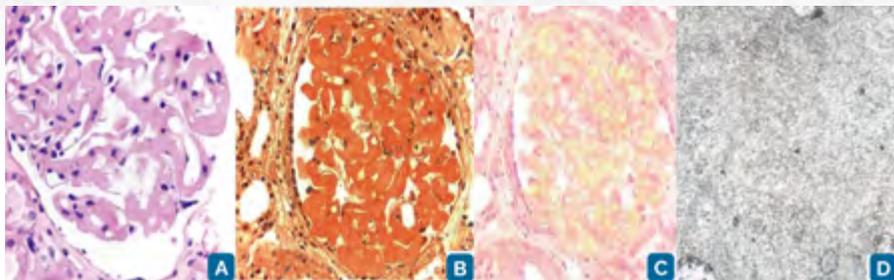


Figura 21.23: Amiloidose. A) Material amorfo eosinofílico no glomérulo (PAS, 400x). B) Coloração vermelho congo (VC, 400x). C) Vermelho congo sob a luz polarizada (VC, 400x). D- Fibrilas não ramificadas (MET, 30.000x).

O prognóstico depende do tipo de amilóide e da extensão do acometimento dos órgãos. Os casos de AL são os que tem pior prognóstico, se não tratados, a sobrevida média é de 10 a 14 meses após o diagnóstico, sendo o acometimento cardíaco o maior responsável pela mortalidade.

## 21.10 Doenças relacionadas a paraproteínas

**Nefropatia por cilindros de cadeia leve:** Entidade também conhecida como “rim do mieloma”, deve-se ao acúmulo de cadeias leves monoclonais dentro de túbulos renais precipitadas por condições como desidratação, hipercalcemia e uso de AINES. Essas proteínas formam grandes cilindros intratubulares que promovem obstrução e lesões tóxicas diretas ao epitélio tubular, causando disfunção renal (geralmente IRA). Estão relacionadas a aumento de produção de cadeias leves monoclonais por neoplasias hematológicas, sendo o mieloma múltiplo (MM) a doença mais frequente.

A nefropatia por cilindros acomete cerca de 30-50% de pacientes com mieloma múltiplo. A apresentação mais comum **é IRA** e proteinúria. Do ponto de vista laboratorial, as paraproteínas podem ser detectadas no sangue através de eletroforese de proteínas séricas (presença de picos monoclonais) ou na urina com eletroforese de proteínas urinárias ou imunofixação urinária. Sua deposição em tecido renal somente pode ser diagnosticada pela biópsia renal. Um dado interessante é que a proteinúria não é causada por albumina como nas outras doenças glomerulares estudadas, e sim pela proteína de Bence Jones. Esse tipo de proteína não é detectado pelo método de fita dos testes de urina 1, por isso uma avaliação inicial pode não detectar a alteração urinária. Histologicamente **há cilindros** proteicos quebradiços, fracamente corados pelo PAS em túbulos distais, frequentemente acompanhados por células gigantes do tipo corpo estranho dentro dos túbulos (Figura 21.24).

Pode ser visto infiltrado inflamatório linfocitário intersticial associado. A IF mostra marcação para apenas uma das cadeias leves (kappa ou lambda) nos cilindros intratubulares. O prognóstico da nefropatia por cilindros de cadeia leve é ruim com taxa de sobrevida em 5 anos de 20-25%.

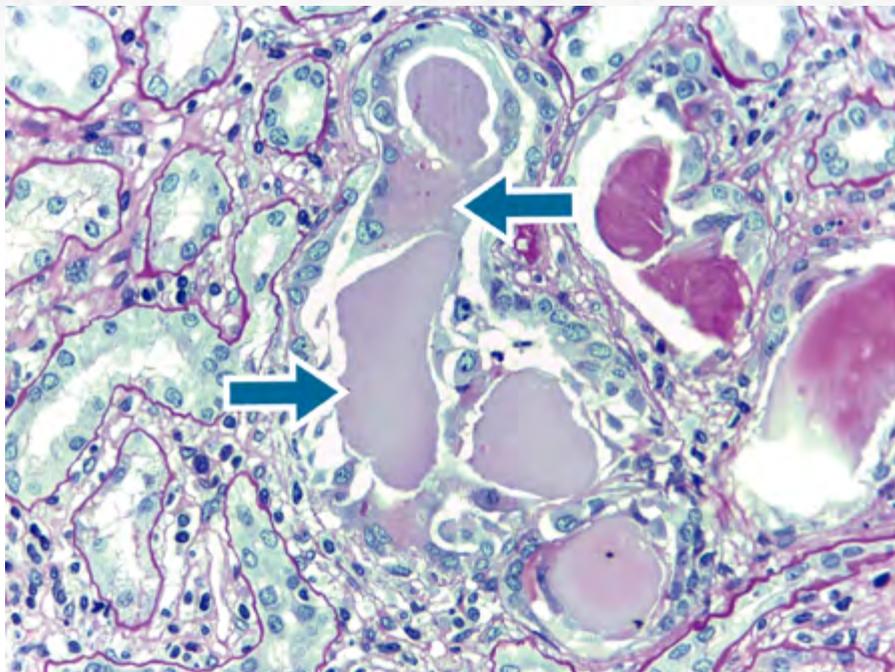


Figura 21.24: Nefropatia por cilindros de cadeia leve / rim do mieloma, cilindros proteicos quebradiços, fracamente corados pelo PAS em túbulos distais (seta maior) e células gigantes do tipo corpo estranho dentro dos túbulos (seta menor) (PAS, 400x).

## 21.11 Patologia do transplante renal

O transplante renal é o principal tratamento para DRC terminal. As rejeições atualmente ocorrem em cerca de 10 a 12% dos transplantes. Elas podem ter natureza celular mediada por linfócitos T ou natureza humoral mediada por anticorpos. Na prática não é infrequente a presença de rejeições mistas (celulares e humorais). Para reduzir o risco de ocorrência dessas rejeições são usados medicamentos imunossupressores que podem causar toxicidade aguda ou crônica ao tecido renal. Além disso, o estado de imunossupressão pode predispor à quadros infecciosos ou neoplásicos. Outro problema que afeta o rim transplantado é a recorrência da doença de base que levou o indivíduo a doença renal crônica.

### 21.11.1 Classificação de Banff (classificação histológica das rejeições)

As biópsias de enxerto renais são divididas em seis categorias:

1. Alterações inespecíficas: biópsias consideradas normais;
2. Alterações mediadas por anticorpos: rejeições ativas, crônicas e crônica/ativas mediadas por anticorpos (rejeições humorais);

3. Alterações *borderline*: suspeitas porém não conclusivas para rejeição celular;
4. Rejeições celulares agudas e crônica/ativas;
5. Fibrose intersticial e atrofia tubular (IFTA) sem causa determinada: alterações crônicas de etiologia multifatorial;
6. Outras lesões: pielonefrites, toxicidade medicamentosas, recorrência de doença de base e neoplasias.

### 21.11.2 Rejeições

Acometimento inflamatório do enxerto renal de natureza celular ou humoral.

#### a. Rejeições celulares

NTI caracterizada por infiltrado inflamatório linfocitário intersticial com tubulites (Figura 21.25 A), edema e eventualmente presença de plasmócitos e eosinófilos. Casos sem acometimento inflamatório de vasos são classificados pelo sistema Banff como rejeições celulares do tipo I. Quando há acometimento inflamatório vascular, caracterizado por células inflamatórias linfocitárias subendoteliais em região intimal, inflamação transmural ou necrose fibrinoide da parede vascular, as rejeições são classificadas como dos tipos II ou III.

#### b. Rejeições humorais

Causadas por anticorpos, apresentam infiltrado inflamatório leucocitário em compartimento vascular (glomérulos, capilares peritubulares e vasos) com ativação do sistema complemento ou citotoxicidade mediada por células dependentes de anticorpos (ADCC). Essa inflamação vascular (Figura 21.25 B) causada pelos anticorpos podem gerar trombos com achados morfológicos semelhantes aos quadros de MAT. Um importante marcador desse tipo de rejeição é o C4d, um subproduto da ativação da via clássica do complemento que se liga covalentemente ao endotélio, pode ser pesquisados por técnicas de imuno-histoquímica ou IF e tornou-se um marcador diagnóstico de rejeições humorais.

Ele é identificado em marcações lineares em capilares peritubulares (Figura 21.25 C). As rejeições humorais são classificadas pelo Banff em rejeições ativas quando estão presentes as lesões acima descritas ou crônica / ativas quando há sinais de remodelação da MBG, com formação de duplos contornos em alças capilares e capilares peritubulares.

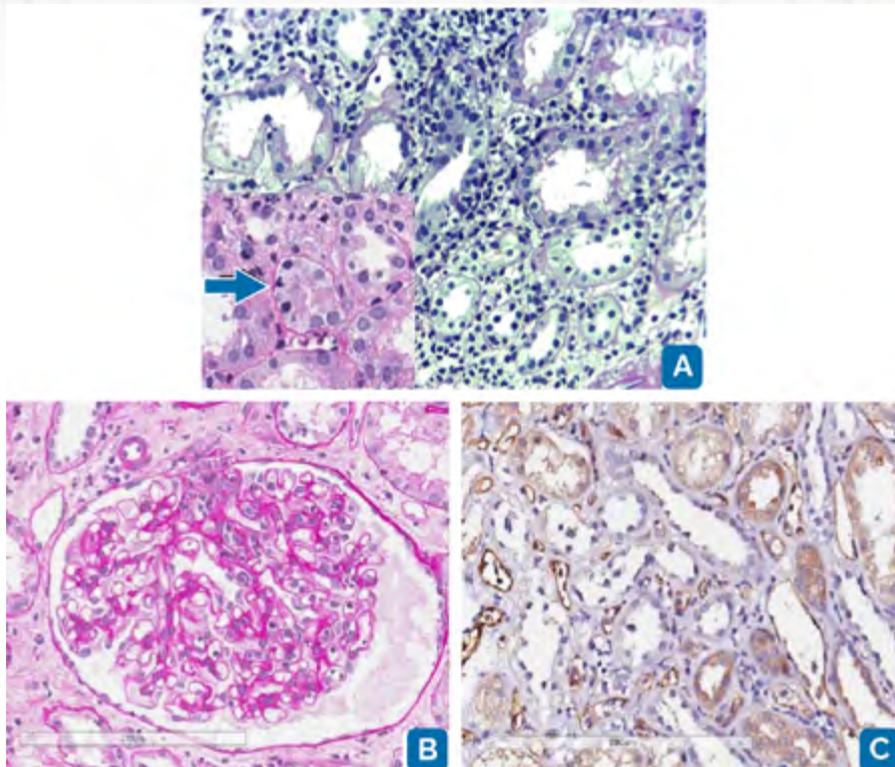


Figura 21.25: Transplante renal. A) Rejeição celular (nefrite túbulo-intersticial com tubulites). B) Rejeição humoral (glomerulite). C) Imuno-histoquímica demonstrando positividade para C4d com padrão linear em capilares peritubulares.

### c. Infecções

Infecções bacterianas como pielonefrite aguda podem ser observadas em transplantes renais. São caracterizadas por quadro de NTI de padrão segmentar com presença de neutrófilos intersticiais e cilindros neutrofilicos intratubulares.

Dentre as infecções virais destaca-se a nefropatia por poliomavírus. É uma importante causa de perda do enxerto renal, com patogênese ainda pouco compreendida. A investigação diagnóstica pode ser feita através da pesquisa do vírus no sangue ou urina e o efeito citopático viral pela biópsia do enxerto renal. O quadro morfológico se caracteriza por inclusões virais em células tubulares, principalmente túbulos distais. Infiltrado inflamatório linfomononuclear com histiócitos e tubulites é frequentemente observado, de modo que o principal diagnóstico diferencial é o de rejeição celular. Outras infecções virais também afetam o enxerto renal, como por exemplo a nefropatia por adenovírus.

### d. Toxicidade medicamentosa

Além das inúmeras drogas que causam NTA nefrotóxica em rins nativos e que podem lesar também as células tubulares do enxerto renal, os próprios imunossupressores podem causar lesões indesejáveis. São exemplos dessas lesões as agressões tubulares e endoteliais causadas por inibidores de calcineurina e as lesões tubulares e podocitárias causadas por inibidores do mTOR (alvo da rapamicina nos mamíferos). Morfologicamente podem se apresentar por alterações degenerativas tubulares, MAT, hialinose arteriolar e lesões podocitárias iguais às da GESF.

#### e. Neoplasias

A condição de imunossupressão é um fator de risco para a doenças neoplásicas. A incidência de neoplasias malignas em transplantados renais é de 3 a 5 vezes maior que a da população em geral. Há 3 diferentes cenários: neoplasias que podem ser “transmitidas” com o órgão doado, neoplasias que não foram diagnosticadas no receptor que vai ser submetido a imunossupressão e neoplasias que surgem *de novo* no pós transplante. Dentre essas últimas, os diagnósticos mais frequentes são de Carcinoma espinocelular de diversas topografias e linfomas (doença linfoproliferativa pós transplante – PTLT).

#### f. Recorrência de doenças de base

Várias doenças renais discutidas ao longo do capítulo podem recorrer no enxerto renal, principalmente algumas glomerulopatias como a GESF, GM, NIgA e a SHU atípica. O quadro clínico é extremamente variado com recorrências no pós transplante imediato ou em fases mais tardias. Elas representam em conjunto mais de 15% das causas de perda de enxertos. Dessa forma é de suma importância uma avaliação clínica minuciosa antes da realização do transplante para a exata definição diagnóstica da doença de base do paciente.

## Referências Bibliográficas

1. Almaani S, Meara A, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017; 12 (5):825-835.
2. Araújo L, Silva MV, Silva CA, et al. Cytokines and T Helper Cells in Diabetic Nephropathy Pathogenesis. *J Diabetes Mellitus*. 2016; 6: 230-246.
3. Arias LF. Nephropathology. Available at: [kidney pathology.com](http://kidney pathology.com)
4. Colvin R, Chang A. *Diagnostic Pathology: Kidney Diseases*. Elsevier, 2015.
5. Cook HT. C3 Glomerulopathy. *F1000Res*. 2017; 6:248:1-9.
6. Filho, GB. *Bogliolo Patologia*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.
7. Fogo A, Kashgarian M. *Diagnostic Atlas of Renal Pathology*. Philadelphia: Elsevier, 2016.
8. Gellera SA, Campos FPF. Renal papillary necrosis. *Autops Case Rep*. 2013; 3(4): 69-71.
9. Jennette JC, Olson JL, Silva FG, D'Agati VC. *Heptinstall's Pathology of the Kidney*. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2015.
10. Nasr SH, Radhakrishnan J, D'Agati VC. Bacterial Infection-Related Glomerulonephritis in Adults. *Kid Intern*. 2013; 83(5):792-803.
11. Polito MG, de Moura LA, Kirsztain GM. An Overview on Frequency of Renal Biopsy Diagnosis in Brazil: Clinical and Pathological Patterns Based on 9617 Native Kidney Biopsies. *Nephrol Dial Transplan* 2010; 25(2):1-7.
12. Rheault MN. Alport Syndrome and Other Collagen Disorders. In: Trachtman H, Herlitz L, Lerma E, Hogan J, eds. *Glomerulonephritis*. Cham: Springer; 2017.
13. Rodríguez PM, Morales E, Sánchez A, et al. Cortical necrosis: An uncommon cause of acute renal failure with a very poor outcome. *Nefrologia*. 2017; 37(3): 229-356.
14. Rosenberg AZ, Kopp JB. Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017; 12(3): 502-517.
15. Silva CA, Araújo LS, Monteiro MLGR, et al. Evaluation of the Diagnostic Potential of uPAR as a Biomarker in Renal Biopsies of Patients with FSGS. *Dis Markers*. 2019; 1-6.
16. Wyatt RJ, Julian BA. IgA Nephropathy. *N Engl J Med*. 2013; 368:2402-2414.
17. Yuste C, Gutierrez E, Sevillano AM, et al. Pathogenesis of glomerular haematuria. *World J Nephrol*. 2015; 4(2): 185-195.