www.revistaft.com.br

Revista FT | ISSN 1678-0817 | v. 30, n. 163, 2026 | DOI: 10.69849/76ggdw76

Tubulopatia proximal por cadeia leve kappa: revisão clínico-patológica, classificação ultraestrutural e implicações para a prática nefrológica

Proximal tubulopathy due to kappa light chains: a clinicopathological review, ultrastructural classification, and implications for nephrology practice

Leilane Nunes Oliveira Souza[1]; Elber Rocha Barbosa Junior[2]; Igor Gabriel Nogueira de Andrade[3]; Brena Cardoso de Azêdo[4]; Ygor Costa Barros[5]; Mayara Rita Figueredo[6]; Lenisa Cezar Vilas Boas[7]; Ana Clara Souza Goulart[8]; Marlene Antônia dos Reis[9]; Juliana Reis Machado e Silva[10]

RESUMO

A tubulopatia proximal por cadeia leve (TPCL) é uma manifestação renal rara das gamopatias monoclonais, definida pela captação endocítica e pelo acúmulo intracitoplasmático de cadeias leves monoclonais nefrotóxicas nas células epiteliais do túbulo proximal. A forma clássica é cristalina, com forte predomínio da cadeia leve kappa, mas a classificação ultraestrutural contemporânea reconhece quatro variantes: cristalina, fibrilar, amiloide e com indigestão lisossomal. Este trabalho apresenta revisão narrativa destinada a médicos nefrologistas, baseada em revisão de literatura. São abordados definição, histórico, etiologia, patogenia, quadro clínico, investigação, caracterização por microscopia de luz, imunofluorescência e microscopia eletrônica, tratamento, prognóstico e controvérsias. A etiopatogênese envolve filtração glomerular, endocitose por megalina/cubilina, resistência à proteólise lisossomal, agregação da cadeia leve, disfunção lisossomal e mitocondrial, estresse oxidativo e perda da capacidade reabsortiva proximal. A síndrome de Fanconi é prototípica, porém frequentemente

[1]Graduada em Medicina, Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública - EBMSP, https://orcid.org/0009-0007-9040-3063
[2]Graduado em Medicina, Universidade Federal de Juiz de Fora
[3]Graduado em Medicina, Universidade Católica de Brasília
[4]Graduada em Medicina, Universidade Nilton Lins, https://orcid.org/0009-0005-6117-077X
[5]Graduado em medicina, Universidade Evangélica e Goiás
[6]Graduada em Medicina, Faculdade Atenas
[7]Graduada em Engenharia Agronômica, Universidade de Brasília - UNB
[8]Acadêmica em Medicina, Universidade Estadual da Bahia
[9]Orientadora: Graduada em Medicina, Universidade Federal do Triângulo Mineiro - UFTM
[10]Orientadora: Graduada em Biomedicina, Universidade Federal do Triângulo Mineiro - UFTM

incompleta; proteinúria tubular e redução da função renal são apresentações comuns. A microscopia eletrônica é o eixo da subclassificação e pode demonstrar cristais, fibrilas não amiloides, fibrilas amiloides ou lisossomos aumentados com material não digerido. A imunofluorescência em tecido congelado pode ser falsamente negativa, exigindo estudo em parafina após digestão com pronase e, em casos selecionados, imunomicroscopia eletrônica. O tratamento combina correção das perdas tubulares e das complicações ósseo-metabólicas com terapia dirigida ao clone, individualizada conforme progressão renal, repercussão metabólica, tipo clonal, comorbidades e risco terapêutico. A detecção precoce é fundamental, pois a função renal inicial influencia o desfecho e a resposta hematológica nem sempre reverte a lesão tubulointersticial estabelecida.

Palavras-chave: tubulopatia proximal de cadeia leve; cadeia leve kappa; gamopatia monoclonal de significado renal; síndrome de Fanconi; microscopia eletrônica; biópsia renal.

ABSTRACT

Light chain proximal tubulopathy (LCPT) represents a rare form of renal involvement in monoclonal gammopathies, defined by the endocytic uptake and cytoplasmic accumulation of nephrotoxic monoclonal light chains in proximal tubular epithelial cells. The classic form is crystalline and shows a marked predominance of kappa light chains; however, the current ultrastructural classification recognizes four variants: crystalline, fibrillary, amyloid, and lysosomal indigestion. This narrative review, intended for nephrologists, is based on a literature review. It addresses definition, history, etiology, pathogenesis, clinical presentation, investigation, light microscopy, immunofluorescence, electron microscopy, treatment, prognosis, and controversies. Etiopathogenesis includes glomerular filtration, megalin/cubilin-mediated endocytosis, resistance to lysosomal proteolysis, light-chain aggregation, lysosomal and mitochondrial dysfunction, oxidative stress, and loss of proximal reabsorptive capacity. Fanconi syndrome is prototypical but often incomplete; tubular proteinuria and kidney dysfunction are common. Electron microscopy is central to subclassification and may demonstrate crystals, nonamyloid fibrils, amyloid fibrils, or enlarged lysosomes containing indigestible material. Frozen-tissue immunofluorescence may be falsely negative, requiring pronase-digested paraffin immunofluorescence and, in selected cases, immunoelectron microscopy. Treatment combines replacement of tubular losses and management of bone-mineral complications with individualized clone-directed therapy

according to renal progression, metabolic impact, clone type, comorbidities, and treatment risk. Early recognition is essential because baseline kidney function influences outcome and hematologic response does not invariably reverse established tubulointerstitial damage.

Keywords: light chain proximal tubulopathy; kappa light chain; monoclonal gammopathy of renal significance; Fanconi syndrome; electron microscopy; kidney biopsy.

1 INTRODUÇÃO

As gamopatias monoclonais constituem um conjunto biologicamente heterogêneo de situações caracterizadas pela expansão de um clone plasmocitário ou linfocitário B produtor de uma imunoglobulina monoclonal sua molécula inteira ou de partes de suas porções. O espectro clínico inclui clones pequenos sem critérios hematológicos de malignidade e neoplasias manifestas, como mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenström e linfomas. Para o nefrologista, a carga clonal não é o único determinante de gravidade: pouca quantidade de determinada proteína com propriedades físico-químicas exclusivas podem produzir lesão renal relevante (Machado e Silva et al., 2024; Vakiti et al., 2024).

O conceito de gamopatia monoclonal de significado renal foi estruturado para identificar essa dissociação entre aparente indolência hematológica e dano ao órgão. A categoria inclui lesões direta ou indiretamente atribuíveis à imunoglobulina monoclonal, produzida por um clone que não apresenta orientação terapêutica independente pelos critérios onco-hematológicos tradicionais. Nota-se a importância de voltar a atenção do volume tumoral para a nefrotoxicidade da proteína e afirmar que a necessidade de atuação integrada entre nefrologia, hematologia, patologia renal e medicina laboratorial (Sprangers et al., 2026).

A tubulopatia proximal por cadeia leve é das manifestações tubulointersticiais a mais raras. O ponto central é o acúmulo intracitoplasmático de cadeia leve monoclonal nas células epiteliais do túbulo proximal, vinculado a lesão estrutural ou disfunção reabsortiva. A apresentação clássica relaciona cadeia leve kappa, síndrome de Fanconi e inclusões cristalinas; entretanto, a doença real é mais vasta e pode ocorrer sem Fanconi completa, sem cristais visíveis na microscopia de luz e até sem revelação da cadeia leve na imunofluorescência de rotina (Stokes et al., 2016; Sprangers et al., 2026).

Uma análise contemporânea, composta por 46 pacientes, demonstrou proteinúria em 98%, insuficiência renal em 83% e síndrome de Fanconi documentada em 38%. Todos os 40 casos cristalinos apresentaram restrição kappa e lesão tubular aguda; em cinco pacientes, os cristais foram identificados apenas pela microscopia eletrônica. Somente 15% tinham

neoplasia hematolinfoide conhecida previamente a biópsia, o que evidencia o papel da nefropatologia como porta de entrada para a investigação clonal (Stokes et al., 2016).

A classificação histórica dividia a TPCL em cristalina e não cristalina. Em 2026, a análise ultraestrutural de 41 casos propôs uma classificação em quatro variantes: cristalina, fibrilar, amiloide e com indigestão lisossomal. Essa proposta é clinicamente vantajosa porque divide estruturas com diferentes qualidades tintoriais, perfis de cadeia leve, sensibilidade aos métodos de detecção e diagnósticos diferenciais. Ela também demostra que a "não cristalina" é um estereótipo demasiadamente grande para fenômenos biologicamente distintos (Zhang et al., 2026).

O consenso RPS/IKMG de 2025, analisado para esta revisão de literatura, não é uma diretriz terapêutica exclusiva para TPCL. Trata-se de um relatório que padroniza das lesões renais associadas à gamopatia monoclonal de modo anatomopatológico. Sua contribuição estabelece, em cada entidade, critérios diagnósticos obrigatórios e achados de suporte, uniformizando a terminologia e enfatizando a dependência da microscopia eletrônica e de técnicas auxiliares para o diagnóstico adequado. Para a TPCL, a biópsia deve demonstrar lesão e natureza monoclonal de forma racional, o que evita tanto o subdiagnóstico quanto a interpretação extrema de simples captação tubular de cadeias leves (Nasr et al., 2025).

Este trabalho revisa a TPCL com realce para a cadeia leve kappa e na classificação ultraestrutural em quatro variantes. O objetivo é oferecer ao nefrologista um texto de orientação para a análise da apresentação clínica, estudo metabólico, investigação clonal e morfologia renal, apresentando fundamentos para suspeita, interpretação da biópsia, discussão terapêutica e acompanhamento longitudinal.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Fazer uma revisão de forma clínica e morfologicamente integrada, a tubulopatia proximal por cadeia leve kappa, com ênfase na classificação ultraestrutural contemporânea, no diagnóstico anatomopatológico e nas implicações para a prática nefrológica.

2.2 Objetivos específicos

- Definir a TPCL e contextualizar sua evolução histórica no espectro das gamopatias monoclonais e da GMSR.
- Descrever a etiologia clonal e os mecanismos de filtração, endocitose, resistência à proteólise, agregação e lesão tubular.

- Caracterizar as variantes cristalina, fibrilar, amiloide e com indigestão lisossomal.
- Sistematizar as manifestações clínicas, com ênfase na síndrome de Fanconi completa e incompleta, proteinúria tubular, doença óssea e perda de função renal.
- Descrever os aspectos da microscopia de luz, imunofluorescência, microscopia eletrônica e imunomicroscopia eletrônica.
- Analisar o consenso RPS/IKMG de 2025 e sua relevância para a padronização diagnóstica.
- Discutir tratamento de suporte, terapia dirigida ao clone, transplante autólogo, transplante renal, prognóstico e controvérsias.
- Apresentar um modelo de descrição anatomopatológica, um checklist clínico e um algoritmo de investigação e manejo.

3 METODOLOGIA

Trata-se de revisão narrativa, com objetivo didático-assistencial, elaborada a partir da revisão de literaturas científicas. O eixo bibliográfico incluiu a coorte clínico-patológica de Stokes et al.; o relato de TPCL cristalina com podocitopatia; a revisão sobre doença renal no mieloma múltiplo; o relato de transplante autólogo em lesão renal grave; o texto de atualização sobre doença renal em gamopatias monoclonais; o capítulo de gamopatia monoclonal do livro Atualizações em Nefropatologia; o consenso europeu de 2026; o estudo de Zhang et al. sobre TPCL fibrilar e classificação em 4 variantes; e a análise anatomopatológico do Pathology Outlines.

Foi também avaliado o artigo da Kidney International, identificado como o consenso conjunto da Renal Pathology Society e do International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group sobre definições patológicas e terminologia das lesões renais associadas à gamopatia monoclonal. O documento foi incluso como referência para padronização terminológica, distinção entre critérios obrigatórios e achados de suporte e valorização de microscopia eletrônica e métodos auxiliares.

Os textos foram examinados quanto a definição, histórico, epidemiologia, associação clonal, etiologia, patogenia, quadro clínico, investigação laboratorial, características morfológicas, diagnósticos diferenciais, tratamento e desfechos. Ao demonstrarem as referências variados graus de confiabilidade, priorizaram-se os consensos multidisciplinares recentes, a maior série clínico-patológica e os achados diretamente demonstrados em biópsia renal.

Por não se tratar de revisão sistemática, não foram realizadas metanálise, avaliação formal de risco de viés ou estratégia reprodutível de busca. As recomendações terapêuticas são apresentadas como princípios de manejo e devem ser individualizadas.

4 REVISÃO DE LITERATURA

4.1 Contexto histórico e evolução conceitual

A relação entre discrasia plasmocitária e disfunção tubular proximal foi reconhecida em adultos com síndrome de Fanconi adquirida, osteomalácia, proteinúria de Bence Jones e gamopatia de baixa massa tumoral. Ao longo de décadas, com o curso frequentemente lento e a toxicidade dos agentes alquilantes contribuíram para uma conduta conservadora, principalmente quando não existia critérios clássicos de mieloma múltiplo (Stokes et al., 2016).

Com o avanço da microscopia eletrônica foi demonstrado que a lesão depende da localização intracelular da proteína monoclonal e de sua organização em cristais ou outros agregados. A caracterização de domínios variáveis kappa resistentes à proteólise lisossomal explica por que determinadas cadeias leves, mesmo em baixa concentração, eram mantidos no citoplasma tubular e desenvolveram a síndrome de Fanconi (Stokes et al., 2016).

A entidade foi gradualmente isolada da nefropatia por cilindros, na qual a cadeia leve é precipitada principalmente nos túbulos distais e ductos coletores, levando a formação de cilindros fraturados e inflamatórios. Na TPCL, o compartimento-alvo é o epitélio proximal e a proteína predomina na região intracelular. A individualização possui consequências clínicas: a nefropatia por cilindros costuma produzir lesão renal aguda mais aguda, enquanto a TPCL frequentemente apresenta evolução lenta, com distúrbios metabólicos e DRC associados (Santos; Zanetti; Santos, 2023; Mirza; Gupta, 2022).

A introdução do conceito de GMSR, em 2012, cria então uma justificativa clínica para tratar clones pequenos quando a imunoglobulina monoclonal produz dano renal. Essa conceituação foi posteriormente expandida para abarcar clones plasmocitários e linfocitários B que não possuam a indicação hematológica independente. A TPCL passa a ser entendida como lesão de órgão-alvo e não como achado incidental de uma GMSI (Machado e Silva et al., 2024; Sprangers et al., 2026).

No período moderno, dois desenvolvimentos modificaram o diagnóstico. O primeiro foi a recuperação antigênica em tecido parafinado com pronase, que promoveu a demonstração de cadeia leve monoclonal em inclusões compactas. O segundo foi a

incorporação sistemática da microscopia eletrônica, capaz de revelar cristais invisíveis na luz e diferenciar fibrilas não amiloides, amiloides e indigestão lisossomal (Stokes et al., 2016; Zhang et al., 2026).

A transformação mais recente é a substituição gradual da categoria genérica "não cristalina" por uma taxonomia ultraestrutural em quatro variantes. A proposta de Zhang et al. não exclui a utilidade dos estudos pregressos, mas aperfeiçoa a interpretação: casos que antes seriam agrupados como não cristalinos podem atualmente corresponder a fibrilas não amiloides, amiloide intracelular ou acúmulo lisossomal desorganizado (Zhang et al., 2026).

4.2 Definição, terminologia e enquadramento nosológico

A tubulopatia proximal por cadeia leve é o envolvimento agudo ou crônico do epitélio tubular proximal por uma cadeia leve monoclonal nefrotóxica, o que caracteriza o acúmulo intracitoplasmático da proteína que gera lesão estrutural ou disfunção tubular. Em inglês, utiliza-se light chain proximal tubulopathy, abreviada como LCPT; em português, TPCL (Mirza; Gupta, 2022).

A cadeia leve necessita ser monotípica, isto é, kappa ou lambda, e sua distribuição necessita ser conforme o padrão de lesão. A variante cristalina é caracterizada pelo predomínio marcante de kappa, por sua vez, a variante fibrilar descrita em 2026 também foi observada a exclusividade da marcação kappa na série estudada. A variante amiloide apresentou o predomínio lambda nos dois casos, enquanto a forma com indigestão lisossomal demonstrou kappa e lambda em proporções iguais (Stokes et al., 2016; Zhang et al., 2026).

Quando o clone não preenche critérios para tratamento hematológico por malignidade, mas produz a lesão renal, a TPCL integra o espectro da GMSR. Quando há mieloma múltiplo, linfoma ou outra neoplasia com indicação própria, a TPCL deve ser descrita como manifestação renal da doença hematológica. O termo GMSR não significa benignidade, apresenta que a nefrotoxicidade é decorrente da importância clínica do clone (Sprangers et al., 2026).

A coexistência de outras entidades patológicas é possível, desta forma, a importância em não confundir a TPCL com outras apresentações. A título de exemplo podemos citar a podocitopatia cristalina por cadeia leve. Referida doença, possuem inclusões que predominam nos podócitos e podem repercutir em apagamento dos pedicelos, proteinúria albuminúrica, síndrome nefrótica e lesão colapsante. Além desta, pode-se citar a histiocitose por armazenamento de cristais, nefropatia por cilindros, MIDD e amiloidose (Patel et al., 2020; Nasr et al., 2025).

O quadro 1 apresenta conceitos essenciais e terminologia utilizadas, associado ainda à definição dos termos e a sua implicação prática.

Quadro 1 - Conceitos essenciais e terminologia

Termo	Definição	Implicação prática
TPCL/LCPT	Acúmulo intracitoplasmático de cadeia leve monoclonal no túbulo proximal, associado a lesão ou disfunção.	Exige integração clínica, IF e ME; não basta positividade tubular isolada.
TPCL cristalina	Inclusões geométricas intracelulares, marcação kappa, com organização cristalina.	Síndrome de Fanconi frequente; IF-F pode ser negativa; ME é essencial.
TPCL fibrilar	Fibrilas não ramificadas, não amiloides e Vermelho Congo negativas, marcação kappa.	Pode ser invisível na ML e negativa mesmo na IF-P; IEM pode ser necessária.
TPCL amiloide	Fibrilas amiloides intracitoplasmáticas, Vermelho Congo positivas e com birrefringência.	Obriga investigação de amiloidose AL sistêmica e lesões concomitantes.
TPCL com indigestão lisossomal	Lisossomos aumentados e irregulares com material não digerido e restrição monoclonal.	Requer demonstração adicional de lesão renal e exclusão de simples sobrecarga.
GMSR/MGRS	Lesão renal causada por MIg de clone sem critério hematológico independente para terapia.	O rim confere relevância clínica e pode justificar terapia dirigida ao clone.
PCCL/LCCP	Cristais de cadeia leve nos podócitos, com lesão podocitária.	Pesquisar quando há albuminúria importante ou síndrome nefrótica.

Fonte: Elaboração própria com base em Stokes et al. (2016), Nasr et al. (2025), Sprangers et al. (2026) e Zhang et al. (2026).

4.3 Epidemiologia e associações clonais

A incidência e a prevalência populacionais da TPCL não são conhecidas. Consiste em uma doença rara também em centros de referência, e que a sua frequência observada depende da realização de biópsia, da preservação de tecido para microscopia eletrônica, do uso de IF em parafina e da habilidade do patologista com inclusões discretas. Em séries de biópsias relacionadas a disproteinemia, a TPCL é muito menos frequente em relação a nefropatia por cilindros, a amiloidose e a MIDD (Stokes et al., 2016; Vakiti et al., 2024).

A TPCL apresenta-se com predomínio em adultos de meia-idade e idosos, com discreto predomina no sexo masculino em algumas coortes. Na série de Stokes et al., apenas 15% dos pacientes demonstraram neoplasia hematolinfoide conhecida previamente a biópsia (Tabela 1), de modo que o diagnóstico renal muitas vezes precedeu a investigação hematológica completa (Stokes et al., 2016).

Os contextos caracterizados clonais incluem GMSR, mieloma múltiplo, mieloma indolente, pequenos clones plasmocitários, macroglobulinemia de Waldenström, linfomas de baixo grau e leucemia linfocítica crônica. Nesta conjuntura a proteína monoclonal pode ser pouco abundante e não produzir pico evidente na eletroforese sérica, motivo pelo qual a imunofixação e a dosagem de cadeias leves livres são essenciais (Vakiti et al., 2024; Sprangers et al., 2026).

No estudo de classificação ultraestrutural de 2026, a coorte de 41 pacientes incluiu 22 casos cristalinos, 11 fibrilares, dois amiloides e seis com indigestão lisossomal. A maior parte dos casos cristalinos e fibrilares estava associada a GMSR, os dois casos amiloides ocorreram em pacientes com mieloma múltiplo. Esses números não representam prevalência populacional, pois derivam de uma série selecionada de biópsias (Zhang et al., 2026).

Relatos brasileiros demonstraram que a TPCL pode ser a manifestação primária do mieloma e pode apresentar proteinúria importante sem a ocorrência da síndrome de Fanconi. Esses casos reforçam que a ausência de hipofosfatemia, glicosúria ou acidose não afasta a hipótese da doença e que o padrão urinário deve ser analisado junto a biópsia (Custodio et al., 2024).

A tabela 1 reflete exatamente a presença da proteinúria na grande maioria dos casos, acompanhada em segundo lugar pela insuficiência renal e em terceiro pela síndrome de Fanconi. Demonstra-se a importância dos dados clínicos na investigação.

Tabela 1 - Características da coorte clínico-patológica de Stokes et al.

Característica	Resultado
Número de pacientes	46: 40 cristalinos e 6 não cristalinos
Restrição de cadeia leve	Todos os cristalinos kappa; a forma não cristalina incluiu kappa e lambda
Proteinúria	98%
Insuficiência renal	83%
Síndrome de Fanconi documentada	38%, exclusivamente na variante cristalina
Neoplasia hematolinfoide conhecida antes da biópsia	15%
Cristais identificados somente na ME	5 pacientes
Preditor independente da TFGe final	TFGe inicial
TCTH em pacientes selecionados	Função renal estável ou melhorada nos casos cristalinos tratados

Fonte: Adaptado de Stokes et al. (2016).

4.4 Etiologia

A raiz da TPCL é a produção de uma cadeia leve monoclonal com propriedades tubulotóxicas por um clone de plasmócitos ou de células B. Essa cadeia circula livremente como elemento da imunoglobulina, atravessa a barreira de filtração glomerular e alcança o túbulo proximal (Stokes et al., 2016).

A sequência do domínio variável influencia o dobramento, a solubilidade, a resistência a proteases e a propensão à autoagregação. Dessa forma, a nefrotoxicidade depende exclusivamente da estrutura da proteína (Stokes et al., 2016).

O clone pode estar clinicamente evidente ou oculto. Ele pode ser originado de causas plasmocitárias, dentre elas mieloma múltiplo, mieloma indolente, plasmocitoma e clone pequeno classificado como GMSR. Entre as causas linfocitárias B incluem-se macroglobulinemia de Waldenström, linfomas de baixo grau e leucemia linfocítica crônica (Vakiti et al., 2024).

Nem sempre o aumento das cadeias leves livres constitui a causa de TPCL. A redução da TFGe eleva kappa e lambda circulantes e modifica a razão entre elas. Além disso, a endocitose de proteínas filtradas é fisiológica no túbulo proximal. A exigência de lesão morfológica compatível, restrição coerente, estrutura intracelular característica e correlação clínica, especialmente nas formas de indigestão lisossomal (Nasr et al., 2025; Sprangers et al., 2026).

4.5 Patogenia

Em condições fisiológicas, pequenas quantidades de cadeias leves livres são filtradas e reabsorvidas no túbulo proximal pelos receptores megalina e cubilina. Após endocitose, as proteínas percorrem endossomos e lisossomos, nestes são degradadas por proteases, e seus aminoácidos são reutilizados. O sistema possui elevada capacidade, porém não é ilimitado (Stokes et al., 2016).

Nas gamopatias monoclonais, a carga filtrada ultrapassa o limite de reabsorção e produzir proteinúria de Bence Jones. Na TPCL, contudo, a sobrecarga quantitativa não explica o tropismo. Cadeias leves patogênicas possuem domínios variáveis resistentes à catepsina B e a outras proteases, o que permite a sua persistência no compartimento lisossomal e originam fragmentos agregáveis (Stokes et al., 2016).

As proteínas persistentes produzem indigestão lisossomal. Os lisossomos crescem em número e tamanho, assumem contornos irregulares e armazenam material cristalino, fibrilar, amorfo ou granular. A organização final é decorrente das propriedades físico-químicas da cadeia leve, da concentração intracelular, do processamento proteolítico e do microambiente da organela (Mirza; Gupta, 2022; Zhang et al., 2026).

Na variante cristalina, ocorre nucleação e aumento de estruturas geométricas altamente ordenadas. Na variante fibrilar, as cadeias formam fibrilas não amiloides irregulares, organizadas em feixes, arranjos entrelaçados ou padrão em espinha de peixe. Na variante amiloide, a proteína adota a conformação beta-pregueada com afinidade pelo vermelho Congo. Na indigestão lisossomal, prevalece material desorganizado e não digerido dentro de lisossomos expandidos (Zhang et al., 2026).

A endocitose excessiva e a sobrecarga intracelular ativam estresse oxidativo, ativação inflamatória e pró-apoptótica, lesão mitocondrial e comprometimento energético. Morfologicamente, acontecem perda da borda em escova, tumefação, vacuolização, blebs apicais, achatamento, descamação e necrose focal. A persistência do insulto leva a atrofia tubular, fibrose intersticial e perda irreversível de néfrons (Stokes et al., 2016).

A falência da reabsorção no túbulo proximal provoca perdas de bicarbonato, fosfato, glicose, ácido úrico, aminoácidos e proteínas de baixo peso molecular. O que caracteriza o fenótipo completo da síndrome de Fanconi, porém formas incompletas apresentam parte dos defeitos. A fosfatúria crônica pode decorrer em osteomalácia, dor óssea, fraqueza muscular e fraturas. A bicarbonatúria proporciona a acidose e a hipocalemia (Sprangers et al., 2026).

A cristalização de uma mesma cadeia leve pode acontecer em diferentes tipos celulares. Nos podócitos podem desenvolver apagamento de pedicelos e lesão colapsante, nos histiócitos intersticiais podem armazenar cristais e configurar um tipo de histiocitose, células endoteliais, mesangiais e epiteliais distais podem também conter inclusões. A disposição multicelular reforça que a sequência proteica direciona o tropismo e a organização tecidual (Patel et al., 2020; Zhang et al., 2026).

A figura 1 resume a sequência etiopatogênica da tubulopatia proximal por cadeia leve cadeia kappa. O processo inicia-se com a expansão clonal de plasmócitos ou linfócitos B, seguida da filtração glomerular das cadeias leves monoclonais. Após a endocitose pelo complexo megalina/cubilina, cadeias leves resistentes à degradação lisossomal acumulam-se nas células tubulares proximais e sofrem autoagregação. Esse processo desencadeia estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e apoptose, levando à falha da reabsorção tubular e, na persistência do clone produtor, à atrofia tubular, fibrose intersticial e progressão para doença renal crônica.

Figura 1 - Sequência etiopatogênica da TPCL por cadeia leve kappa



Fonte: Elaboração própria com base em Stokes et al. (2016), Sprangers et al. (2026) e Zhang et al. (2026).

4.6 Classificação ultraestrutural contemporânea

A classificação em quatro variantes proposta em 2026 utiliza a microscopia eletrônica como método estruturante. E revela que a categoria "não cristalina" reúne padrões biologicamente distintos e estabelece critérios morfológicos para TPCL cristalina, fibrilar, amiloide e com indigestão lisossomal. A proposta ainda necessita validação em outras coortes, contudo garante melhor precisão descritiva e reduz ambiguidades diagnósticas (Zhang et al., 2026).

4.6.1 Variante cristalina

É caracterizada por inclusões intracitoplasmáticas geométricas nas células epiteliais proximais, assumem formas romboides, aciculares, bastonetes, retângulares ou poligonais, com pelo menos uma margem reta e nítida. Na ME, apresentam densidade relativamente uniforme, contornos angulosos e organização altamente disposta, podem estar livres no citoplasma ou delimitadas por membrana lisossomal (Zhang et al., 2026).

A cadeia leve kappa predomina de forma marcante e frequentemente utiliza genes do subgrupo variável Vκ1. Na coorte de Stokes et al., todos os 40 casos cristalinos foram kappa e apresentaram lesão tubular aguda. A síndrome de Fanconi é mais frequente nessa variante, embora possa ser incompleta e até mesmo ausente (Stokes et al., 2016).

É possível que os cristais sejam abundantes, difusos e facilmente visíveis ou focais, claros e discretos. Sua ausência na microscopia de luz não afasta a variante, pois a microscopia eletrônica é definidora para revelar cristais em túbulos aparentemente normais (Stokes et al., 2016; Zhang et al., 2026).

4.6.2 Variante fibrilar

É estabelecida por fibrilas intracitoplasmáticas não ramificadas, não amiloides e negativas para vermelho Congo. Na série de 11 casos, as fibrilas mediam 6 a 18 nm e apresentavam contornos irregulares, organizando-se em feixes compactos, arranjos entrelaçados, padrão em espinha de peixe, estruturas espiraladas ou filamentos finos. Material amorfo ou pré-cristalino pode coabitar, desde que não seja predominante (Zhang et al., 2026).

A variante fibrilar demonstrou restrição kappa em todos os casos, associação frequente com GMSR, síndrome de Fanconi e TFGe reduzida. Algumas apresentações incluíram lesão renal aguda. As fibrilas ficaram restritas ao epitélio proximal na coorte estudada, embora relatos prévios tenham descrito inclusões em outros tipos celulares (Zhang et al., 2026).

O diagnóstico é particularmente desafiador. A IF em congelamento foi negativa em todos os 11 casos e a IF em parafina com pronase detectou kappa em sete. A IEM confirmou a

natureza kappa nos restantes. DNAJB9 foi negativo, achado importante para afastar glomerulonefrite fibrilar quando a morfologia suscita dúvida (Zhang et al., 2026).

4.6.3 Variante amiloide

É determinada por fibrilas amiloides intracitoplasmáticas no epitélio proximal, medindo aproximadamente 8 a 12 nm, retas, não ramificadas e não delimitadas por membrana. A constatação exige positividade pelo vermelho Congo com birrefringência característica sob luz polarizada (Zhang et al., 2026).

Nos dois casos descritos na coorte de 2026, os depósitos eram focais, globulares ou esféricos, argirofílicos e azuis no tricrômico, com restrição lambda na IF em parafina e na IEM. A IF em tecido congelado foi negativa. A fluorescência com filtro Texas Red destacou os depósitos e pode auxiliar em casos pequenos ou focais (Zhang et al., 2026).

A identificação de amiloide intracelular proximal não deve ser tratada como fenômeno exclusivamente tubular. Ela deve estimular a investigação de amiloidose AL sistêmica, com avaliação cardíaca e a busca de depósitos glomerulares, vasculares, intersticiais ou cilindros amiloides concomitantes (Zhang et al., 2026).

4.6.4 Variante com indigestão lisossomal

É definida por inclusões desorganizadas, aumento do conteúdo lisossomal e restrição monoclonal de cadeia leve, sem a presença de cristais ou fibrilas organizadas. A caracterização exige evidência clínica da existência de uma lesão renal, como proteinúria significativa de cadeia leve, função renal reduzida ou marcadores de lesão tubular, além do afastamento de outras causas (Zhang et al., 2026).

Na microscopia de luz, a arquitetura pode estar relativamente preservada, com células proximais normais ou hipertróficas e grânulos citoplasmáticos grosseiros, eosinofílicos ou fucsinofílicos. A lesão tubular aguda e a cronicidade de modo menos intenso que nas variantes cristalina, fibrilar e amiloide na coorte analisada (Zhang et al., 2026).

Na ME, há lisossomos aumentados, arredondados ou irregulares, preenchidos por material eletrodenso de textura variável e mosqueada. A IEM confirma a presença de cadeia leve kappa e lambda, que ocorreram em proporções iguais. O maior obstáculo é distinguir doença verdadeira de captação fisiológica em contexto de sobrecarga proteica (Zhang et al., 2026; Sprangers et al., 2026).

4.6.5 Relação com a classificação cristalina versus não cristalina

A divisão clássica se mantém útil para comparar com estudos históricos, mas o termo "não cristalina" deve ser acompanhado de descrição ultraestrutural. Na prática, a variante fibrilar, a amiloide e a indigestão lisossomal podem ser entendidas como subgrupos do antigo espectro não cristalino. Entretanto, a amiloide possui propriedades tintoriais e implicações sistêmicas próprias, e a forma fibrilar exige diferenciação com glomerulonefrite fibrilar e outros depósitos organizados (Stokes et al., 2016; Zhang et al., 2026).

O Quadro 3 reúne a classificação ultraestrutural das quatro variantes. A Tabela 2 demonstra o desempenho dos métodos na detecção das variantes.

Quadro 2 - Classificação ultraestrutural em quatro variantes

Variante	Critério definidor	Cadeia típica	Vermelho Congo	Ponto crítico
Cristalina	Estruturas geométricas com bordas retas e organização cristalina.	Kappa, frequentemente Vκ1.	Negativo.	Cristais podem ser vistos somente na ME; IF-P frequentemente necessária.
Fibrilar	Fibrilas não ramificadas de 6-18 nm em feixes/arranjos irregulares.	Kappa na série de 2026.	Negativo.	IF-F uniformemente negativa; IEM pode ser decisiva; DNAJB9 negativo.
Amiloide	Fibrilas retas não ramificadas de 8-12 nm com propriedades amiloides.	Lambda nos dois casos da série.	Positivo com birrefringência.	Pesquisar amiloidose AL sistêmica e depósitos em outros compartimentos.
Indigestão lisossomal	Lisossomos aumentados com material desorganizado e restrição monoclonal.	Kappa ou lambda.	Negativo.	Exige correlação clínica e exclusão de simples sobrecarga fisiológica.

Fonte: Adaptado de Zhang et al. (2026).

Tabela 2 - Desempenho dos métodos de detecção no estudo de Zhang et al.

Método/variante	Cristalina	Fibrilar	Amiloide	Indigestão lisossomal
IF em tecido congelado	4/22 (18,2%)	0/11	0/2	4/6 (66,7%)
IF em parafina com pronase	18/18 (100%)	7/11 (63,6%)	2/2	5/6 (83,3%)
Imunomicroscopia eletrônica	Confirmou a cadeia nos casos estudados	100% e decisiva nos IF-P negativos	Confirmou lambda	Confirmou monoclonalidade em todos os casos estudados

Fonte: Adaptado de Zhang et al. (2026). Os denominadores variam conforme disponibilidade de tecido e técnica.

4.7 Quadro clínico

A apresentação clínica reflete a extensão da lesão proximal, a duração da exposição, a reserva renal e a coexistência de outras nefropatias monoclonais. Achados mais comuns são proteinúria, redução da TFGe e anormalidades de transporte tubular proximal. A evolução permite ser lenta e progressiva, mas lesão renal aguda ocorre, principalmente quando existe a

lesão tubular intensa, grande carga de cadeias leves clonais ou lesão concomitante (Stokes et al., 2016; Zhang et al., 2026).

A síndrome de Fanconi completa inclui glicosúria normoglicêmica, aminoacidúria, fosfatúria, uricosúria, bicarbonatúria e proteinúria de baixo peso molecular. Na prática, a forma incompleta é mais frequente: o paciente pode apresentar apenas hipofosfatemia, acidose hiperclorêmica, hipocalemia, glicosúria isolada ou aumento da excreção fracionada de fosfato e ácido úrico (Sprangers et al., 2026).

A DRC dificulta a interpretação em muitas situações. O fósforo e o ácido úrico séricos podem estar normais apesar de excreções fracionadas inapropriadamente elevadas. A acidose pode ser atribuída à redução da TFGe. E a glicosúria pode não estar presente. Por isso, a avaliação não deve necessitar de um único valor sérico e deve adicionar parâmetros urinários e frações de excreção (Sprangers et al., 2026).

A proteinúria é frequentemente não albuminúrica, composta por cadeias leves e proteínas de baixo peso molecular. Na existência de uma discrepância entre proteína total urinária elevada e uma taxa reduzida de albumina urinária serve como sinalizador relevante. Entretanto, proteinúria nefrótica pode ocorrer quando há podocitopatia cristalina, amiloidose, MIDD ou outra lesão glomerular concomitante (Patel et al., 2020; Custodio et al., 2024).

As manifestações ósseo-musculares se apresentam principalmente da perda crônica de fosfato: são elas a osteomalácia, a dor óssea difusa, as fraturas por insuficiência, a dificuldade para caminhar e a fraqueza proximal. Hipocalemia e acidose podem contribuir para a ocorrência de fadiga, câimbras e arritmias. Poliúria e polidipsia podem refletir perda osmótica e defeito de concentração (Sprangers et al., 2026).

A ausência dos critérios clássicos de mieloma não minimiza a relevância renal. Anemia, hipercalcemia e lesões líticas é possível que estejam ausentes em GMSR e em clones pequenos. Inversamente, no mieloma, a TPCL pode coexistir com nefropatia por cilindros, hipercalcemia, desidratação, uso de anti-inflamatórios e outros fatores de lesão renal (Santos; Zanetti; Santos, 2023; Vakiti et al., 2024).

4.8 Diagnóstico e investigação complementar

A hipótese deve ser levantada em adultos com síndrome de Fanconi adquirida, proteinúria não albuminúrica, glicosúria normoglicêmica, hipofosfatemia inexplicada, acidose tubular proximal, osteomalácia ou perda progressiva da função renal associada a gamopatia monoclonal. O diagnóstico vai resultar da integração entre fenótipo tubular, demonstração da proteína monoclonal e biópsia renal (Sprangers et al., 2026).

A investigação monoclonal inclui a eletroforese e a imunofixação tanto no soro como na urina, além de cadeias leves livres séricas. A razão kappa/lambda necessita da interpreção com intervalos apropriados à TFGe e ao método do laboratório. Em GMSR, o clone de medula óssea pode ter tamanho reduzido ou não detectável, e a proteína M sérica pode não estar presente (Sprangers et al., 2026).

Em adultos com síndrome de Fanconi completa e cadeia leve anormal no soro e na urina, o consenso europeu admite que essa combinação alcance o necessário para se atribuir a gamopatia em apresentações típicas. A manutenção da biópsia é necessária quando se tem proteinúria grave, deterioração rápida, dúvida diagnóstica, suspeita de lesão concomitante ou necessidade de determinar cronicidade e subtipo (Sprangers et al., 2026).

A biópsia deve ser processada para as três modalidades. O uso exclusivo da microscopia de luz e da IF em congelamento pode perder casos, especialmente cristalinos e fibrilares. A preservação de córtex para ME é decisiva e se o tecido inicial não contiver túbulos adequados, a reavaliação de blocos ou material recuperado venha a ser necessária (Machado e Silva et al., 2024; Nasr et al., 2025).

O Quadro 4 congrega a investigação clínica e laboratorial na análise da disfunção tubular proximal.

Quadro 3 - Investigação clínica e laboratorial da disfunção tubular proximal

Domínio	Exames sugeridos	Interpretação
Função renal	Creatinina, TFGe, ureia e evolução temporal.	Documentar LRA/DRC e velocidade de progressão.
Equilíbrio ácido-base	Bicarbonato, cloro, potássio, gasometria quando indicada, pH urinário.	ATR proximal pode coexistir com DRC; pH urinário varia conforme bicarbonato plasmático.
Fosfato e osso	Fósforo, cálcio, fosfatase alcalina, PTH, 25-OH-vitamina D, excreção fracionada de fosfato/TmP-GFR.	Fósforo sérico normal não exclui fosfatúria em DRC.
Glicose	Glicemia e urina tipo I.	Glicosúria com normoglicemia sugere falha proximal; considerar iSGLT2.
Ácido úrico	Uricemia e excreção fracionada de ácido úrico.	Hipouricemia ou perda fracionada inapropriada.
Proteínas urinárias	Proteína total, albumina, relação proteína/creatinina, relação albumina/creatinina, imunofixação urinária e, quando disponível, β2-microglobulina/α1-microglobulina.	Desproporção entre proteína total e albumina sugere componente tubular/cadeia leve.
Pesquisa clonal	Eletroforese e imunofixação sérica/urinária, cadeias leves livres e razão ajustada à TFGe, hemograma, cálcio, imagem e medula conforme hematologia.	Pico sérico ausente não exclui GMSR; a interpretação da razão FLC depende da função renal e do ensaio.
Biópsia renal	ML, IF-F, IF-P com pronase quando necessário, vermelho Congo e ME; IEM/proteômica em casos selecionados.	Caracterizar variante, cadeia, cronicidade e lesões concomitantes.

Fonte: Elaboração própria com base em Sprangers et al. (2026), Nasr et al. (2025) e Mirza e Gupta (2022).

4.9 Caracterização morfológica

4.9.1 Microscopia de luz

O padrão dominante é lesão tubular proximal, ela pode ser aguda, crônica ou mista. É encontrado achados como a perda da borda em escova, achatamento epitelial, tumefação, vacuolização, blebs apicais, descamação, necrose focal e denudação da membrana basal. Sua intensidade varia desde alterações focais sutis a LTA difusa e grave. A fibrose intersticial e a atrofia tubular devem ser quantificadas, o que reflete o dano irreversível (Stokes et al., 2016; Zhang et al., 2026).

Na variante cristalina, as inclusões podem ser eosinofílicas, fucsinofílicas no tricrômico, fracamente PAS positivas e não argirofílicas. Seu formato é capaz de ser romboide, acicular, retilínea ou poligonal. Fissuras e espaços claros podem representar cristais extraídos ou opticamente transparentes. Em determinados casos, o citoplasma assume aspecto grosseiramente granular, espumoso ou pálido (Stokes et al., 2016; Machado e Silva et al., 2024).

A variante fibrilar, demonstrou apenas cinco dos 11 casos da série de 2026 mostraram inclusões reconhecíveis na luz. Elas apareciam como agregados ou feixes irregulares, eosinofílicos, fucsinofílicos, PAS negativos e não argirofílicos, ou conferiam aspecto espumoso ao citoplasma. Nos demais, havia apenas LTA, evidenciando a baixa sensibilidade da ML (Zhang et al., 2026).

A variante amiloide, os depósitos são focais, esféricos ou globulares, argirofílicos, azuis no tricrômico e vermelho Congo positivos. A birrefringência sob luz polarizada é obrigatória para defini-los como amiloides. A escassez e a localização intracelular podem exigir cortes adicionais e revisão cuidadosa (Zhang et al., 2026).

Na indigestão lisossomal, as células podem ser normais ou hipertróficas, com gotículas e grânulos citoplasmáticos grosseiros, eosinofílicos e fucsinofílicos, geralmente não argirofílicos. A arquitetura tubular pode estar relativamente preservada e a LTA ser leve, o que amplia a necessidade de correlação com IF, ME e dados clínicos (Zhang et al., 2026).

Os glomérulos podem ser normais na TPCL isolada a depender do quadro de insuficiência renal apresentada. Alterações como apagamento de pedicelos, colapso, depósitos amiloides, material granular em membranas basais ou proliferação glomerular sugerem lesão associada e devem ser descritas separadamente. Vasos e interstício devem ser avaliados para cristais, amiloide e histiocitose (Patel et al., 2020; Nasr et al., 2025).

4.9.2 Imunofluorescência

O principal achado é a restrição de cadeia leve no citoplasma das células tubulares proximais. O padrão encontrado possibilita ser granular, em gotículas, globular ou corresponder a inclusões. A cadeia presente deve ser comparada com a ausente e com a proteína circulante. A demonstração de kappa positiva e lambda negativa, ou vice-versa, em distribuição correspondente com a lesão sustenta a sua natureza monoclonal (Mirza; Gupta, 2022).

A IF em tecido congelado possui baixa sensibilidade em inclusões organizadas. Na coorte de Stokes et al., a cadeia monoclonal foi demonstrada tão somente em cerca de um terço dos casos cristalinos pela IF-F, enquanto a recuperação antigênica em parafina aumentou substancialmente a identificação. No estudo de 2026, a IF-F foi positiva em 18,2% dos cristalinos e em nenhum caso fibrilar (Stokes et al., 2016; Zhang et al., 2026).

Diante de suspeita clínica ou morfológica e IF-F negativa, deve ser realizada IF em tecido parafinado após digestão com pronase. Na variante fibrilar, a sensibilidade permaneceu incompleta, de 63,6%, demonstrando que a negatividade após pronase também não exclui doença. A IEM pode confirmar a cadeia leve diretamente nas fibrilas (Sprangers et al., 2026; Zhang et al., 2026).

O painel deve pesquisar imunoglobulinas, complemento e cadeias leves para identificar lesões concomitantes. Marcação linear de cadeia leve ao longo de membranas basais sugere MIDD; cilindros distais monoclonais sugerem nefropatia por cilindros; depósitos glomerulares podem representar amiloidose, PGNMID, crioglobulinemia ou outra GMSR (Machado e Silva et al., 2024; Nasr et al., 2025).

A positividade tubular isolada não é sinônimo de TPCL. Túbulos proximais fisiologicamente reabsorvem proteínas filtradas, e intensa sobrecarga pode produzir marcação citoplasmática. O diagnóstico exige lesão, organização anormal ou indigestão lisossomal, além de correlação com disfunção proximal ou dano renal (Sprangers et al., 2026).

4.9.3 Microscopia eletrônica e imunomicroscopia eletrônica

A ME é o método definidor da subclassificação. Deve avaliar o epitélio proximal em baixa e alta magnificação, procurando cristais, fibrilas, lisossomos anormais, alterações mitocondriais, perda de microvilos, vacuolização e descamação. A amostragem deve incluir múltiplos túbulos, porque as inclusões podem ser focais (Nasr et al., 2025; Zhang et al., 2026).

Na variante cristalina, observam-se estruturas eletrodensas ou relativamente eletrolucentes, romboides, poligonais, aciculares, retangulares ou em bastonetes, com bordas nítidas e, por vezes, estriações ou padrão de rede. Possibilitam estar delimitadas por membrana lisossomal ou livres no citoplasma. Cristais podem também ser identificados em podócitos, histiócitos e outras células (Stokes et al., 2016; Zhang et al., 2026).

Na variante fibrilar, há fibrilas de 6 a 18 nm com contornos irregulares, em feixes compactos, arranjos entrelaçados, espinha de peixe, espirais ou filamentos finos. A heterogeneidade dimensional e a negatividade para vermelho Congo distinguem-nas do amiloide. A ausência de DNAJB9 nas fibrilas ajuda a afastar glomerulonefrite fibrilar (Zhang et al., 2026).

Na variante amiloide, as fibrilas medem 8 a 12 nm, são retas, não ramificadas e não delimitadas por membrana. A ultraestrutura isolada não basta: a positividade pelo vermelho Congo é necessária para a denominação amiloide. A IEM pode demonstrar a cadeia leve nas fibrilas (Zhang et al., 2026).

Na indigestão lisossomal, predominam lisossomos aumentados, irregulares ou arredondados, com conteúdo granular ou mosqueado de densidade variável, sem organização cristalina ou fibrilar. A IEM é valiosa para provar que o material corresponde à cadeia leve monoclonal (Zhang et al., 2026).

Além das inclusões, a ME deve avaliar pedicelos podocitários, membranas basais e depósitos eletrodensos. Apagamento extenso sugere podocitopatia; depósitos lineares granulares em membranas basais favorecem MIDD; fibrilas extracelulares Congo vermelho positivas indicam amiloidose. Cilindros intraluminais precisam ser correlacionados com nefropatia por cilindros (Patel et al., 2020; Nasr et al., 2025).

4.9.4 Integração das modalidades e critérios diagnósticos

O diagnóstico é construído por integração. A microscopia de luz define padrão de lesão e cronicidade; a imunofluorescência demonstra restrição e investiga lesões associadas; a microscopia eletrônica caracteriza a organização e a localização subcelular. Nenhum método isolado é suficiente em todos os casos (Nasr et al., 2025; Sprangers et al., 2026).

Quadro 4 - Síntese morfológica por variante e modalidade

Variante	Microscopia de luz	Imunofluorescência	Microscopia eletrônica
Cristalina	Cristais eosinofílicos/fucsinofílicos, PAS fraco, não argirofílicos; LTA geralmente evidente; podem ser claros ou invisíveis.	Restrição kappa predominante; IF-F frequentemente negativa; IF-P geralmente sensível.	Cristais geométricos, eletrodensos/eletrolucentes, com bordas nítidas; intra-lisossomais ou citoplasmáticos.
Fibrilar	Feixes ou inclusões irregulares em parte dos casos; PAS e Congo vermelho negativos; frequentemente apenas LTA.	IF-F negativa na série; IF-P kappa em parte; IEM pode ser necessária.	Fibrilas 6-18 nm, irregulares, em feixes, espinha de peixe ou arranjos entrelaçados; DNAJB9 negativo.
Amiloide	Depósitos globulares/esféricos, argirofílicos, azuis no tricrômico e Congo vermelho positivos.	IF-F pode ser negativa; IF-P e IEM demonstram a cadeia, lambda nos casos descritos.	Fibrilas 8-12 nm, retas, não ramificadas, não delimitadas por membrana.
Indigestão lisossomal	Grânulos grosseiros e fucsinofílicos; arquitetura relativamente preservada; LTA/cronicidade leves.	Restrição kappa ou lambda, com sensibilidade variável na IF-F e IF-P.	Lisossomos aumentados e irregulares com material granular/mosqueado não organizado.

Fonte: Elaboração própria com base em Stokes et al. (2016) e Zhang et al. (2026).

4.9.5 Relevância do consenso RPS/IKMG de 2025

O artigo indicado pelo link corresponde a um consenso de definições patológicas e terminologia, não a uma revisão clínica isolada da TPCL. Seu objetivo é reduzir a variabilidade diagnóstica nas lesões renais associadas à gamopatia monoclonal. Para cada lesão, o grupo propõe critérios pré-requisitos, considerados obrigatórios, e características de suporte, não obrigatórias (Nasr et al., 2025).

A aplicação à TPCL exige distinguir os elementos que provam a entidade daqueles que apenas aumentam a probabilidade. Inclusão intracelular organizada ou indigestão lisossomal com cadeia leve correspondente e lesão tubular constitui o núcleo diagnóstico; síndrome de Fanconi, proteína monoclonal sérica/urinária, predominância kappa e lesões associadas são elementos de suporte, cuja ausência não exclui todos os subtipos (Nasr et al., 2025; Zhang et al., 2026).

O consenso também sustenta a adoção de terminologia específica e descritiva no laudo. Em vez de “depósitos de cadeia leve” sem qualificação, recomenda-se informar compartimento, tipo celular, organização, cadeia, técnica utilizada e lesões concomitantes. Essa precisão facilita a correlação com o clone e a escolha terapêutica (Nasr et al., 2025).

A ênfase em ME e técnicas auxiliares é particularmente relevante para TPCL, pois o diagnóstico pode ser perdido pela ML ou IF-F. A classificação em quatro variantes publicada posteriormente é coerente com o princípio do consenso de nomear entidades segundo propriedades morfológicas reproducíveis, embora deva ser validada e harmonizada em futuros documentos internacionais (Nasr et al., 2025; Zhang et al., 2026).

4.10 Diagnóstico diferencial

Quadro 5 - Diagnósticos diferenciais prioritários

Diagnóstico	Elementos favoráveis	Elementos que diferenciam da TPCL
Nefropatia por cilindros de cadeia leve	LRA, grande carga de FLC, cilindros monoclonais.	Cilindros fraturados e angulares em túbulos distais/coletores, reação de células gigantes; não é predominantemente intracelular proximal.
MIDD	Proteinúria, disfunção renal, cadeia monoclonal.	Deposição linear/pseudolinear em membranas basais glomerulares e tubulares; depósitos granulares na ME.
Amiloidose AL	Síndrome nefrótica, cardiopatia, neuropatia, cadeia monoclonal.	Depósitos extracelulares Congo vermelho positivos; na variante amiloide tubular, avaliar componente sistêmico.
Podocitopatia cristalina	Cristais de cadeia leve e proteinúria.	Cristais em podócitos, apagamento de pedicelos e possível colapso; pode coexistir com TPCL.
Histiocitose por armazenamento de cristais	Cristais kappa e gamopatia.	Predomínio em histiócitos intersticiais/glomerulares; células pseudo-Gaucher.
Glomerulonefrite fibrilar	Fibrilas e proteinúria.	Depósitos glomerulares extracelulares, geralmente DNAJB9 positivos; TPCL fibrilar é intracelular proximal e DNAJB9 negativa.
Nefrite tubulointersticial por fármacos/autoimune	Disfunção renal, acidose, inflamação intersticial.	Tubulite/infiltrado e história causal; não há inclusões monotípicas organizadas. Sjögren costuma causar ATR distal.
Tubulopatia por tenofovir/ifosfamida/metais	Fanconi adquirida.	Exposição medicamentosa/toxicológica; ausência de cadeia monoclonal organizada; ME pode mostrar mitocôndrias dismórficas.
Doenças hereditárias do túbulo proximal	Fanconi, nefrocalcinose ou doença sistêmica.	Início precoce, história familiar, achados sindrômicos e ausência de clone monoclonal.
Sobrecarga fisiológica de cadeias leves	Alta FLC e positividade tubular.	Ausência de lesão, Fanconi, cristais/fibrilas ou lisossomos patológicos; requer cautela nas formas não organizadas.

Fonte: Elaboração própria com base em Mirza e Gupta (2022), Nasr et al. (2025), Sprangers et al. (2026) e Zhang et al. (2026).

A distinção entre TPCL e nefropatia por cilindros é essencial porque ambas podem coexistir e possuir diferentes ritmos de apresentação. A presença de cilindros monoclonais não dispensa avaliação sistemática do epitélio proximal, especialmente quando há Fanconi ou proteinúria tubular (Santos; Zanetti; Santos, 2023).

Na variante fibrilar, a negatividade para vermelho Congo e DNAJB9, associada à localização intracelular proximal, separa o padrão de glomerulonefrite fibrilar. Na variante amiloide, a positividade pelo vermelho Congo obriga a considerar amiloidose AL, mesmo quando os depósitos parecem limitados ao túbulo (Zhang et al., 2026).

Medicamentos e autoimunidade possuem a possibilidade de coexistir com gamopatia monoclonal. A presença de uma etiologia comum de nefrite intersticial não deve encerrar a investigação quando o fenótipo é Fanconi, a proteinúria é predominantemente não albuminúrica ou a biópsia mostra inclusões monotípicas (Sprangers et al., 2026).

4.11 Tratamento

4.11.1 Princípios gerais e terapia de suporte

O tratamento deve ser coordenado entre nefrologista, hematologista, patologista renal e, quando necessário, equipe de transplante. Os objetivos são controlar complicações metabólicas, preservar função renal, reduzir a produção da cadeia nefrotóxica e evitar recorrência ou progressão (Sprangers et al., 2026).

A terapia de suporte inclui correção da acidose com álcalis, reposição de potássio, fosfato e vitamina D conforme as perdas, tratamento da osteomalácia e prevenção de fraturas. A reposição precisa ser monitorada, pois a correção da acidose pode elevar a necessidade de potássio e a fosfatoterapia exige vigilância de cálcio, PTH e nefrocalcinose (Sprangers et al., 2026).

Devem ser evitados desidratação, anti-inflamatórios não esteroides, contraste desnecessário e outros nefrotóxicos. O manejo da pressão arterial e do risco cardiovascular segue princípios de DRC, mas é necessário considerar tendência a hipocalemia, acidose e perdas salinas. Inibidores de SGLT2 podem causar glicosúria e dificultar a avaliação de Fanconi; seu uso deve ser contextualizado e não confundido com defeito tubular espontâneo (Vakiti et al., 2024).

A doença óssea requer avaliação específica, pois a dor pode ser atribuída equivocadamente a lesões líticas do mieloma. Fosfatúria crônica, elevação de fosfatase alcalina e deficiência de vitamina D favorecem osteomalácia, enquanto imagem e investigação hematológica avaliam doença óssea neoplásica (Sprangers et al., 2026).

4.11.2 Terapia dirigida ao clone

A indicação deve equilibrar progressão renal, complicações metabólicas, cronicidade na biópsia, probabilidade de resposta, idade e toxicidade. O consenso europeu admite conduta expectante em alguns pacientes com curso lento e baixo risco; recomenda considerar terapia dirigida ao clone quando há complicações metabólicas relevantes ou alto risco de deterioração renal (Sprangers et al., 2026).

A escolha depende do tipo clonal. Em clones plasmocitários, esquemas baseados em inibidor de proteassoma, frequentemente bortezomibe, são utilizados por rapidez de redução das cadeias leves e possibilidade de uso em disfunção renal. Anticorpos anti-CD38, agentes imunomoduladores, alquilantes e corticosteroides podem integrar estratégias individualizadas. Em clones linfocitários B, regimes baseados em rituximabe são considerados conforme a doença de base (Vakiti et al., 2024; Sprangers et al., 2026).

A meta hematológica é reduzir profundamente a cadeia leve envolvida, idealmente alcançando resposta completa ou muito boa resposta parcial. A resposta deve ser acompanhada por cadeia leve livre, imunofixação e avaliação do clone. A resposta renal é mais lenta e deve incluir TFGe, proteinúria total, albuminúria e marcadores de disfunção proximal (Sprangers et al., 2026).

A evidência específica para TPCL deriva principalmente de séries retrospectivas e relatos. Na coorte de Stokes et al., a TFGe inicial foi o principal preditor da função final, e pacientes cristalinos selecionados para transplante de células-tronco mantiveram ou melhoraram a função renal. Esses dados favorecem diagnóstico e intervenção antes de fibrose extensa, mas não eliminam viés de seleção (Stokes et al., 2016).

4.11.3 Transplante autólogo de células-tronco

O transplante autólogo geralmente é considerado em pacientes elegíveis com clone plasmocitário, conforme critérios hematológicos, reserva funcional, comorbidades e resposta à indução. A presença de disfunção renal não constitui contraindicação absoluta, mas exige ajuste de condicionamento e avaliação rigorosa de toxicidade (Kono et al., 2023).

Um relato de 2023 descreveu paciente com TPCL e lesão renal grave tratado com bortezomibe, ciclofosfamida e dexametasona, seguido de transplante autólogo, com resposta hematológica profunda e melhora renal. O caso demonstra viabilidade e potencial benefício, mas não permite generalização de eficácia (Kono et al., 2023).

A decisão deve ser multidisciplinar e considerar que a reversão tubular pode ser incompleta quando há atrofia e fibrose. A melhora metabólica, a estabilização da TFGe e a redução da proteinúria são desfechos clinicamente relevantes mesmo sem normalização completa.

4.11.4 Transplante renal

O transplante renal é considerado em DRC terminal, desde que o clone esteja controlado e o risco de recorrência seja aceitável. Como a cadeia leve nefrotóxica persiste se o clone permanecer ativo, a recorrência no enxerto é biologicamente plausível. A avaliação deve incluir profundidade e duração da resposta hematológica, disponibilidade de tratamento de resgate e condição sistêmica (Sprangers et al., 2026).

A biópsia do rim nativo e a correta classificação da lesão são relevantes para estimar risco de recorrência. A terapia dirigida ao clone antes do transplante e o monitoramento pós-transplante de FLC, proteinúria e função renal devem ser planejados em conjunto com

hematologia. Não há ensaios específicos que definam um intervalo universal de remissão para TPCL (Sprangers et al., 2026).

4.11.5 Monitoramento

Quadro 6 - Princípios terapêuticos e monitoramento

Eixo	Conduta	Parâmetros de seguimento
Perdas tubulares	Álcali, potássio, fosfato e vitamina D conforme necessidade.	Bicarbonato, potássio, fósforo, cálcio, PTH, fosfatase alcalina, sintomas e frações de excreção.
Proteção renal	Evitar nefrotóxicos e desidratação; controlar PA e risco cardiovascular.	Creatinina/TFGe, PA, peso, eventos de LRA e medicamentos.
Clone plasmocitário	Esquema individualizado, frequentemente baseado em bortezomibe; considerar anti-CD38/TCTH em selecionados.	FLC e diferença envolvida-não envolvida, imunofixação, medula e critérios hematológicos.
Clone B	Tratamento conforme entidade, frequentemente rituximabe em regimes selecionados.	Proteína M, clone, hemograma e resposta da doença hematológica.
Resposta renal	Acompanhar estabilização ou melhora e não apenas remissão hematológica.	TFGe, proteína total, albuminúria, proteinúria tubular e Fanconi.
Transplante renal	Considerar após controle clonal e avaliação individual do risco de recorrência.	FLC, proteinúria e função do enxerto; biópsia sem alterações.

Fonte: Elaboração própria com base em Stokes et al. (2016), Kono et al. (2023) e Sprangers et al. (2026).

4.12 Prognóstico

O curso é heterogêneo. Alguns pacientes mantêm função estável por anos, enquanto outros evoluem com DRC progressiva, complicações metabólicas incapacitantes ou doença renal terminal. A velocidade depende da carga e da estrutura da cadeia leve, intensidade da LTA, extensão de fibrose/atrofia, lesões concomitantes e resposta clonal (Stokes et al., 2016).

Na principal coorte, a TFGe inicial foi o único preditor independente da TFGe final. Esse achado destaca que o diagnóstico tardio limita a recuperação, mesmo quando o clone é controlado. A lesão tubular aguda pode melhorar, mas a atrofia e a fibrose são pouco reversíveis (Stokes et al., 2016).

No estudo das quatro variantes, a forma fibrilar apresentou disfunção renal relevante e Fanconi frequente. Após terapia dirigida ao clone, a maioria manteve função renal estável e 85% apresentou melhora da disfunção tubular, embora a redução da proteinúria tenha sido menor que na forma cristalina. A amostra pequena impede conclusões prognósticas definitivas (Zhang et al., 2026).

A resposta hematológica profunda tende a associar-se à estabilização renal, mas não há relação perfeita. O monitoramento deve valorizar a tendência da TFGe, proteinúria total e albuminúria separadamente, estado ácido-base, fósforo, potássio e manifestações ósseas (Sprangers et al., 2026).

A recorrência é preocupação no transplante renal quando o clone não está controlado. A ausência de cadeia leve detectável ou de clone medular não garante risco zero, razão pela qual o seguimento deve ser prolongado e multidisciplinar (Sprangers et al., 2026).

4.13 Peculiaridades, controvérsias e situações especiais

Quadro 7 - Armadilhas e peculiaridades relevantes para o nefrologista

Situação	Risco de erro	Conduta sugerida
Fósforo normal em DRC	Excluir Fanconi com base no valor sérico.	Calcular excreção fracionada/TmP-GFR e interpretar no contexto da TFGe.
Glicosúria ausente	Descartar disfunção proximal.	Pesquisar outros componentes; Fanconi costuma ser incompleta.
Uso de iSGLT2	Atribuir toda glicosúria à TPCL.	Relacionar com medicamentos e buscar fosfatúria, uricosúria, acidose e proteinúria tubular.
IF-F negativa	Excluir TPCL.	Realizar IF-P com pronase; considerar IEM em fibrilas ou casos discordantes.
ML sem cristais	Classificar como não TPCL.	Examinar múltiplos túbulos por ME; cristais podem ser focais.
Restrição tubular sem lesão	Diagnosticar TPCL por sobrecarga.	Exigir lesão/disfunção e estrutura anormal; evitar causalidade excessiva.
Proteinúria nefrótica	Atribuir ao túbulo proximal.	Pesquisar podocitopatia, amiloidose, MIDD ou outra glomerulopatia.
Fibrilas intracelulares	Confundir com glomerulonefrite fibrilar.	Avaliar localização, Congo vermelho, DNAJB9, diâmetro e IEM.
Amiloide intracelular	Tratar como lesão tubular isolada.	Investigar amiloidose AL sistêmica e depósitos em outros compartimentos.
Clone pequeno	Considerar a gamopatia “insignificante”.	Reconhecer GMSR e discutir terapia segundo risco renal/metabólico.
Sjögren ou fármaco concomitante	Encerrar investigação em causa comum.	Admitir coexistência e pesquisar para proteína diante de Fanconi/inclusões monotípicas.

Fonte: Elaboração própria com base em Stokes et al. (2016), Patel et al. (2020), Nasr et al. (2025), Sprangers et al. (2026) e Zhang et al. (2026).

A primeira controvérsia é a própria fronteira diagnóstica da forma sem depósitos organizados. Lisossomos aumentados e restrição de cadeia leve podem representar lesão patológica ou resposta fisiológica à sobrecarga. A classificação de indigestão lisossomal procura aumentar a especificidade ao exigir evidência clínica de dano e exclusão de outras causas (Sprangers et al., 2026; Zhang et al., 2026).

A segunda é a nomenclatura. “TPCL não cristalina” permanece difundida, mas deve ser qualificada no laudo sempre que a ME identificar fibrilas, amiloide ou lisossomos anormais. Essa abordagem comunica melhor o grau de certeza e orienta diagnósticos diferenciais (Nasr et al., 2025; Zhang et al., 2026).

A terceira é a decisão de tratar um curso indolente. A observação pode ser razoável em pacientes selecionados sem complicações e com estabilidade prolongada; entretanto, a função

renal inicial influencia o desfecho e a doença óssea pode progredir silenciosamente. A decisão deve ser reavaliada periodicamente (Stokes et al., 2016; Sprangers et al., 2026).

A quarta é a coexistência de lesões. O mesmo paciente pode apresentar TPCL, nefropatia por cilindros, MIDD, amiloidose, histiocitose cristalina e podocitopatia. A atribuição de toda proteinúria ou disfunção a uma única entidade pode levar a prognóstico e monitoramento inadequados (Patel et al., 2020; Nasr et al., 2025).

A quinta é a limitação da evidência terapêutica. Séries retrospectivas e relatos favorecem terapia dirigida ao clone em pacientes de risco, mas não há ensaios randomizados específicos para cada variante. As recomendações devem ser apresentadas como consenso especializado e decisão individualizada, não como protocolo universal (Sprangers et al., 2026).

5 DISCUSSÃO

A TPCL por cadeia leve kappa é um modelo de lesão renal em que a qualidade da proteína supera a quantidade do clone. O glomérulo filtra a cadeia leve, o túbulo proximal concentra e internaliza a proteína, e o sistema lisossomal expõe suas propriedades de resistência à proteólise e autoagregação. Dessa forma, um clone pequeno pode produzir dano renal e metabólico desproporcional (Stokes et al., 2016; Sprangers et al., 2026).

A apresentação prototípica - adulto com cadeia leve kappa, Fanconi e cristais proximais - é altamente sugestiva, mas representa apenas parte do espectro. A prática nefrológica deve reconhecer formas incompletas, nas quais há fósforo sérico aparentemente normal, glicosúria ausente, proteinúria não albuminúrica, DRC lenta ou LRA. O valor de uma abordagem sindrômica está em combinar múltiplos sinais iniciais em vez de esperar a síndrome completa (Sprangers et al., 2026).

A classificação em quatro variantes melhora a comunicação entre nefrologista e patologista. A variante cristalina é a mais estabelecida e específica; a fibrilar demonstra que uma organização não amiloide pode escapar à ML e à IF convencional; a amiloide muda o horizonte clínico ao exigir avaliação sistêmica; e a indigestão lisossomal evidencia a necessidade de não confundir captação com doença. A microscopia eletrônica deixa de ser apenas confirmatória e torna-se classificatória (Zhang et al., 2026).

A baixa sensibilidade da IF-F é uma das principais causas de subdiagnóstico. O achado de 0% de positividade na variante fibrilar e de apenas 18,2% na cristalina na coorte de 2026 demonstra que um laudo negativo em congelamento não encerra a investigação. O uso

de IF-P com pronase deve ser protocolado quando existe suspeita clínica ou morfológica, e a IEM deve ser considerada quando as fibrilas permanecem sem tipagem (Zhang et al., 2026).

O consenso RPS/IKMG de 2025 é relevante por transformar essa complexidade em linguagem padronizada. Ao separar critérios obrigatórios de achados de suporte, o documento desencoraja diagnósticos baseados exclusivamente em associação clínica ou positividade inespecífica. Para o nefrologista, um laudo mais preciso permite discutir com hematologia se a proteína demonstrada no rim é efetivamente nefrotóxica e se o clone deve ser tratado (Nasr et al., 2025).

A quantificação simultânea de proteína total e albumina urinária merece destaque. Uma grande diferença entre ambas sugere cadeia leve e proteínas de baixo peso molecular, enquanto albuminúria dominante aponta para envolvimento glomerular. Essa informação orienta a leitura da biópsia e o acompanhamento da resposta: a redução da FLC pode melhorar o componente tubular, mas a albuminúria pode persistir se houver podocitopatia ou amiloidose (Patel et al., 2020).

O tratamento deve evitar dois extremos: negar terapia porque o clone é pequeno ou indicar terapia agressiva a todo achado tubular monoclonal. Complicações metabólicas, progressão renal, LTA ativa, baixa cronicidade e possibilidade de resposta favorecem intervenção. Curso estável, idade avançada, comorbidades importantes e fibrose extensa podem favorecer manejo conservador, desde que haja seguimento estruturado (Stokes et al., 2016; Sprangers et al., 2026).

A função renal no diagnóstico é determinante. A associação entre TFGe inicial e desfecho final sugere que a janela de prevenção precede a DRC avançada. O tratamento pode reduzir a produção da cadeia leve, mas não reconstrói néfrons perdidos. Isso torna a triagem dirigida - e não indiscriminada - importante em adultos com Fanconi adquirido, osteomalácia inexplicada, proteinúria tubular e gamopatia monoclonal (Stokes et al., 2016).

O trabalho possui limitações inerentes às fontes. A maioria dos dados provém de séries retrospectivas, centros especializados e relatos, com possível viés de seleção e heterogeneidade terapêutica. A classificação em quatro variantes deriva de uma única coorte e deve ser reproduzida. A variante amiloide contém apenas dois casos, e os resultados de IEM não refletem disponibilidade rotineira. Apesar disso, a convergência entre clínica, IF-P e ME oferece base suficientemente consistente para aplicação cuidadosa na prática.

6 CONCLUSÃO

A tubulopatia proximal por cadeia leve kappa é uma doença renal rara, frequentemente subdiagnosticada, que decorre da internalização e do processamento anormal de uma cadeia leve monoclonal nefrotóxica no epitélio proximal. Sua importância clínica independe do tamanho do clone e pode justificar o diagnóstico de GMSR e a discussão de terapia hematológica.

A classificação ultraestrutural contemporânea reconhece quatro variantes: cristalina, fibrilar, amiloide e com indigestão lisossomal. A variante cristalina mantém forte associação com kappa e síndrome de Fanconi; a fibrilar é Congo vermelho negativa, frequentemente invisível na ML e pode exigir IEM; a amiloide é Congo vermelho positiva e exige investigação sistêmica; e a indigestão lisossomal requer correlação rigorosa para distinguir doença de sobrecarga fisiológica.

O diagnóstico exige integração entre clínica, estudo metabólico, pesquisa monoclonal e biópsia renal. A microscopia de luz define lesão e cronicidade, a imunofluorescência demonstra restrição e a microscopia eletrônica estabelece a organização das inclusões. A IF em parafina com pronase deve ser realizada quando a IF em congelamento é negativa e a suspeita persiste.

O tratamento inclui reposição de bicarbonato, potássio, fosfato e vitamina D, manejo da doença óssea e redução de nefrotoxinas. A terapia dirigida ao clone deve ser individualizada, priorizando pacientes com complicações metabólicas, progressão renal ou risco elevado, e avaliando resposta hematológica e renal de forma paralela. Transplante autólogo e transplante renal podem ser considerados em pacientes selecionados.

O consenso RPS/IKMG de 2025 fortalece a padronização terminológica e a distinção entre critérios obrigatórios e achados de suporte. Para o nefrologista, a mensagem central é que Fanconi incompleta, IF-F negativa e ausência de cristais na ML não excluem TPCL. A detecção precoce, o processamento adequado da biópsia e a colaboração multidisciplinar são os principais instrumentos para preservar função renal e reduzir complicações.

REFERÊNCIAS

CUSTODIO, Fabiano Bichuette et al. Tubulopatia proximal de cadeia leve como manifestação inicial de mieloma múltiplo. Brazilian Journal of Nephrology, Resumos do Congresso Brasileiro de Nefrologia, 2024. DOI: BJNAbstract_CBN241093.

KONO, Asuka; BANDO, Kana; TAKAHATA, Atsushi; TOYOTA, Shigeo. Successful autologous stem cell transplantation for light chain proximal tubulopathy with severe kidney injury. Clinical Case Reports, v. 11, n. 12, e8337, 2023. DOI: 10.1002/ccr3.8337.

MACHADO E SILVA, Juliana Reis; CUSTODIO, Fabiano Bichuette; SILVA, Aline Cristina Souza da; REIS, Marlene Antônia dos (org.). Atualizações em nefropatologia: volume II. 1. ed. João Pessoa: Editora Creative, 2024. DOI: 10.53924/nefropatv2.

MIRZA, Rusella; GUPTA, Rajib K. Light chain proximal tubulopathy. Pathology Outlines, 2022. Disponível em: https://www.pathologyoutlines.com/topic/kidneylcpt.html. Acesso em: 24 jul. 2026.

NASR, Samih H. et al. Renal Pathology Society/International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group consensus on pathologic definitions and terminology of monoclonal gammopathy-associated kidney lesions. Kidney International, v. 108, n. 2, p. 184-193, 2025. DOI: 10.1016/j.kint.2025.04.007.

PATEL, Ankit B.; CHOI, John Y.; MUTTER, Walter P.; WEINS, Astrid; RIELLA, Leonardo V. Crystalline light chain proximal tubulopathy and podocytopathy: a case report. Brazilian Journal of Nephrology, v. 42, n. 1, p. 99-105, 2020. DOI: 10.1590/2175-8239-JBN-2019-0086.

SANTOS, Aline Rocha; ZANETTI, Linik; SANTOS, Daniel Rinaldi dos. Doença renal no mieloma múltiplo. Revista Científica Iamspe, v. 12, n. 2, p. 12-27, 2023.

SPRANGERS, Ben et al. Executive summary of the European consensus report on the diagnosis and treatment of monoclonal gammopathy of renal significance. Clinical Kidney Journal, v. 19, n. 6, sfag163, 2026. DOI: 10.1093/ckj/sfag163.

STOKES, Michael B. et al. Light chain proximal tubulopathy: clinical and pathologic characteristics in the modern treatment era. Journal of the American Society of Nephrology, v. 27, n. 5, p. 1555-1565, 2016. DOI: 10.1681/ASN.2015020185.

VAKITI, Anusha; PADALA, Sandeep A.; HASHMI, Muhammad F.; MEWAWALLA, Prerna. Renal disease in monoclonal gammopathies. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2024. Atualizado em: 4 mar. 2024. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499952/. Acesso em: 24 jul. 2026.

ZHANG, Xu et al. Fibrillary light chain proximal tubulopathy: a distinct subtype within the spectrum of light chain proximal tubulopathy. Modern Pathology, v. 39, n. 3, 100967, 2026. DOI: 10.1016/j.modpat.2026.100967.

APÊNDICE A - MODELO DE DESCRIÇÃO ANATOMOPATOLÓGICA

O modelo deve ser adaptado aos achados reais, à quantidade de tecido e aos protocolos do laboratório. Ele não substitui a descrição individualizada dos compartimentos renais.

A.1 Microscopia de luz

Os cortes histológicos mostram [número] glomérulos, dos quais [número] globalmente esclerosados. Os glomérulos remanescentes apresentam [aspecto]. No compartimento tubular, observam-se alterações predominantes em túbulos proximais, caracterizadas por [perda da borda em escova/vacuolização/achatamento/descamação/necrose], associadas a inclusões intracitoplasmáticas [eosinofílicas e geométricas / fibrilares ou em feixes / globulares / granulares]. Há [grau] de lesão tubular aguda. A fibrose intersticial e a atrofia tubular comprometem aproximadamente [x]% do córtex. O interstício apresenta [grau e tipo de inflamação]. Vasos mostram [achados]. A coloração pelo vermelho Congo é [negativa/positiva, com birrefringência].

A.2 Imunofluorescência

A imunofluorescência em tecido [congelado/parafinado após digestão com pronase] demonstra marcação citoplasmática das células epiteliais dos túbulos proximais para cadeia leve [kappa/lambda], com ausência de marcação correspondente para [lambda/kappa], configurando restrição. [Descrever depósitos glomerulares, membranas basais, vasos e cilindros, se presentes.] IgG, IgA, IgM, C3 e C1q apresentam [resultados].

A.3 Microscopia eletrônica

A microscopia eletrônica demonstra [cristais intracitoplasmáticos de contornos nítidos e formas aciculares/romboides/poligonais / fibrilas não ramificadas de 6-18 nm em feixes ou arranjos entrelaçados / fibrilas amiloides de 8-12 nm / lisossomos aumentados com material granular e mosqueado]. Observam-se [edema mitocondrial, perda da borda em escova, vacuolização e desorganização]. [Não há/há] depósitos eletrodensos em membranas basais. [Não há/há] inclusões em podócitos ou histiócitos. A IEM [não realizada/demonstra marcação da cadeia leve nas inclusões].

A.4 Conclusão diagnóstica sugerida

TUBULOPATIA PROXIMAL POR CADEIA LEVE [KAPPA/LAMBDA], VARIANTE [CRISTALINA/FIBRILAR/AMILOIDE/COM INDIGESTÃO LISOSSOMAL], associada a [grau] de lesão tubular aguda e [percentual] de fibrose intersticial/atrofia tubular.

APÊNDICE B - CHECKLIST PARA O NEFROLOGISTA

- Confirmar se a proteinúria é predominantemente albuminúrica ou não albuminúrica.
- Pesquisar glicosúria normoglicêmica, bicarbonato, potássio, fósforo, ácido úrico, aminoacidúria e proteínas de baixo peso molecular.
- Calcular excreção fracionada de fosfato e ácido úrico; considerar TmP/GFR.
- Solicitar eletroforese e imunofixação sérica e urinária, além de cadeias leves livres com interpretação ajustada à TFGe.
- Revisar medicamentos que causam glicosúria ou Fanconi, especialmente inibidores de SGLT2, tenofovir e quimioterápicos.
- Garantir que a biópsia contenha tecido para ML, IF e ME.
- Se a IF-F for negativa, solicitar IF-P com pronase; considerar IEM quando houver fibrilas não tipadas.
- Confirmar a variante: cristalina, fibrilar, amiloide ou indigestão lisossomal.
- Pesquisar nefropatia por cilindros, MIDD, amiloidose, podocitopatia e histiocitose concomitantes.
- Quantificar fibrose intersticial/atrofia tubular e distinguir LTA potencialmente reversível de dano crônico.
- Discutir com hematologia a natureza do clone e a indicação de terapia dirigida ao clone.
- Tratar acidose, hipocalemia, fosfatúria, deficiência de vitamina D e osteomalácia.
- Monitorar paralelamente resposta hematológica e resposta renal/metabólica.
- Em DRC terminal, discutir transplante renal somente após avaliação do controle clonal e do risco de recorrência.

APÊNDICE C - ALGORITMO PRÁTICO DE INVESTIGAÇÃO E MANEJO

1. Suspeitar de TPCL diante de síndrome de Fanconi adquirida, proteinúria não albuminúrica, osteomalácia, glicosúria normoglicêmica ou disfunção renal associada a gamopatia monoclonal.
2. Caracterizar o fenótipo proximal com eletrólitos, equilíbrio ácido-base, frações de excreção e quantificação separada de proteína total e albumina urinária.
3. Demonstrar a proteína monoclonal com imunofixação sérica/urinária e cadeias leves livres; interpretar a razão conforme TFGe e método.
4. Realizar biópsia renal com ML, IF-F, vermelho Congo e ME quando houver indicação; preservar tecido cortical adequado.
5. Se a IF-F for negativa e a suspeita persistir, realizar IF-P com pronase; se fibrilas permanecerem sem tipagem, considerar IEM.
6. Classificar a variante ultraestrutural e documentar LTA, fibrose/atrofia e lesões concomitantes.
7. Corrigir imediatamente acidose, hipocalemia, hipofosfatemia, deficiência de vitamina D e doença óssea.
8. Encaminhar à hematologia para tipagem clonal e estratificação; discutir observação versus terapia dirigida ao clone segundo progressão renal, complicações, cronicidade e risco terapêutico.
9. Acompanhar FLC/imunofixação e, em paralelo, TFGe, proteinúria, albuminúria e parâmetros de Fanconi.
10. Reavaliar diagnóstico, adesão e lesões concomitantes se houver resposta hematológica sem estabilização renal.