

Tamara Veiga Faria

**Alterações glomerulares renais em pacientes com
câncer submetidos à autópsia: estudo clínico,
histológico e imunoistoquímico**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina de São José do Rio Preto para
obtenção do Título de Mestre no Curso de
Pós-graduação em Ciências da Saúde,
Eixo Temático: Medicina e Ciências
Correlatas.

São José do Rio Preto
2009

Tamara Veiga Faria

Alterações glomerulares renais em
pacientes com câncer submetidos à
autópsia: estudo clínico, histológico e
imunoistoquímico

Dissertação apresentada à Faculdade
de Medicina de São José do Rio Preto
para obtenção do Título de Mestre no
Curso de Pós-graduação em Ciências
da Saúde, Eixo Temático: Medicina e
Ciências Correlatas.

Orientador: Prof. Dra. Patrícia Maluf Cury
Co-orientador: Maria Alice Baptista

São José do Rio Preto, 2009

Faria, Tamara

Alterações glomerulares renais em pacientes com câncer submetidos à autopsia: estudo clínico, histológico e imuno-histoquímico /Tamara Faria

São José do Rio Preto, 2009

62 pág.

Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP

Eixo Temático: Medicina e Ciências Correlatas

Orientador: Prof. Dra. Patrícia Maluf Cury

Co-orientadora: Maria Alice Baptista

1. Glomerulopatias; 2. Câncer; 3. Estudo; 4. Clínico; 5. Imuno-histoquímico; 6. autopsias

Tamara Veiga Faria

**Alterações glomerulares renais em pacientes
com câncer e submetidos à autopsia: estudo
clínico, histológico e imunoistoquímico.**

BANCA EXAMINADORA

DISSERTAÇÃO PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE
MESTRE

Presidente e Orientador: Prof. Dra. Patrícia Maluf Cury

2º Examinador: Prof. Dr. Sérgio Vicente Serrano

3º Examinador: Prof. Dra. Jane Bonilha

Suplente: Prof. Dr. Gustavo Navarro

São José do Rio Preto, 09/06/ 2009.

SUMÁRIO

1	Introdução	09
1.1	As Glomerulopatias	09
1.2	As neoplasias e as glomerulopatias	11
1.3	Objetivos	15
2	Material e Método	19
3	Resultados	18
4	Discussão	29
5	Conclusões	39
	Referências Bibliográficas	40
	Apêndice - I	45

Dedicatória

Dedico à Prof. Dra. Patrícia Maluf Cury que acreditou em minha capacidade quando nem eu mais acreditava.

Dedico ao meu companheiro, Marcelo David que me ensinou a “andar” em meio a tantas dificuldades. Quando eu “caí” sempre me mostravam que era preciso tentar novamente. Se venci essa “batalha” é porque estive ao meu lado.

AGRADECIMENTOS

À Deus pela força, coragem, paciência, persistência e vontade de viver .E
à todos que diretamente ou indiretamente contribuíram para a
concretização desse estudo. E em especial à Prof. Dra. Maria Alice
Baptista pelo apoio e paciência de sempre.

À minha grande irmã – Thaíssa Veiga pela companhia em todas as horas
e aos funcionários do Departamento De Patologia e Medicina legal da
Faculdade De Medicina De São José Do Rio Preto.

“Em tudo dai graças” (I Ts. 5.18)

“(...) Decidi ver cada deserto como uma possibilidade de encontrar um oásis. (...) Naquele dia descobri que meu único rival não era mais que minhas próprias limitações e que enfrentá-las era a única e melhor forma de superá-las(...) “.

Walt Disney

LISTA DE QUADROS

QUADROS 1 Data de diagnóstico de neoplasia maligna, sítio tumoral e diagnósticos de atestado de óbito dos pacientes.....21

QUADROS 2 Diagnósticos clínicos, laboratoriais e histológicos dos 21 pacientes.....22

QUADRO 3: Diagnóstico anatomopatológico, imunoistoquímica renal e exames laboratoriais.24

Lista de Figuras

Figura 1: As glomerulopatias secundárias.....	10
Figura 2: A proteinúria como manifestação tumoral.....	15
Figura 3: Melanoma metastático em cérebro.....	26
1.a Hematoxilina e eosina (HE), 100X;.....	26
1.b Imunoistoquímica positive para HMB-45, 100X;.....	26
1.c Imunoistoquímica positive para S-100, 400X.....	27
Figura 4: Imunoistoquímica do rim	27
2a HE – Expansão de matrix mesangial glomerular , 100X;	28
2b Imunoistoquímica positiva para HMB-45 em alças de capilares mesangiais, 100X;	28
2c Imunoistoquímica positiva para S-100 em túbulo proximal, 100x.....	28

Lista de Abreviaturas e Símbolos

C9 – Complemento 9

EMBG – Espessamento de membrana basal das alças dos capilares glomerulares

GNM – Glomerulonefrite Membranosa

GESF – Glomeruloesclerose segmentar e focal

HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica

HCM – Hiper celularidade Mesangial

HMB-45 – Anticorpo HMB-45 (melanoma)

IAM – Infarto Agudo do Miocárdio

IC – Imunocomplexo

IgA- Imunoglobulina A

IgG – Imunoglobulina G

IgM – Imunoglobulina M

SVO – Serviço de verificação de óbito

S-100 – Anticorpo S-100 (melanoma)

TVP – Trombose Venosa Profunda

Resumo:

INTRODUÇÃO: A glomerulopatia, distúrbio morfológico e funcional, que lesam os glomérulos de forma primária ou secundária, pode ser diagnosticada em portadores de neoplasia, como uma síndrome paraneoplásica ou pode ser uma manifestação prévia ao aparecimento tumoral. A Glomerulonefrite Membranosa (GNM), principal glomerulopatia encontrada em pacientes com neoplasia que pode ser explicada pela deposição glomerular de imunocomplexos (IC). Apesar de uma etiologia ainda desconhecida, a GNM foi descrita como associada às neoplasias malignas principalmente aos carcinomas de pulmão e aos tumores do trato gastrointestinal. Essa associação tem a proteinúria como evidência sugerindo que tal manifestação clínica acompanharia uma recorrência tumoral. Na literatura não há uma explicação para a correlação de alterações renais e neoplasias malignas e as opções terapêuticas indicadas para o câncer e para glomerulopatias podem ser nefrotóxicas e imunossupressoras. **OBJETIVO:** Avaliar as alterações anatomo-patológicas e clínico - laboratoriais renais em pacientes com neoplasia maligna sem tratamento prévio. **MATERIAL E MÉTODO:** Foram incluídos ao estudo, os pacientes com diagnóstico histológico de neoplasia maligna, que foram submetidos à necropsia. Os critérios de exclusão foram: - idade abaixo de 18 anos; - pacientes previamente tratados; - história de nefropatia decorrentes de infecções, lupus eritematoso sistêmico, doenças hepáticas; - não apresentarem resultado de testes laboratoriais (urina tipo I, creatinina) seis meses prévios ao diagnóstico de malignidade. Os prontuários foram avaliados para a coleta de dados como os exames laboratoriais (creatinina e urina rotina). Fragmentos renais foram submetidos à coloração de Hematoxilina-Eosina (HE) e a avaliação Imuno-histoquímica com anticorpos monoclonais: IgA, IgG, IgM, C9 e citoqueratina de alto e baixo peso molecular, como AE1+AE3 nos casos de carcinoma e de HMB-45 e S100 para melanoma, avaliação essa para avaliar presença de antígeno tumoral. **RESULTADOS:** A amostra foi composta de 21 necropsias de pacientes com neoplasia maligna com média de idade de 71 anos. O tipo histológico tumoral mais incidente foram os adenocarcinomas gástricos. Em 67% dos casos, a neoplasia maligna foi a principal causa de óbito. A creatinina séria estava aumentada em 10 casos e os sedimentos urinários identificados foram: proteinúria (71,5%) e hematúria (23,8). Com a coloração com HE a principal alteração glomerular identificada foram 11 casos que apresentaram glomérulos com espessamento e no estudo imuno-histoquímico foram encontrados positividade de IgM (28,7%), de IgA(14,3%), e IgG (14,3%), com três casos de glomeruloesclerose segmentar e focal, dois casos de nefropatia de IgA e um caso de glomerulonefrite membranosa. Os marcadores HMB-45 e S-100 foram identificados como marcadores tumorais de melanoma em apenas um

caso e as citoqueratinas não foram identificadas como positivas nos demais glomérulos. **CONCLUSÃO:** Conclui-se que o comprometimento renal nas pacientes com neoplasia maligna apresenta um aspecto variado de alterações anatomopatológicas, principalmente às relacionadas à deposição de IC (antígenos tumorais e respostas-imunes) e alterações clínico-laboratoriais com a presença de proteinúria e hematúria, indicativos de doença em atividade.

Palavras Chaves: Doença renal, autópsia, estudo, clínico, imunoistoquímico, câncer;

Abstract:

INTRODUCTION: The glomerulopathy, morphological and functional disorders, affecting the glomeruli in primary or secondary, can be diagnosed in patients with cancer as a paraneoplastic syndrome or may be a manifestation prior to tumor appearance. The membranous glomerulonephritis (MGN), primary glomerulopathy found in patients with cancer can be explained by glomerular deposition of immunocomplexes (IC). Despite a still unknown etiology, the MGN was described as primarily associated with malignancies of the lung carcinomas and tumors of the gastrointestinal tract. This association has proteinuria as evidence suggesting that a clinical monitor tumor recurrence. In literature there is no explanation for the correlation of changes and renal malignancies and treatment options indicated for cancer and glomerulopathy may be nephrotoxic and immunosuppressive. **OBJECTIVE:** To evaluate the anatomo-pathological, clinical and laboratory changes in patients with renal malignancy without previous treatment. **MATERIAL AND METHODS:** We included the study, patients with histological malignancy diagnosis, which were submitted to necropsy. The exclusion criteria were: - age below 18 years - previously treated patients; - nephropathy history due to infection, eritomaso systemic lupus, liver disease - do not present results of laboratory tests (urine routine, creatinine) six months prior the malignancy diagnosis. The charts were evaluated for data collection and laboratory tests (creatinine and urine routine). Renal fragments were subjected to staining for Hematoxylin-Eosin (HE) and assessment Immunohistochemistry with monoclonal antibodies: IgA, IgG, IgM, C9 and cytokeratin high and low molecular weight, such as AE1 + AE3 in cases of carcinoma and HMB - 45 and S100 for melanoma, such evaluation to assess the presence of tumor antigen. **RESULTS:** The sample consisted of 21 autopsies of malignancy patients a mean age of 71 years. The histological type tumors were the most incident gastric adenocarcinomas. In 67% of cases, the malignancy was the leading cause of death. The serious creatinine was increased in 10 cases and the urinary sediment were identified: proteinuria (71.5%) and hematuria (23.8%). With HE staining with the main change glomerular identified 11 cases that were presented with thickening in an immunohistochemical study were positive for IgM (28.7%) of IgA (14.3%) and IgG (14, 3%), with three cases of focal and segmental glomerulosclerosis, in two cases of IgA nephropathy and one case of membranous glomerulonephritis. The markers HMB-45 and S-100 were identified as markers of melanoma tumor in one case and the cytokeratins were not identified as positive. **CONCLUSION:** We conclude that the renal impairment in patients with malignancy presents a varied aspect of pathological changes, mainly related to the deposition of IC

(antigens and tumor-immune responses) and clinical and laboratory changes with the presence of proteinuria and hematuria, indicative of disease in activity. Only in the patient with MGN and metastatic melanoma the specific tumor markers were identified in the kidney. We conclude that in patients with clinical renal manifestations and histological alterations a hidden cancer should be investigated.

Keywords: Kidney disease, autopsy, cancer, glomerulonephritis.

1 Introdução

1.1 As Glomerulopatias

As nefropatias podem ser causadas por uma infecção ou por uma reação imune anormal, a qual pode ocorrer de duas formas: 1) um anticorpo pode atacar o glomérulo ou um antígeno aderir a células renais, ou 2) um antígeno e um anticorpo podem se juntar em qualquer outro lugar no corpo formando um complexo e, em seguida, adere às células renais.^{1,2.}

Os sinais das nefropatias dependem do tipo, da localização e da intensidade da reação imune. Em geral, a inflamação não afeta totalmente o rim e pode afetar os glomérulos, túbulos e os tecidos que circundam os glomérulos. Os distúrbios renais, nos quais a inflamação afeta os glomérulos, são denominados glomerulopatias.^{1,2.}

As glomerulopatias são definidas como distúrbios morfológicos e funcionais, que lesam os glomérulos de forma primária ou secundária e podem ser encontradas em portadores de neoplasia, como uma síndrome paraneoplásica ou serem consideradas uma manifestação prévia ao aparecimento tumoral.^{3-6.}

Segundo Cruz⁷, (2006) é válido ressaltar que as doenças infecciosas são causas importantes de glomerulopatias em nosso país; acontece que os antígenos de um agente infeccioso ativam o sistema imune, havendo então a formação de imuno-complexo que podem se depositar no rim dando origem às glomerulonefrites observadas em várias doenças, como a esquistossomose, a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), leishmaniose, hanseníase e neoplasias.

A Glomerulonefrite Membranosa (GNM), glomerulopatia encontrada em pacientes com neoplasia, é uma condição patológica caracterizada espessamento da membrana basal (MB) das alças capilares glomérulares e a há pouco tempo, constituía-se na causa mais comum de síndrome nefrótica em adultos, sendo responsável por 16% a 36% dos casos. ⁸

Aproximadamente 80% são classificados como primários, e esse percentual possivelmente revela a nossa dificuldade para as causas dessa glomerulopatia; 20% restantes apresentam-se associados a diversas condições, incluindo infecções, doenças auto-imunes, neoplasias e medicamentos, sendo classificados como formas secundárias da doença. ⁸

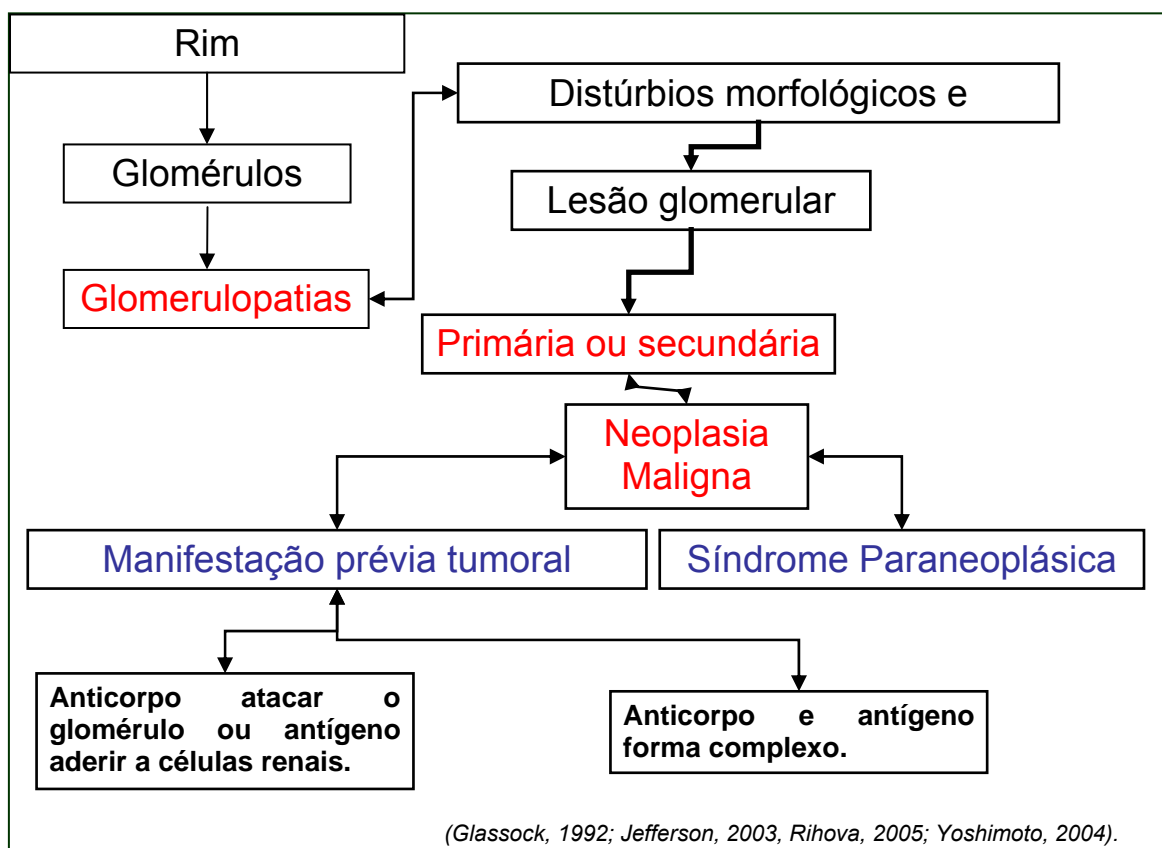


Figura 1 - As glomerulopatias secundárias

Inicialmente acreditava-se que a glomerulonefrite membranosa fosse consequência da deposição renal de imunocomplexos (IC) circulantes. Essa

hipótese teve origem na observação de animais de experimentação e de pacientes com essa glomerulonefrite. Ambos os grupos, além de apresentar deposição de imunoglobina e complemento nos glomérulos, apresentavam também IC circulantes.^{7, 9.}

No entanto, observações posteriores não confirmaram tal hipótese. Os depósitos na glomerulonefrite membranosa se localizam na região sub-epitelial; quando se inoculam imunocomplexos pré-formados, esses se localizam principalmente na região mesangial e sub-endotelial, e não na sub-epitelial.¹⁰⁻

14

É fato que a história natural da GNM tem sido documentada em diferentes estudos, de modo que, na literatura, alguns aspectos, como manifestações clínicas, estão relativamente bem estabelecidos. Por outro lado, a etiopatogenia e melhores opções terapêuticas ainda permanecem alvos de pesquisa e discussão. Portanto, a fisiopatologia da associação de GNM ou outras glomerulopatias com câncer, permanece desconhecida devido as diferentes manifestações tumorais.¹²⁻¹⁴

Vários estudos apresentam que as formas de GNM primárias e secundárias podem ser diferenciadas através de parâmetros clínicos, laboratoriais e/ou histológicos e as estratégias terapêuticas em cada condição tendem a ser diferentes. Entretanto, na prática clínica, é freqüente a dificuldade ou impossibilidade de excluir rigorosamente causas subjacentes. Não é incomum a GNM preceder por muitos meses ou anos à apresentação clínica de uma doença sistêmica associada.¹²⁻¹⁴

1.2 As neoplasias e as Glomerulopatias

Acompanhando o mesmo perfil de magnitude observada no mundo, no Brasil as estimativas para 2009 apontam um aumento na incidência de novos casos de câncer.¹⁵ Diante de tal cenário tornou-se clara a necessidade de investimentos no diagnóstico precoce, no conhecimento da patogenia tumoral e no desenvolvimento de uma terapêutica molecular capaz de promover qualidade de vida e aumentar a sobrevida livre de doença do paciente.

As neoplasias malignas são formadas por células que apresentam certas características particulares: 1) expressão de antígenos que permitem uma separação imunológica das células normais; 2) metabolismo simples; 3) maior quantidade de água em relação às células normais; 4) intensa atividade glicolítica; 5) aumento da produção de ácido láctico ocasionando um pH mais baixo; 6) maior facilidade de captar aminoácidos e sintetizar proteínas, apresentando assim atividade de síntese protéica aumentada.^{1, 2}

Também apresentam características que as diferenciam das células normais como: 1) surgimento de novos antígenos na membrana; 2) presença de proteínas virais nos tumores induzidos por vírus; 3) formação de antígenos fetais, existentes nas células normais somente durante o período embrionário; 4) síntese de algumas enzimas presentes em quantidades apreciáveis apenas na vida embrionária.^{1, 2}

O tumor pode provocar aumento total de antígenos que se depositar em qualquer lugar do corpo, podendo então, levar como consequência a uma síndrome paraneoplásica, a qual pode ocorrer em 10% dos pacientes com neoplasias malignas.^{1, 2}

Há quarenta anos atrás, acreditava-se que tais síndromes eram raras e causadas por uma expressão ou por uma depressão incomum dos genes

expressados, não geralmente pelos tecidos dos normais. À medida que estas síndromes eram estudadas, se tornou aparente que muitas, ou mesmo todas, neoplasias produziram hormônios ou precursores de hormônios, e que a atividade biológica destes precursores eram menores do que àquela de biologia hormonal ativo.^{1,2}

Segundo Conran² (2006), os dados obtidos em laboratório mostravam que os extratos do tecido humano normal contiveram quantidades pequenas de diversos hormônios, entre eles vasopressina, e ACTH (hormônio adrenocorticotropico). Extratos dos carcinomas mostraram as mesmas atividades, mas geralmente em maiores quantidades.

No entanto, apesar da síndrome paraneoplásica ter sido considerada a causa da associação de GNM e neoplasia maligna, estudos mais recentes descreveram que tumores malignos associados com GNM podem ser caracterizada pela produção de anticorpos contra depósitos de imunocomplexos de células tumorais.^{6,12,16}

Os marcadores tumorais são substâncias presentes no tumor, no sangue ou em outros líquidos biológicos, produzidos primeiramente por ele ou, secundariamente pelo paciente, em resposta à presença do tumor.¹⁶ É importante que essa substância possa ser utilizada para diferenciar tecidos normais de neoplásicos e que possa ser caracterizada ou quantificada por procedimentos relativamente práticos.

É fato que a identificação de marcadores que possam prever o comportamento dos tumores é extrema importância na oncologia devido a, sobretudo, à variabilidade na progressão clínica da doença. Alguns marcadores tumorais e suas relações com o prognóstico são discutidos, dando-se ênfase

àqueles que utilizam, para sua detecção, o método imunoistoquímico. Assim antígenos tumorais podem ser inicialmente identificados se localizados em cortes de tecidos renais pelo uso desse método.¹⁶

Contudo, a fisiopatologia da associação de glomerulopatias e neoplasias malignas é ainda desconhecidas, mas a GNM já foi associada aos carcinomas de pulmão, esôfago, estômago, colon, rim, mama e melanoma. Ocasionalmente podem ser associados a outros carcinomas, como do trato gastrointestinal, geniturinário, tireóide, leucemias e linfomas.^{6,10-14,17-29.}

Diversos estudos têm mostrado que o processo da associação das duas doenças tem como evidencia a proteinúria, assim a recorrência do tumoral estaria freqüentemente acompanhada com esse sedimento urinário e a remissão ou melhora da proteinúria ou síndrome nefrótica seguiria o tratamento efetivo da neoplasia.^{6,12-14,16}

Para alguns autores, nos casos em que os pacientes apresentaram GNM e câncer, as manifestações clínicas poderiam preceder a malignidade ou estar presentes em simultâneo.^{12,16,30}

Embora a literatura científica descreva que a avaliação das alterações renais e glomerulares em pacientes com neoplasia, seja fundamental para a prática clínica, isso ainda não é feito de rotina.^{6,11-14,16, 21, 26, 28} Um dos motivos poderia ser a falta de uma explicação fisiopatológica do mecanismo envolvido nesses casos.

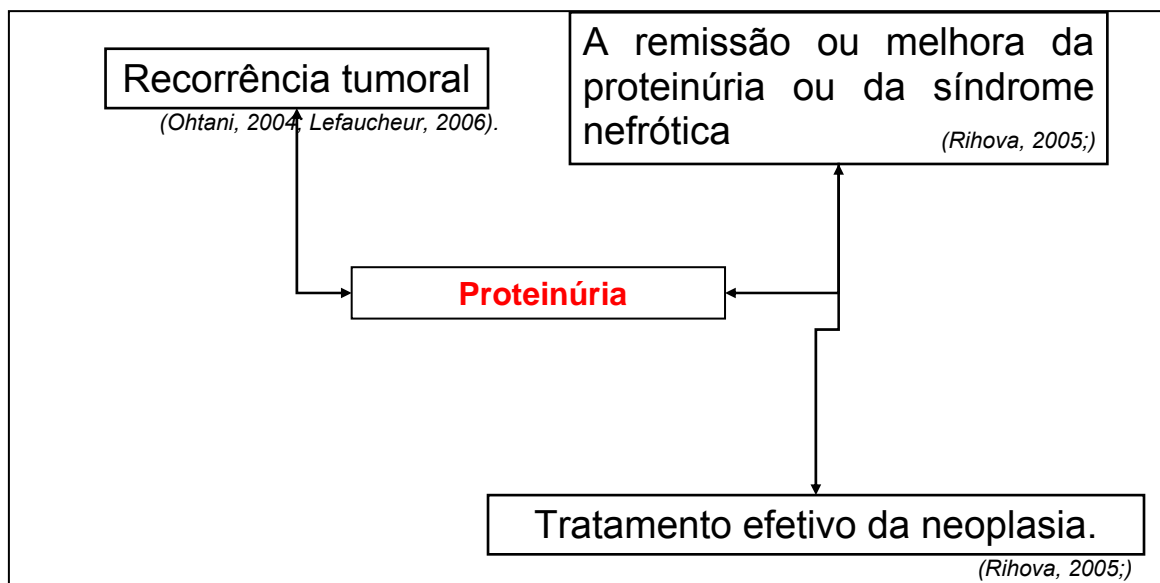


Figura 2: A proteinúria como manifestação tumoral.

1.3 Objetivos

O presente estudo pretende avaliar as alterações clínicas, histológicas e imunoistoquímicas em pacientes com diversos tipos de neoplasia maligna, submetidos à autópsia.

Os objetivos específicos são: - estudar a correlação entre glomerulopatias e neoplasias, - Constatar a necessidade de investigação clínica e de depósitos de anticorpos tumorais em glomérulos para diagnóstico precoce de neoplasias em pacientes com comprometimento renal; - Averiguar a necessidade de investigação de alterações renais em pacientes oncológicos.

2 Material e Método

Após a aprovação ao Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, o presente estudo foi desenvolvido no Serviço de Verificação de Óbito (SVO) da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto e Serviço de Anatomia Patológica do Hospital de Base.

O estudo foi retrospectivo, baseado primeiramente na avaliação dos Atestados de Óbito dos pacientes submetidos à necropsia, no período de *jan/2002 a dez/2003*. Foram selecionados e incluídos no estudo os pacientes com diagnóstico de neoplasia maligna como causa do óbito (parte 1 do Atestado) ou como causa contributiva (parte 2 do Atestado). Em todas as necropsias, foi realizada a avaliação de rotina com exame macroscópico e microscópico dos principais órgãos e achados significativos, segundo a rotina do serviço.

Como critérios de exclusão, foram considerados os seguintes: - idade abaixo de 18 anos - pacientes previamente tratados (quimioterapia, hormonioterapia, imunoterapia e radioterapia); - história de nefropatia decorrentes de infecções, lúpus eritomatoso sistêmico, doenças hepáticas; síndrome de Imunodeficiência adquirida (HIV)- não apresentarem resultado de testes laboratoriais (urina tipo I, creatinina) seis meses prévios ao diagnóstico de malignidade.

Os casos nos quais identificamos diagnóstico de neoplasia maligna tiveram seus prontuários avaliados para a coleta dos seguintes dados: identificação de possíveis tratamentos, os três últimos exames laboratoriais de creatinina e de urina rotina (*tipo I*) dos últimos seis meses que precederam o

diagnóstico tumoral de cada um dos pacientes. Os valores de referência considerados para classificação para a creatinina sérica como normal foram: $0,3 \text{ mg/dl} \leq a \leq 1,3 \text{ mg/dl}$ para homens e $0,4 \text{ mg/dl} \leq a \leq 1,1 \text{ mg/dl}$ para mulheres. Foram feitas médias aritméticas entre os três valores identificados. Também foram coletados os seguintes dados: história de hipertensão e diabetes; história de procedimento cirúrgico e uso de medicações contínuas (Apendice I).

Em todos os casos, foram retirados durante a necropsia para estudo anátomo-patológico, dois fragmentos de parênquima renal, (um de cada rim) e processados pela técnica de rotina para a realização de exame de Hematoxilina e Eosina (HE).

Nesse estudo, para a análise das alterações renais, foram realizados novos cortes dos blocos de parafina dos fragmentos renais. Obteve-se dez lâminas com cortes seriados de $3\mu\text{m}$ de espessura. As lâminas foram submetidas à avaliação imunoistoquímica utilizando-se os anticorpos monoclonais: IgA (*IgA, The Binding site, 1:300*), IgG (*IgG, The Binding Site, 1:400*), IgM (*IgM, The Binding Site, 1:100*), C9 (*C9, The Binding Site, 1:400*), prata metenamina (*PAMS*) e Vermelho congo. Para avaliar a presença de anticorpos tumorais, foi realizado o estudo imunoistoquímico para citoqueratina de alto e baixo peso molecular (*AE1 and AE3, DAKO, 1:200*), nos casos de carcinoma e de HMB-45 (*HMB-45, Novocastra, 1:300*) e S-100 (*S-100, Novocastra, 1:300*), no caso de melanoma, de acordo com o diagnóstico neoplasia maligna já diagnosticada.

Para determinação da positividade destes anticorpos nos tecidos, foi utilizado o método imunoistoquímico ABC (avidina-biotina-peroxidase). O

parênquima renal foi analisado à microscopia de luz, seguindo o protocolo estabelecido pela literatura ³¹. No compartimento glomerular foram estudados a celularidade, a matriz mesangial e a membrana basal.

O diagnóstico de GNM foi caracterizado pelo espessamento da membrana basal glomerular associado à positividade dos anticorpos IgA, IgG, IgM e C9. A glomerulopatia por IgA foi caracterizada por positividade do anticorpo IgA. A hiper celularidade mesangial (hiperplasia) foi caracterizada pela presença de mais de três núcleos no eixo mesangial, de aspecto global e difuso, na ausência de outras lesões glomerulares.

No compartimento vascular foram examinados os capilares peritubulares e as artérias. Foram considerados positivos os casos em que houve coloração de 10% das células contadas de maneira manual em campo microscópico de 400X na área total da lâmina.

3 Resultados

Foram avaliados 1.040 Atestados de Óbitos do período de janeiro de 2002 a dezembro de 2003, sendo selecionados 71 (7,07%) desses pacientes que apresentavam diagnóstico de neoplasia maligna no relatório final da necropsia, ou como diagnóstico principal como quando encontrado como diagnóstico secundário. A seguir, os casos foram avaliados de acordo com os critérios de exclusão e o número final de pacientes foi de 21 (29,6%). (vide apêndice I).

Os 50 pacientes excluídos de nossa amostra foram devido à: 28 (56%) casos em que os pacientes foram previamente tratados para câncer (oito pacientes submetidos à radioterapia, 17 pacientes submetidos à quimioterapia e três pacientes submetidos à radioterapia e quimioterapia); em 21 (42%) casos não havia no prontuário resultados de exames laboratoriais seis meses antes do diagnóstico neoplásico (todos os casos que faltavam urina rotina e creatinina;) e um (2%) paciente apresentava doença hepática (hepatite C);

A média de idade foi de 71 anos (idade mínima de 44 anos e máxima de 101), com apenas três pacientes com idade abaixo de 50 anos e 13 (62%) casos eram do sexo masculino e oito (48%) casos eram do sexo feminino.

O estômago foi o local de maior incidência de câncer representando cinco casos, seguida pelo colorretal (três casos), cavidade oral/faringe (três casos), esôfago (dois casos), mama (dois casos), origem indeterminada (um caso), próstata (dois casos), colo de útero (um caso), melanoma (um caso) e pâncreas (um caso).

Em 17 casos (80,95%), a neoplasia maligna foi a principal causa de óbito, sendo descrita na parte I do atestado de óbito. Nos outros sete (33%) pacientes foram identificados outros diagnósticos como causa de óbito: broncopneumonia (cinco casos), infarto agudo do miocárdio (IAM) (quatro casos), insuficiência cardíaca (um caso), colecistite aguda (um caso), e doença pulmonar obstrutiva crônica (um caso). Nestes casos, a neoplasia maligna foi considerada como causa contributiva do óbito (Quadro 1).

Quadro 1 - Data de diagnóstico de neoplasia maligna, sítio tumoral e diagnósticos de atestado de óbito dos pacientes.

Paciente	data dig. Neo	localização	Atestado de óbito	
			1 parte	2 parte
1	dez/01	gástrico com metastase pulmonar	Infarto agudo do miocardio	adenocarcinoma gástrico/linfangite carcinomatosa
2	set/01	colo de útero	broncopneumonia	adenocarcinoma de colo uterino
3	mar/02	esôfago	Infarto agudo do miocardio	adenocarcinoma de esôfago
4	abr/02	gástrico com metastase pulmonar	broncopneumonia/adenocarcinoma gástrico invasor	Hipertensão arterial sistêmica/ marcapasso
5	mar/02	mama	carcinomatose toracica/caquexia	Hipertensão arterial sistêmica
6	mai/02	esôfago	broncopneumonia/carcinoma espinocelular avançado	aterosclerose sistêmica
7	jan/02	origem indeterminada	cacinoma espinocelular metastatico de origem indeterminada	erisipela
8	jan/90	mama	insuficiencia cardiaca congestivo/edema agudo pulmão	carcinoma mama
9	out/02	melanoma	Metástase cerebral de melanoma	---
10	jul/02	gastrico	broncopneumonia	adenocarcinoma gástrico
11	nov/02	colorectal	Colecistite aguda calculosa/adenocarcinoma colorectal	---
12	set/02	próstata	adenocarcinoma de próstata com metastase para linfonodos	edema pulmonar/insuficiência respiratoria
13	fev/03	colon transverso	Infarto agudo do miocardio /adenocacinoma colon disseminado	caquexia
14	fev/03	próstata	Infarto agudo do miocardio /adenocacinoma próstata	metastases disseminadas
15	abr/03	gástrico	adenocarcinoma gástrico avaçado/caquexia	aterosclerose sistêmica
16	fev/03	cavidade oral e faringe	broncopneumonia/carcinoma espinocelular	caquexia
17	ago/02	gástrico	adenocarcinoma gástrico/edema agudo pulmão	caquexia
18	abr/03	cavidade oral e faringe	doença pulmonar obstrutiva crônica/carcinoma espinocelular metastatizante	edema pulmonar/insuficiência respiratória
19	jul/03	colon	caquexia neoplasica/carcinoma metastatico	Trombose venosa profunda
20	ago/03	faringe	síndrome consuptiva/carcinoma espinocelular	---
21	nov/03	pâncreas	carcinomatose/adenocarcinoma pâncreas/edema pulmonar	broncopneumonia

Após a avaliação da média de três resultados de creatinina seis meses antes ao diagnóstico tumoral, notou-se que dez casos estavam com o valor aumentado. A avaliação dos resultados da urina rotina mostrou que os sedimentos urinários (hematúria e proteinúria) não estavam presente em apenas um caso. A proteinúria foi identificada em 15 (71,4%) sendo que desse pacientes oito apresentaram também hematúria e cinco pacientes apresentaram apenas essa última. (Quadros 2 e 3). Nenhum dos pacientes tinha história de cirurgia nos últimos três anos antecedentes ao diagnóstico neoplásico. A história de hipertensão arterial sistêmica (HAS) e o uso de anti-hipertensivos foram identificados em quatro pacientes.

Quadro 2 – Diagnósticos clínicos, laboratoriais e histológicos dos 21 pacientes.

Pacientes	sexo	idade	Creatinina sérica	Proteinúria	Hematúria	Tipo histológico do tumor
1	m	60	1.43	sim	Não	adenocarcinoma
2	m	78	1.00	não	Sim	adenocarcinoma
3	f	46	1.10	sim	Não	adenocarcinoma
4	m	74	1.66	sim	Não	adenocarcinoma
5	f	85	1.46	não	Sim	adenocarcinoma
6	m	79	1.76	sim	Sim	carcinoma espinocelular
7	f	60	2.03	sim	Sim	carcinoma espinocelular
8	f	70	2.36	sim	Sim	adenocarcinoma
9	m	55	2.13	sim	Sim	melanoma
10	m	78	1.73	sim	Sim	adenocarcinoma
11	m	60	1.10	não	Sim	adenocarcinoma
12	m	89	1.03	sim	Não	adenocarcinoma
13	f	80	0.90	sim	Não	adenocarcinoma
14	m	71	1.23	sim	Sim	adenocarcinoma
15	f	87	1.73	sim	Sim	adenocarcinoma
16	m	67	1.03	sim	Sim	carcinoma espinocelular
17	m	101	1.30	não	Não	adenocarcinoma
18	m	44	1.06	não	Sim	carcinoma espinocelular
19	f	92	1.03	sim	Sim	adenocarcinoma
20	m	46	1.00	sim	Não	carcinoma espinocelular
21	f	76	2.06	não	Sim	adenocarcinoma

Legenda: m= masculino, f=feminino.

Com a coloração com HE foi possível enumerar 11 casos que apresentaram glomérulos com espessamento, quatro casos de glomérulos com expansão de matriz mesangial, quatro casos de glomérulos com hiper celularidade e apenas cinco casos de glomérulos normais. No estudo imunoistoquímico foram encontrados positividade das imunoglobulinas (IgM, IgA, IgG) e C9 em dez casos (48%) e 11 (52%) casos não tiveram nenhuma expressão imuno-histoquímica desses marcadores (Quadro 3).

Quadro 3 - Diagnóstico anatomopatológico, imunoistoquímica renal e exames laboratoriais.

Paciente	diagnóstico anatomopatológico			IHQ tumor	média de creatinina	média exame urina
	HE	IHQ	diagnostico			
1	EMBG	negativo	SDDR	neg.	1,43	proteinúria
2	EMBG	negativo	SDDR	neg.	1	hematuria
3	EMBG	negativo	SDDR	neg	1,1	proteinuria
4	HCM	negativo	SDDR	neg.	1,66	proteinuria
5	EMBG	IgM positivo em mesangio	SDDR	neg.	1,46	hematuria
6	Vasculopatia	IgM, C9 positivo em mesangio	GESF	neg.	1,76	proteinuria/hematuria
7	EMBG e EM	IgM positivo em mesangio	GESF	neg.	2,03	proteinuria/hematuria
8	HCM	IgA positivo	SDDR	neg.	2,36	proteinuria/hematuria
9	EMBG e EM	IgG, IgA, IgM, C9 positivos	GNM	HMB-45 e S100 positivos	2,13	proteinuria/hematuria
10	HCM	IgA positivo	Nefropatia da IgA	neg.	1,73	proteinuria/hematuria
11	EMBG e EM	negativo	SDDR	neg.	1,1	hematuria
12	normal	negativo	SDDR	neg.	1,03	proteinuria
13	normal	negativo	SDDR	neg.	0,9	proteinuria
14	normal	negativo	SDDR	neg.	1,23	proteinuria/hematuria
15	HCM	IgG, IgM, C9, positivo	SDDR	neg	1,73	proteinuria/hematuria
16	EMBG e EM	IlgM (no mesangio), C9 positivos	SDDR	neg	1,03	proteinuria/hematuria
17	normal	negativos	SDDR	neg	1,3	normal
18	EMBG	negativo	SDDR	neg.	1,06	hematuria
19	EMBG	C9, IgA, IgM positivos	GESF	neg	1,03	proteinuria/hematuria
20	normal	negativo	SDDR	neg	1	proteinuria
21	EMBG e EM	IC9, IgG positivo	SDDR	neg	2,06	proteinuria/hematuria

Legenda: C9 – Complemento 9; EMBG-Espessamento de membrana basal das alças dos capilares glomerulares; GESF – Glomeruloesclerose segmentar e focal; GNM – Glomerulonefrite Membranosa; HE - Hematoxilina-Eosina ; HCM- Hiper celularidade Mesangial; HMB-45 – Anticorpo HMB-45 (melanoma); IHQ – imunoistoquímica; IgA- Imunoglobulina A; IgG – Imunoglobulina G; IgM – Imunoglobulina M; S-100 – Anticorpo S-100 (melanoma).SDDR – sem diagnóstico de doença renal

Os diagnósticos de doença renal foram: Glomeruloesclerose segmentar focal (GEFS) (três casos), Glomerulopatia por IgA (dois casos) e GNM (um caso). No caso em que se diagnosticou GNM tivemos expressão Imuno-histoquímica positiva de IgA, IgG, IgM e C9 positivo além das expressões de HMB45 e S-100, marcadores para melanoma (Figuras 1 e 2). Em todos os casos em que identificamos alguma expressão imuno-histoquímica de IgA, IgG e IgM, os pacientes também apresentaram proteinúria e hematúria como sedimentos urinários . Quanto à marcação de citoqueratina nos casos de carcinoma, não observamos nenhum caso positivo em glomérulos.

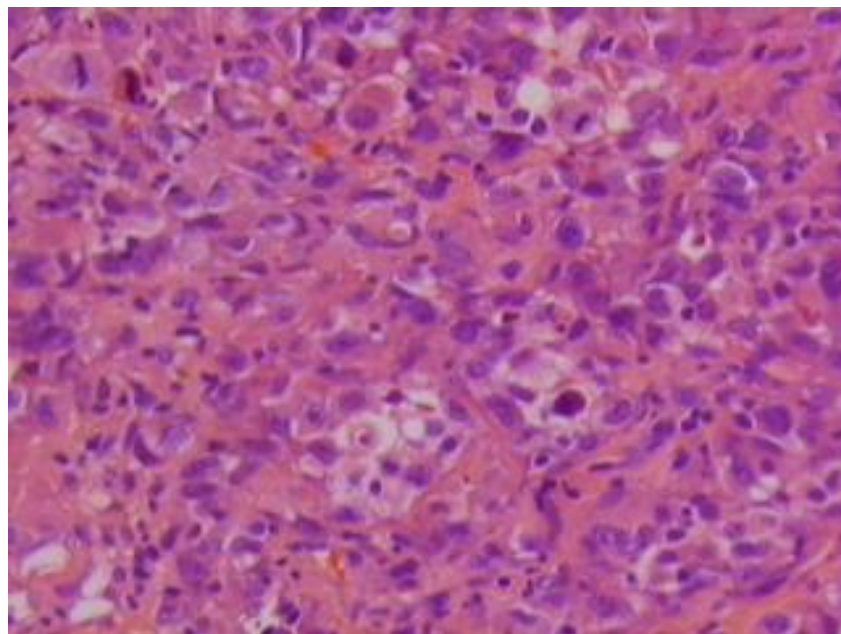


Figura 3 a– Melanoma metastático em cérebro .
Hematoxilina e eosina (HE), 100X;

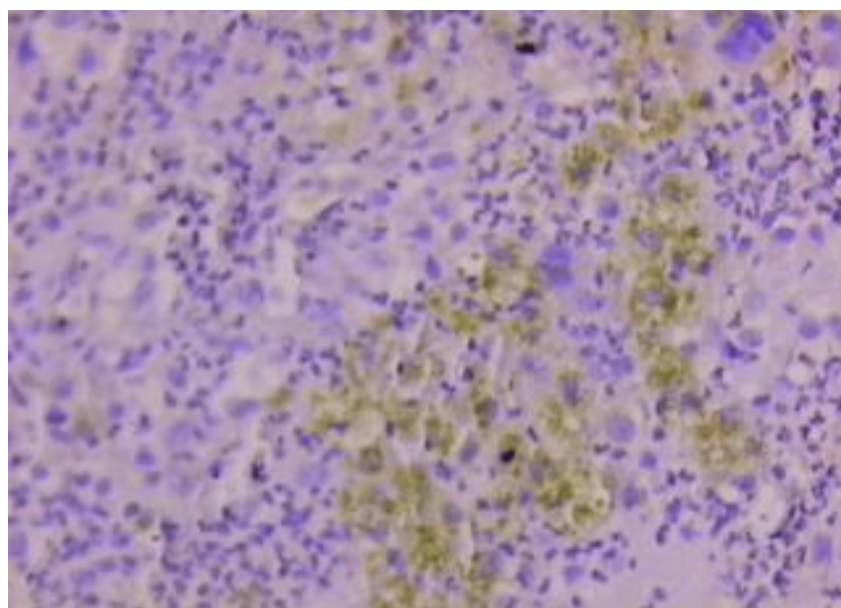


Figura 3b – Melanoma metastático em cérebro.
Imunoistoquímica positiva para HMB-45, 100X;

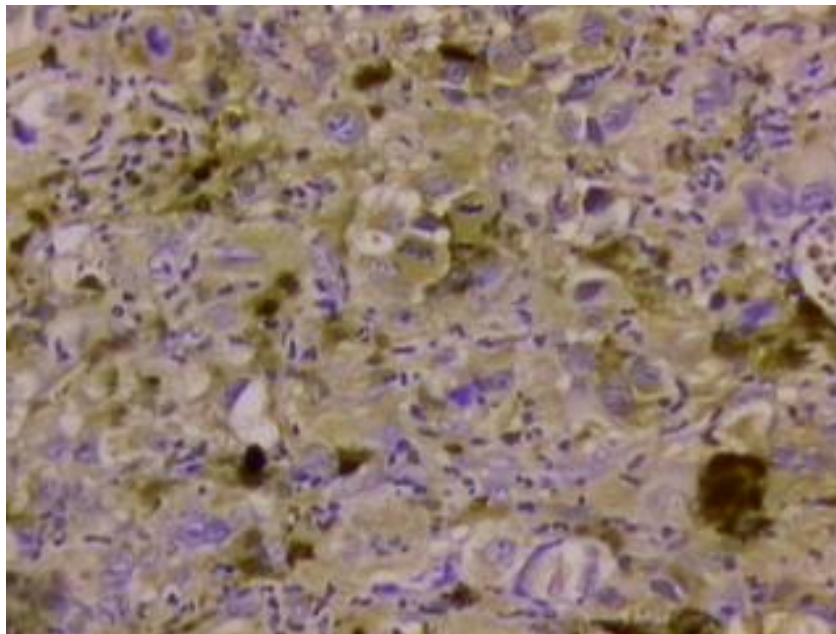


Figura 3 c– Melanoma metastático em cérebro
Imunoistoquímica positiva para S-100, 400X.

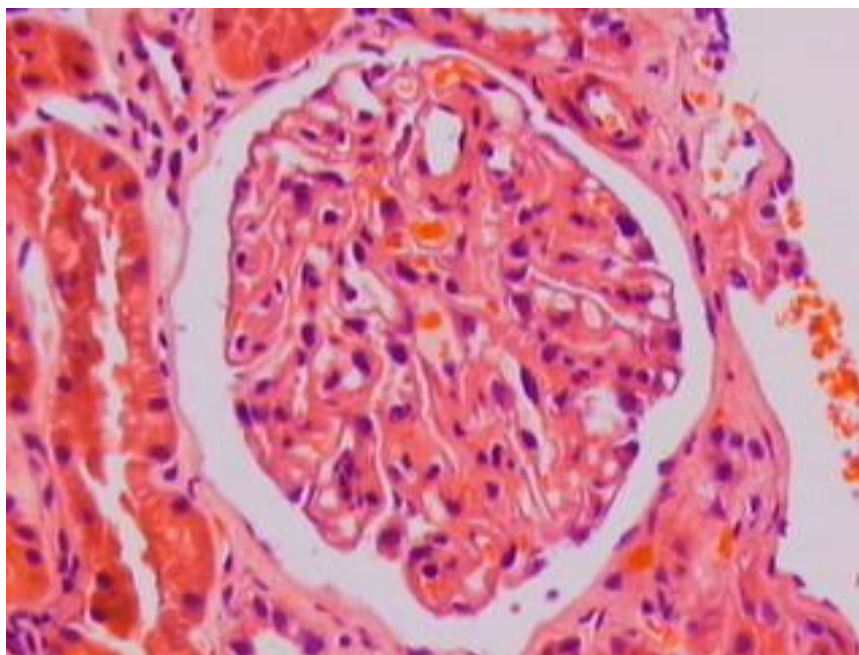


Figura 4 a– Biopsia renal. HE, 100X.
2a HE – Expansão de matrix mesangial glomerular , 100X;

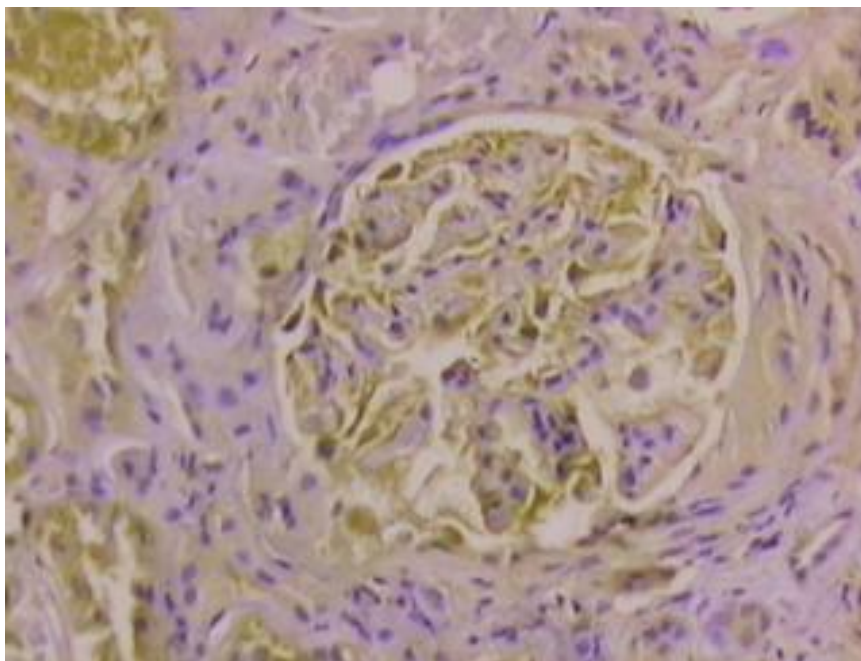


Figura 4 b– Biopsia renal. Imunoistoquímica positiva para HMB-45 em alças de capilares mesangiais, 100X.

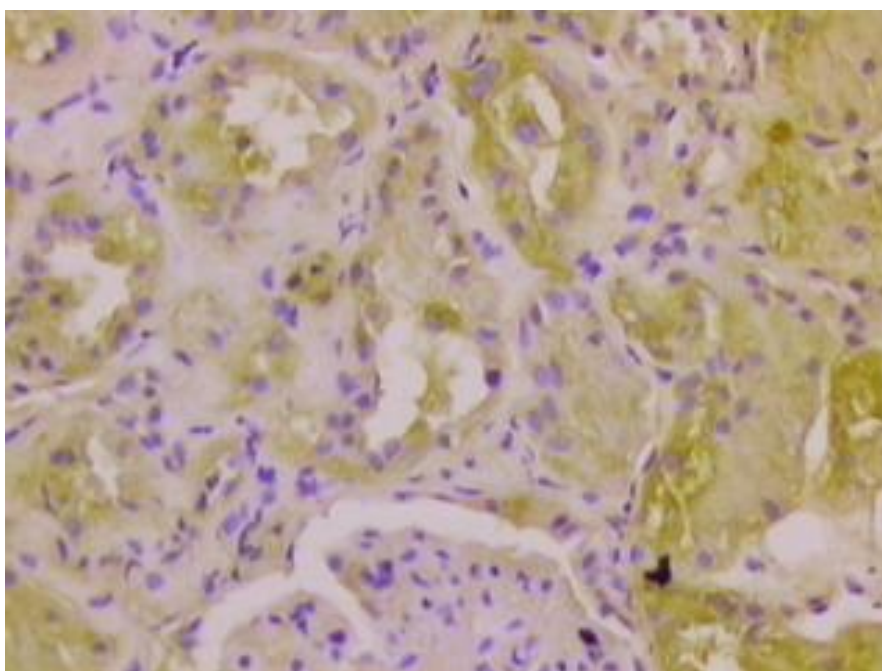


Figura 4 c– biopsia renal. Imunoistoquímica positiva para S-100 em túbulo proximal, 100x.

4 Discussão

Identificar pacientes com glomerulopatia é clinicamente importante, assim como o diagnóstico precoce de neoplasias. No presente trabalho, apenas um paciente não apresentou algum tipo de alteração renal. Alterações laboratoriais como proteinúria, hematúria e aumento de creatinina, deposição de imunoglobulinas e complemento no tecido renal e anormalidades estruturais (espessamento de membrana basal das alças de capilares glomerular, expansão mesangial, hiper celularidade mesangial, glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF), nefropatia de IgA e GNM, foram estudadas.

Infelizmente no Brasil, os registros das glomerulopatias ainda estão escassos. Por outro lado, considerando que o mundo e o nosso país apresentam um número crescente de novos casos de câncer, caracterizar a sintomatologia dos pacientes é o primeiro passo para identificar possíveis fatores prognósticos que podem influenciar o curso da doença oncológica e doença glomerular.

A média de idade dos 21 casos foi de 71 anos (idade mínima de 44 e máxima de 101 anos) , com 85,7% apresentando 60 anos ou mais. Essa faixa etária é semelhante aos dados da literatura que relatam associação de GNM e neoplasia.^{6,12,14,17,18}

A literatura nos esclarece que a incidência dessa correlação de malignidade e GNM parece aumentar com a idade, representando uma porcentagem entre 3% a 13%, sendo que 22% desses pacientes apresentavam mais de 60 anos. Portanto, a associação de neoplasias com GNM e síndrome

nefrótica depois de 50 anos de idade deve motivar as buscas de um câncer que pode ser percebido por manifestações clínicas.^{12,17,18,32}

Quando consideramos as GNM secundária, autores referem sua maior incidência é diagnosticada em pacientes com idade inferior a 16 ou superior a 60 anos, como mostrou Glassock³ em 1992. No entanto, a doença pode ocorrer em qualquer idade, mas é menos freqüente e tem um curso melhor em crianças, sendo que a idade média de aparecimento da doença gira em torno de 35-40 anos e 80% a 90% dos pacientes têm, nessa ocasião, mais de 30 anos de idade. Então, quanto maior a idade, maior a chance de essa glomerulopatia estar associada às neoplasias malignas.^{6,12,14,30,33}

Nossa população de estudo foi caracterizada por 62% do sexo masculino e 48% do sexo feminino. Alguns autores consideraram que nessa associação, de doença renal e câncer, não há diferenças quanto à freqüência, entre os sexos^{6,12,14}. Entretanto, a GNM secundária é mais comum em homens, aproximadamente dois a três homens para cada mulher acometida.
30,34-36.

Nosso estudo identificou um paciente com diagnóstico de GNM seis meses antes de diagnóstico de melanoma metastático e segundo a literatura, as manifestações clínicas da GNM podem preceder a malignidade em 40% dos casos ou estar presente simultaneamente em 80% dos casos.^{12,17,18,32}

A correlação do melanoma, GNM e manifestações de doença renal como primeiro sinal de malignidade oculta foi descrita em 1994 por Gomez²¹. No presente estudo, identificamos a associação de melanoma e doença renal, e também conseguimos identificar a presença de marcadores tumorais em glomérulos.

Não há na literatura nenhum estudo semelhante que descreva a deposição de antígenos tumorais em glomérulos através do estudo imunohistoquímico .

Após a identificação desses marcadores tumorais, no caso em que o paciente apresentou a GNM e melanoma nos motivou a estudar a presença de antígenos tumorais em outras neoplasias, como a presença de citoqueratinas em pacientes com carcinoma. No entanto, não encontramos a presença de antígenos tumorais marcadores de carcinoma (citoqueratinas) em glomérulos.

Dentre os diagnósticos de doenças renais, foram identificados em dois casos de nefropatia de IgA. Não há estudos na literatura que demonstrem a correlação entre a expressão positiva de IgA com neoplasia maligna.

Em definição, a Nefropatia de IgA (NIgA), é considerada uma das formas mais freqüentes de glomerulopatia *primária* no adulto. É definida do ponto de vista histológico pelo de depósitos da IgA no mesângio glomerular. A forma de apresentação clínica mais freqüente é de hematúria macroscópica após episódios de infecção, embora possa apresentar-se com hematúria e proteinúria assintomática e, menos freqüentemente, com hipertensão arterial, síndrome nefrótica e insuficiência renal. A evolução clínica é extremamente variável, sendo benigna na maioria das vezes, embora insuficiência renal terminal possa desenvolver-se lentamente em 20 a 30% em 10 a 20 anos ^{7,9}.

A lesão histológica mais comum da IgA é a glomerulonefrite proliferativa mesangial segmentar e focal ou difusa, com vários graus de expansão da matriz mesangial e de proliferação celular, podendo superpor-se outras lesões como glomerulosclerose segmentar e focal, infiltrado inflamatório intersticial e crescentes epiteliais. Na forma crônica, observam-se glomérulos escleróticos e

fibrose túbulo-intersticial. Por ser uma doença de evolução lenta, é importante identificar possíveis fatores de risco para progressão, citando-se: redução da função renal, intensidade e duração da proteinúria e hipertensão arterial.^{7,9}

Então, a positividade de IgA por se caracterizada em de lesões características de pacientes jovens, sugerimos que nos casos em que identificamos sua presença poderia ser relacionada a atividade tumoral, um vez que nossos pacientes tinham 57 e 62 anos.

As lesões mínimas também são descritas na literatura relacionada à doença neoplásica. É uma glomerulopatia caracterizada por ausência de lesões ou alterações mínimas do glomérulo na avaliação com microscópio óptico. Outra característica marcante dessa patologia é a presença de síndrome nefrótica.^{7,9}

São lesões que geralmente acometem pacientes jovens e com sintomatologia renal.^{7,9} Em nosso estudo, nos 1040 atestados de óbito avaliados, não haviam casos de crianças com câncer sem tratamento prévio e apenas três pacientes tinham menos que 50 anos.

Geralmente as lesões mínimas são doenças renais primárias, mas eventualmente é secundária à diversas outras condições, como a doença de Hodgkin, alergias e uso de antiinflamatórios não esteróides (AINES)³⁴⁻³⁶. Também não tivemos em nossa amostra nenhum caso de linfoma Hodgkin e/ou não Hodgkin não previamente tratados.

As tubulopatias não foram especificamente avaliadas pois utilizamos material de autópsia, o que leva a autólise parcial dos túbulos, dificultando a

sua análise. Alterações grosseiras, como necrose tubular aguda e fibrose intersticial não foram encontradas.

A deposição isolada de IgA e IgM, presente nos casos n 5, 6, 7, 16, 19, não indica nenhuma glomerulopatia, por isso, poderiam ser um indicativo da presença tumoral.

A Glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF), apesar de ser uma lesão histológica bastante frequente na faixa etária de nossos pacientes, habitualmente se apresenta como síndrome nefrótica; a eventual evolução para a insuficiência renal ocorre numa fase mais tardia, e de modo proporcional à intensidade da proteinúria^{7,9}. Foi identificada em três pacientes, (casos n 6, 7, 19) em conjunto com sedimentos urinários, proteinúria e hematúria, no entanto, não apresentaram insuficiência renal ou manifestações clínicas que levassem a investigação clínica. Isso nos leva a acreditar que tais sintomas poderiam estar relacionados à presença tumoral.

A apresentação clínica clássica da GNM é a de síndrome nefrótica, em toda a sua expressão, freqüentemente com proteinúria elevada, entre 3,5 e 10g/dia, mas também pode se apresentar com graus variáveis de perda urinária de proteínas, até mesmo como proteinúria de pequena monta, assintomática. Hematúria microscópica é descrita em graus variáveis, sendo mais freqüentemente encontrada em crianças. A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) tem prevalência extremamente variável nas diferentes séries relatadas.

34-36.

Podemos dizer que, em média, ela está presente em torno de 50% dos pacientes por ocasião da apresentação da doença. O início da GNM tende a

ser insidioso, em geral com função renal normal ou pouco alterada. É incomum insuficiência renal grave na apresentação da Doença.^{34-36.}

Com respeito à sua evolução clínica, ela é variável, assim como o prognóstico em longo prazo. Vale lembrar que o prognóstico das formas secundárias da GNM depende, entre outros motivos, da possibilidade de eliminação ou tratamento da doença de base ou associada.³⁴⁻³⁷

Os sedimentos urinários, hematúria e proteinúria, foram identificados, com maior frequência para a proteinúria isolada e associada à hematúria. Alguns autores apontam a proteinúria como indicativa de presença tumoral.^{6,19.}

Em 95,2% de nossos casos tivemos a presença dos sedimentos urinários, proteinúria e/ou hematúria pelo menos seis meses prévios ao diagnóstico oncológico.

Segundo Burstein³⁰, 1993 e Lefaucheur¹⁶, 2006, a presença da proteinúria prévia ao diagnóstico oncológico e à recorrência (recidiva) tumoral estariam diretamente relacionada à atividade tumoral e poderia ser usada para acompanhamento prognóstico, ou seja, a proteinúria seria um diagnóstico pré-GNM e neoplasia..

É fato de a creatinina sérica não ser, em algumas circunstâncias, um fiel marcador de função renal. A creatinina inicial por si só não parece ser o melhor preditor de progressão de doenças glomerulares, principalmente as GNM, mas sim, mudanças no seu nível sérico nos primeiros seis meses de doença permitem definir melhor a evolução da doença.^{6, 14}

No entanto, alguns autores ainda descrevem em seus estudos uma correlação direta entre creatinina sérica inicial elevada e o desenvolvimento de insuficiência renal. Em nosso estudo, em 47,6% dos pacientes a creatinina

sérica estava aumentada e 100% deles apresentaram alguma alteração glomerular estrutural identificada por HE e/ou IHQ.

Tanto nossos casos como em outros estudos^{32,33} a associação entre neoplasia e alterações renais não demonstram relação com a localização da doença neoplásica, isso reforça ainda mais a necessidade de uma boa avaliação clínica.

Baseado na parte I do atestado de óbito, 67% dos pacientes tinham como diagnóstico doença neoplásica em atividade e em 100% desses casos foi identificada a excreção de algum sedimento urinário, proteinúria e/ou hematuria. Rihova⁶, em 2005 e Leaucheur¹⁶, em 2006, também chegaram a conclusão que a presença de proteinúria poderia ser indicativa de doença tumoral em atividade.

Observamos em alguns casos, a existência de cardiopatias e broncopneumonia como causas imediatas e contributivas dos óbitos, mas em nenhum caso de comprometimento ou insuficiência renal foram identificados.

Nesse estudo não foi identificado nos prontuários solicitações médicas e nem resultados de urina 24h. A literatura de Jefferson⁴, 2003; Rihova⁶, 2003 sugere que a síndrome nefrótica seja caracterizada pela presença de proteinúria maciça avaliada pela urina 24h.

É válido considerar que o presente estudo foi realizado em um serviço que não é especializado em oncologia ou nefrologia, portanto, as autópsias realizadas em nosso serviço eram geralmente de pacientes nos quais as neoplasias eram doenças secundárias e/ ou os médicos desconheciam a causa imediata da morte.

Os mecanismos patogênicos propostos para explicar as lesões têm sido variados e as alterações anatomopatológicas explicadas por antígenos tumorais e concentrações relativas de antígenos e anticorpo, como representada por nosso caso 9.

Os demais casos (n5, n6, n7, n8, n10, n15, n16, n19 e n20) com depósitos de IgA, IgG, IgM e C9 estão de acordo com a literatura na qual a maioria dos pacientes com esse tipos de lesões glomerulares, possuem depósitos de imunoglobulinas, complemento no imuno-complexo tumoral necessários para o diagnóstico de GNM.³⁸

No entanto, para alguns autores, apesar dessas evidências imunológicas em vários casos, a GNM deveria ser diagnosticada como síndrome paraneoplásica.^{17,39, 40,41}

Othani¹⁴, 2004 e Rihova⁶, 2005 relatam que tumores malignos são freqüentemente associados com GNM secundária a qual é resultante da produção de anticorpos contra as células tumorais formando complexos imunes e depósitos glomerulares. Lefaucheur¹⁶ em 2006, afirma que apesar de haver uma clara relação entre essas duas entidades, a causa de tal associação poderia ser explicada por depósitos em glomérulos de células inflamatórias decorrentes do tumor.

Características histológicas podem ajudar a distinguir as formas das doenças glomerulares. Sugere-se que a GNM seja geralmente induzida por auto-anticorpos direcionados contra antígenos do espaço subepitelial; No entanto, identificamos outras diferentes lesões glomerulares, como depósitos de imunoglobulinas e anormalidades estruturais. Tais discrepâncias podem ser

atribuídas aos diferentes mecanismos patogênicos responsáveis por essa associação.

Portanto, apesar dos dados serem incompletos e limitados, um mecanismo de expressão tumoral aparece como responsável por essa relação.

Todos esses relatos, infelizmente, não constituem uma prova conclusiva dessa associação entre carcinomas e glomerulopatias, uma vez que nos tumores existe antigenemia circulante e proteínas que podem depositar-se de modo inespecífico em vários tecidos. O tratamento das glomerulopatias associadas às neoplasias depende do tipo e do estadiamento do câncer.

A remissão da proteinúria pode ocorrer em pacientes com neoplasias sólidas tratadas cirurgicamente, porém não se pode afastar nesses casos uma remissão espontânea da própria doença glomerular, fato bastante conhecido na evolução de GNM. A recidiva da proteinúria, nesses casos, pode ser entendida como um parâmetro precoce de recidiva da neoplasia.

Pacientes com doenças neoplásicas são expostos a antígenos tumorais continuamente o que estimula a produção de anticorpos circulantes e depósitos de imunocomplexos tumorais. Embora a associação entre proteinúria e malignidade seja pouco descrita e raramente avaliada na prática clínica, deve ser considerado que especialmente em pacientes idosos com glomerulopatia em que a possibilidade de malignidade deve ser avaliada.

É fato que a associação entre doença maligna e doença glomerular tem sido reportada por mais de três décadas. Além da relação entre GNM e carcinomas, há também referências literárias que relacionam lesões mínimas glomerulares e linfomas. Não avaliamos lesões mínimas até mesmo porque não tivemos em nossa amostra nenhum paciente com linfoma e/ou leucemias,

mas devemos considerar que tais lesões também poderiam ser reflexos de atividades tumorais em pacientes onco-hematológicos.

5 Conclusões

1) O comprometimento renal nas pacientes com neoplasia maligna apresenta um aspecto variado de alterações anatomopatológicas, principalmente as relacionadas à deposição de IC e alterações clinico-laboratoriais com a presença de proteinúria e hematuria, que podem ser indicativos de doença em atividade;

2) Existe uma clara associação entre glomerulopatias e neoplasias, mesmo sem manifestação clínica de doença renal. Entretanto, a relação de causa e efeito não pode ser feita ;

3) A avaliação clínica em busca de uma neoplasia oculta deve ser feita em pacientes com doença renal, ou alteração de sedimentos urinários. Entretanto, o estudo imunoistoquímico de anticorpos tumorais só mostrou ser válido no caso de melanoma, mas não nos pacientes com carcinoma;

4) A avaliação da função renal e o diagnóstico precoce de doença renal em pacientes oncológicos pode ter um impacto significativo no prognóstico do doente e ser uma possibilidade de prevenção no comprometimento renal mais grave em tratamentos oncológicos, com drogas nefrotóxicas.

Referências Bibliográficas

- 1 Brasileiro Filho, G. Bogliolo. *Patologia*. Guanabara Koogan S.A., Inc: Rio de Janeiro, 2000.
- 2 Cotran Rs, Kumar V, Collins T. *Patologia estrutural e funcional*. Guanabara Koogan S.A., In: Rio de Janeiro 2000.
- 3 Glasscock RJ. Secondary membranous glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7 (suppl 1): S64-71.
- 4 Jefferson J A.; Couser, W.G. Therapy of membranous nephropathy associated with malignancy and secondary causes. *Semin. Nephrol.* (Online) 2003, 23.
- 5 Yoshimoto K, Yokoyama H, Wada T, et al: Pathologic findings of initial biopsies reflect the outcomes on membranous nephropathy. *Kidney Int* 2004; 65:148–153.
- 6 Rihova Z, Honsova E, Merta M, Jancova E, Rysava R, et al. Secondary Membranous Nephropathy - Once Center Experience. *Renal Failure* 2000; 27: 4, 397 – 402.
- 7 Cruz J, Praxedes JN, Cruz HMM. *Nefrologia*. Savier, In: São Paulo, 2006.
- 8 Diz M C E, Scherer P, Kirsztajn G M. Perfil Clínico-Epidemiológico de Glomerulopatia Membranosa Primária em Brasileiros (71 casos). *J Bras Nefrol* 29, 2 ; 2007
- 9 Riella MC. Princípios de Nefrologia e Distúrbios Hidroeletrólítico. Guanabara Koogan S.A, In: Rio de Janeiro, 2003.
- 10 Zucchelli, I.P.; Cagnoli, L.; Pasquali, C. Clinical and morphologic evolution of idiopathic membranous nephropathy. *Clin. Nephrol* 1986; 25, 282–288.
- 11 Ashman N, Steele JPC, Sheaff M, Rudd RM, Onwubalili J. Membranous nephropathy resolving with treatment of bronchial carcinoid tumor. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: E15
- 12 Luyckx C, Vandamme B, Vanrenterghem Y, Maes B. Carcinoid tumor and membranous glomerulonephritis: coincidence or malignancy-associated glomerulonephritis? *Clinical Nephrology* 2001, 57, 80-84.
- 13 Kijima Y, Yoshinaka H, Owaki T, Nozaki T, Hamada T, Yasumoto Y, Aikou T. Breast cancer with nephritic syndrome: Report of two Case. *Surg Today* 2004; 34:755-759.

14 Ohtani H, Wakui H, Komatsuda A; Okuyama S, Masai R, Maki N, et al. Distribution of glomerular IgG subclass deposits in malignancy-associated membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 574–579

15 Instituto Nacional do Câncer.org. Brasil: Epidemiologia do câncer, Inc.; c2007-08 [atualizada em janeiro de 2009; acesso em 12/maio/2009]. Disponível em: <http://www.inca.org/>

16 Lefaucheur C, Stengel B, Nochy D, Martel P, Hill GS, Jacquot C et al. Membranous nephropathy and cancer: Epidemiologic evidence and determinants of high-risk cancer association. *Kidney Int* 2006; 70, 1510-1517.

17 Costanza ME, Pinn V, Schwarz RS, Nathanson L. Carcinoembryonic antigen–antibody complexes in a patient with colonic carcinoma and nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 1973; 289: 520–522.

18 Eagen JW: Glomerulopathies of neoplasia. *Kidney Int* 1977; 11:297-303.

19 Lai KN, Li PK, Lui SF, Au TC, Tam JS, Tong KL, Lai FM. Membranous nephropathy related to hepatitis B virus in adults. *N. Engl. J. Med* 1991; 23: 324, 1457.

20 Hota O, Taguma Y, Kurosawa K, Sudo K, Takahashi. Membranous nephropathy associated with nodular sclerosing Hodgkin's disease. *Nephron* 1993; 63:347-350.

21 Gomez CL, Prados C, Alvarez-Sala R. Membranous glomerulonephritis and melanoma: a causal correlation? *J Natu Câncer Inst* 1994; 86: 64-65.

22 Kon SP, Fan SLS, Kwan JTC, Dodd SM, Raftery MJ. Membranous nephropaty complicating adenolymphoma of the paratid. *Nephron* 1996; 73: 692-694.

23 Baris YS, Akpolat T, Akpolat I. Coexistence of membranous glomerulonephritis and Kaposi sarcoma. *Nephron* 1998;79:371-372.

24 Matsuura H, Sakurai M, Arima K. Nephrotic syndrome due to membranous nephropathy associated with metastatic prostate cancer: rapid remission after initial endocrine therapy. *Nephron* 2000; 84:75-78.

25 Porush JG. Membranous Nephropathy and prostatic carcinoma. *Nephron* 2000; 86:536.

26 Sakamoto K, Suzuki H, Jojima T. Membranous Glomerulonephritis associated with diffuse malignant pleural mesothelioma: Report of a Case. *Surg Today* 2000; 30:1124-1126.

27 Tourneur F, Bouvier R, Langué J et al. Membranous nephropathy and orbital malignant tumor. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 53-55.

28 Fang JT, Chen YC, Hsueh S. Lymphatic tumor emboli of perirenal fat in patient with nephrotic syndrome receiving renal biopsy, ultimately revealed gastric adenocarcinoma with membranous glomerulonephritis. *Renal Failure* 2001; 23: 743-748

29 Birkeland SA, Storm HH. Glomerulonephritis and Malignancy: a population-based analysis. *Kidney Int* 2003; 63:716-721.

30 Burstein DM, Korbet SM, Schwartz MM. Membranous Glomerulonephritis And Malignancy. *American Journal of Kidney* 1993; 22: 5-10.

31 Jennette JC, Falk RJ. Nephritic syndrome and glomerulonephritis. In: Silva FG, D'Agati VD, Nadasdy T (eds) *Renal biopsy interpretation*. Churchill Livingstone, New York, 1996.

32 Lee JC, Yamauchi H, Hopper J: The association of cancer and the nephrotic syndrome. *Ann Intern Med* 1966; 64:41-51

33 Hopper Jr J. Tumor-related renal lesion. *Ann Intern Med* 1974; 81: 550-551.

34 Honkanen E, Tornroth T, Gronhagen-Riska C. Natural history, clinical course and morphological evolution of membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1992;7 (1):35-41.

35 Adler SG, Nast CC. Membranous Nephropathy. In: Greenberg A, editor. *Primer on Kidney Diseases*. London: Academic Press; 1994. p.78-83

36 Sampaio M, Balbi AL, Martin LC, Chiou CS, Cheide L, Pereira ACC, Bignardi JH, Viero RM, Soares VA. Glomerulonefrite membranosa idiopática: história natural e fatores prognósticos. *Nefrol Lat Am* 1995;2:175-183.

37 Grivaux M, Renault D, Gallois JC, Barbanel C, Blanchon F. Small-cell lung cancer disclosed by extramembranous glomerulonephritis. *Rev Mal Respir* 2001; 18: 197-199.

38 Noel-H, Aucouturier P, Monterio RC, Preud'homme J-L, Lesavre P. Glomerular and serum immunoglobulin G subclasses in membranous nephropathy and anti-glomerular basement membrane nephritis. *Clin Immunol Immunopathol* 1988; 46: 186-194.

39 Ronco PM. Paraneoplastic glomerulopathies: New insights into an old entity. *Kidney Int* 1999; 56:355-377.

40 Shikata Y, Hayashi Y, Yamazaki H, Shikata K, Makino H. Effectiveness of radiation therapy in nephrotic syndrome associated with advanced lung cancer. *Nephron* 1999; 83:160-164

41 Meydanli MM, Erguvan R, Altinok MT, Ataoglu O, Kafkasli A. Rare Case of neuroendocrine small cell carcinoma of the endometrium with paraneoplastic membranous glomerulonephritis. *Tumori* 2003; 89: 213-217