

SÔNIA SAN MARTIN GARCIA

**Estudo da albuminúria em pacientes com diagnóstico de
mieloma múltiplo**

Este exemplar corresponde à versão final da Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do título de Mestre em Clínica Médica, área de Clínica Médica, da aluna
SONIA SAN MARTIN GARCIA.

07/06/02


Prof(a). Dr(a). Maria Almerinda Vieira Fernandes Ribeiro Alves
Orientadora

Unicamp

Campinas

2002

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE

SÔNIA SAN MARTIN GARCIA

**Estudo da albuminúria em pacientes com diagnóstico de
mieloma múltiplo**

**Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Clínica
Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas,
para obtenção do título de Mestre em Clínica Médica, área de concentração Clínica
Médica**

Orientadora: Prof^a Dra. Maria Almerinda Vieira Fernandes Ribeiro Alves

**Universidade Estadual de Campinas
Campinas**

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

UNIDADE 80
Nº CHAMADA J/UNICAMP
G165e
V EX
TOMBO BC/ 51502
PROC 16.837/02
C DX
PREÇO R\$11,00
DATA 13/11/02
Nº CPD

CM00176425-B

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

BIB ID 267030

G165e

Garcia, Sônia San Martin

Estudo da albuminúria em pacientes com diagnóstico de mieloma múltiplo / Sônia San Martin Garcia. Campinas, SP : [s.n.], 2002.

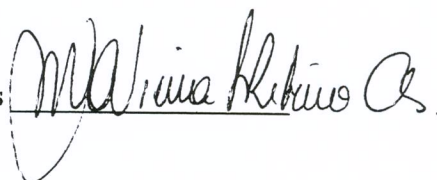
Orientador : Maria Almerinda Vieira Fernandes Ribeiro Alves
Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Mieloma múltiplo. 2. Albuminúria. 3. Nefropatias. 4. Rins. I. Maria Almerinda Vieira Fernandes Ribeiro Alves. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Banca Examinadora da Dissertação de Mestrado

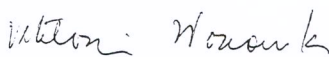
Aluno: SONIA SAN MARTIN GARCIA

Orientador(a): Professora Doutora Maria Almerinda V.F.R. Alves

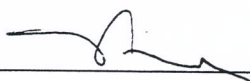


Membros:

Professora Doutora Vitória Woronick



Professor Doutor Fernando Ferreira Costa



Curso de Pós-Graduação em Clínica Médica, área de concentração Clínica Médica, da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 07/06/02

200254529

Dedico

Ao meu marido

que, com seu amor me transforma,
a cada dia, numa pessoa melhor

Às minhas filhas Isabel e Mariana
e aos meus pais e irmãos

À minha orientadora

Agradeço

À Dra. Maria Almerinda que, com seus conhecimentos, amizade e paciência, mostrou-me e iluminou o caminho para que eu pudesse realizar sonhos que imaginara perdidos;

A todos os professores do Serviço de Nefrologia pela competência e ensinamentos. Ao Dr. Gentil pelo estímulo e, em especial, à Dra. Marilda pela ajuda e amizade sempre presentes nestes anos todos;

À Dra. Paula e à Dra. Célia, responsáveis pelo Laboratório de Urina, por terem acreditado neste projeto desde o início. Sua colaboração e otimismo foram fundamentais, principalmente nos momentos de dúvidas sobre os resultados tão esperados;

À Dra. Irene que tão gentilmente cooperou com este trabalho permitindo e facilitando o acompanhamento dos pacientes do Ambulatório de Hematologia;

Aos médicos residentes e aos colegas da Pós-Graduação pela convivência enriquecedora e, especialmente, à Dra. Maria do Socorro pelo seu carinho;

À enfermeira Beth e à secretária Margarida que, de maneiras diferentes, sempre estiveram comigo;

Ao amigo Paulo por me ensinar os princípios básicos de Laboratório, sem os quais este estudo não poderia ser realizado;

Aos colaboradores Marco, Sidnei e Susi pela dedicação ao seu trabalho com as dosagens que foram o motivo deste estudo. À Inês, Valéria e ao Jean e também aos novos amigos do Laboratório de Urina José Ricardo, Valéria, Solange, Renata e Fátima, com quem muito aprendi;

A todos os colegas-amigos que conheci na Hematologia e aos amigos funcionários da recepção e da coleta, que muito me ajudaram numa tarefa nem sempre fácil;

À Cleusa e à Sandra, funcionárias da Biblioteca, por sua colaboração e eficiência;

À Luzane por sua imensa ajuda na área de Estatística;

À Renata, secretária da Pós-Graduação, pelo seu empenho em ajudar-me apesar das minhas dificuldades;

Com todos os demais professores, colegas e funcionários que estiveram comigo quero dividir a alegria de ver este trabalho concluído.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	17
2 OBJETIVOS	29
3 MATERIAL E MÉTODOS	31
3.1 ESTUDO RETROSPECTIVO	32
3.1.1 Pacientes	32
3.1.2 Parâmetros estudados	32
3.1.3 Estudo estatístico	35
3.2 ESTUDO PROSPECTIVO	36
3.2.1 Pacientes	36
3.2.2 Parâmetros laboratoriais	37
3.2.3 Estudo estatístico	38
4 RESULTADOS	39
4.1 ESTUDO RETROSPECTIVO	40
4.1.1 Avaliação inicial	40
4.1.2 Avaliação final	47
4.2 ESTUDO PROSPECTIVO	49
5 DISCUSSÃO	54
5.1 ESTUDO RETROSPECTIVO	55
5.2 ESTUDO PROSPECTIVO	57
6 CONCLUSÃO	60
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	62
ANEXOS	72

LISTA DE ABREVIATURAS

A	Ativo
ac.ur	Ácido úrico
alb	Albumina
A°	Angström
A1M	Alfa 1 microglobulina
B	Branco
CL	Cadeia leve
Cr	Creatinina
CT	Com tratamento
DCL	Doença de cadeia leve
DL	Decilitro
EFPU	Eletroforese de proteínas urinárias
F	Feminino
FCM	Faculdade de Ciências Médicas
F	Final
GI	Grupo I
GII	Grupo II
Gr	Gramma
H	Hora
HC	Hospital de Clínicas
I	Inativo
I	Inicial
Id	Idade
Ig	Imunoglobulina
IgA	Imunoglobulina A
IgD	Imunoglobulina D
IgE	Imunoglobulina E
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
IL6	Interleucina 6
IRA	Insuficiência renal aguda
IRC	Insuficiência renal crônica
K	Kappa
L	Lambda, litro

M	-----	Masculino
MM	-----	Mieloma múltiplo
mcg	-----	Micrograma
mg	-----	Miligrama
min	-----	Minuto
mm ³	-----	Milímetro cúbico
mmol	-----	Milimol
NB	-----	Não branco
neg	-----	Negativo
nr	-----	Não realizado
PI	-----	Ponto isoelétrico
prot24	-----	Proteinúria de 24 horas
RBP	-----	Proteína carregadora de retinol
rpm	-----	Rotações por minuto
ST	-----	Sem tratamento
T/DG	-----	Tempo para diagnóstico
TH	-----	Tamm Horsfall

LISTA DE TABELAS

TABELA 1	Valores de normalidade para exames laboratoriais utilizados pelo Laboratório de Patologia Clínica – HC – FCM –Unicamp	33
TABELA 2	Parâmetros analisados, quando do diagnóstico de mieloma múltiplo, em pacientes atendidos no Ambulatório de Hematologia – FCM – Unicamp, de junho de 1995 a junho de 1997	34
TABELA 3	Exames realizados no final do acompanhamento de pacientes com diagnóstico de mieloma múltiplo, atendidos no Ambulatório de Hematologia – FCM – Unicamp, de junho de 1995 a junho de 1997	35
TABELA 4	Frequência e valor médio de proteínas, ao diagnóstico, na urina de pacientes com mieloma múltiplo atendidos no Ambulatório de Hematologia – FCM – Unicamp, de junho de 1995 a junho de 1997	41
TABELA 5	Médias das proteinúrias iniciais, de acordo com os níveis iniciais de creatinina sérica, em pacientes com diagnóstico de mieloma múltiplo atendidos no Ambulatório de Hematologia – FCM – Unicamp, de junho de 1995 a junho de 1997	41
TABELA 6	Resultados de exames realizados, na época do diagnóstico, em pacientes com mieloma múltiplo atendidos no Ambulatório de Hematologia – FCM – Unicamp, de junho de 1995 a junho de 1997	42
TABELA 7	Parâmetros estudados em pacientes com diagnóstico de mieloma múltiplo, acompanhados no Ambulatório de Hematologia – FCM – Unicamp, de junho de 1995 a junho de 1997, com a finalidade de avaliar fatores de risco de perda de função renal no início da doença	44
TABELA 8	Resultados da análise multivariada em pacientes com diagnóstico de mieloma múltiplo, atendidos no Ambulatório de Hematologia – FCM – Unicamp, de junho de 1995 a junho de 1997, para avaliação dos fatores de risco de elevação de creatinina sérica, no início da doença	45
TABELA 9	Parâmetros iniciais estudados em pacientes com diagnóstico de mieloma múltiplo, atendidos no Ambulatório de Hematologia – FCM – Unicamp, de junho de 1995 a junho de 1997, com a finalidade de identificar fatores indicativos de recuperação da função renal ao final do acompanhamento ...	46
TABELA 10	Resultados da análise multivariada realizada com dados clínicos iniciais de pacientes com diagnóstico de mieloma múltiplo, acompanhados no Ambulatório de Hematologia – FCM – Unicamp, de junho de 1995 a junho de 1997, com a finalidade de identificar fatores indicativos de recuperação da função renal ao final do acompanhamento	47

TABELA 11	Resultados de exames realizados ao final do acompanhamento em pacientes com diagnóstico de mieloma múltiplo, atendidos no Ambulatório de Hematologia – FCM – Unicamp, de junho de 1995 a junho de 1997	48
TABELA 12	Idade, sexo, início dos sintomas, cadeia leve monoclonal, atividade da doença, tratamento e número de amostras de urina colhidas de pacientes com diagnóstico de mieloma múltiplo, acompanhados no Ambulatório de Hematologia – FCM – Unicamp, de janeiro de 1996 a junho de 1997	50
TABELA 13	Comparação entre as quantidades de albumina/creatinina e de alfa ₁ microglobulina/creatinina, em situação de doença ativa e inativa, na urina de pacientes com diagnóstico de mieloma múltiplo, com creatinina sérica < 1,2 mg/dL, acompanhados no Ambulatório de Hematologia-FCM- Unicamp, de janeiro de 1996 a junho de 1997	51
TABELA 14	Médias das dosagens de proteínas/creatinina urinárias de pacientes com diagnóstico de mieloma múltiplo, com creatinina sérica menor do que 1,2 mg/dL, acompanhados no Ambulatório de Hematologia – FCM – Unicamp, de janeiro de 1996 a junho de 1997	52

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1	Eletoforeses de proteínas urinárias realizadas, na ocasião do diagnóstico, em pacientes com mieloma múltiplo atendidos no Ambulatório de Hematologia-FCM-Unicamp, de junho de 1995 a junho de 1997	43
FIGURA 2	Correlação entre as quantidades de cadeias leves e albumina, cadeias leves e alfa1microglobulina e albumina e alfa1microglobulina na urina de pacientes com diagnóstico de mieloma múltiplo, com creatinina sérica menor do que 1,2 mg/dL, acompanhados no Ambulatório de Hematologia-FCM-Unicamp, de janeiro de 1996 a junho de 1997. * r = correlação de Spearman	53

RESUMO

O comprometimento renal em pacientes com mieloma múltiplo (MM) é, na maioria dos casos, devido às alterações túbulo-intersticiais causadas pela presença excessiva de cadeias leves no filtrado glomerular. Tal comprometimento tem como manifestação freqüente o aumento da excreção urinária de proteínas tubulares, como a alfa 1 microglobulina. A presença de albuminúria em pequenas quantidades também tem sido observada e, da mesma forma, atribuída à competição pelos locais de absorção nos túbulos proximais. A doença glomerular, menos freqüente nesses pacientes e geralmente causada por amiloidose ou doença de cadeia leve, é lembrada somente em situações de albuminúria importante e, por isso, o encaminhamento ao nefrologista costuma acontecer tardiamente, em situações de síndrome nefrótica ou de insuficiência renal avançada. Estudamos retrospectivamente 68 pacientes com MM, acompanhados em nosso Ambulatório, com a finalidade de comparar o seu comportamento clínico-laboratorial com os resultados da literatura e observamos, num estudo prospectivo, o comportamento das cadeias leves, alfa 1 microglobulina e albumina de 17 pacientes, durante o seu tratamento. O estudo foi dividido em duas partes: Estudo retrospectivo - Observamos dois grupos de pacientes: grupo I (n=41) com creatinina sérica $\leq 1,2$ mg/dL e grupo II (n=27) com creatinina sérica $> 1,2$ mg/dL. No grupo de pacientes com MM que se apresentou, ao diagnóstico, com perda de função renal, observou-se proteinúria mais freqüentemente e a calcemia foi mais elevada, ambas associadas à perda de função renal. Os pacientes mais jovens apresentaram maior tendência à recuperação da função renal. A albuminúria esteve presente na maioria dos pacientes, independente da creatinina sérica inicial. Estudo prospectivo – Analisaram-se, durante 18 meses, albumina, alfa 1 microglobulina e cadeias leves em amostras seriadas de urina de 17 pacientes com diagnóstico de MM e com creatinina sérica $< 1,2$ mg/dL. Observamos correlação positiva entre as quantidades eliminadas na urina durante o acompanhamento: cadeias leves – albumina ($p= 0.006$), cadeias leves – alfa 1 microglobulina ($p=0.003$) e albumina – alfa 1 microglobulina ($p=0.0002$). Concluímos que a albuminúria, nos pacientes em que foi estudada, é um achado freqüente, independente do grau de comprometimento da função renal. Em pacientes com creatinina $\leq 1,2$ mg/dL a diminuição da quantidade de cadeias leves na urina é acompanhada por diminuição de albumina e de alfa 1 microglobulina. Este resultado sugere a presença de glomerulopatia e/ou tubulopatia incipiente nos casos de MM e em que a diminuição de cadeias leves na urina

não seja acompanhada por diminuição paralela da albuminúria e/ou da alfa 1 microglobulinúria, respectivamente.

ABSTRACT

Renal dysfunction in patients with multiple myeloma (MM) is, in most cases, a consequence of tubulointerstitial alterations caused by the excessive presence of light chains in the glomerular filtrate, that frequently results in increased urinary excretion of tubular proteins, such as alpha 1 microglobulin. The presence small amounts of albuminuria has also been observed in this patients and is attributed to the competition for absorptive sites in the proximal tubules. The less frequent glomerular disease in these patients is usually caused by amiloidosis or light chain disease and, despite of the presence o macroalbuminuria, frequently the patient is referred to the nephrologist in presence of advanced renal damage with nephritic syndrome or renal failure. This study was divided in two parts: the retrospective study included 68 patients with MM, followed at our out-clinics, in order to compare the clinical and laboratory data with previous reports. We also analysed the urinary excretion of alpha 1 microglobulin, albumin and light chains during the MM treatment, in a prospective group of 17 patients. Results: **Retrospective study** – Included 2 groups of patients, Group I (n=41) with serum creatinine $\leq 1,2$ mg/dL and Group II (n=27) with serum creatinine $> 1,2$ mg/dL. We observed, in the group of patients that presented reduction of renal function at diagnosis, a more frequent proteinuria and higher calcemia, both associated with loss of renas function. The younger patients presented a higher tendency to recovery of renal function. Albuminuria was found in the majority of patients, independently of the initial serum creatinine levels. **Prospective study** - During a period of 18 months, excretion of albumin, alpha 1 microglobulin and light chains in serial urine samples from 17 patients with MM diagnosis and serum creatinine $< 1,2$ mg/dL were analysed. A positive correlation between the urinary excretion of light chains & albumin ($p= 0.006$), light chains & alpha 1 microglobulin ($p=0.003$) and albumin & alpha 1 microglobulin ($p=0.0002$) was observed in this group. In conclusion, in the present study albuminuria was a frequent finding, independently of the creatinine levels. In patients with creatinine lower than $1,2$ mg/dL, decrease in urinary light chains excretion was followed by a decrease in urinary albumin and alpha 1 microglobulin. This outcome suggests that in presence of subtle glomerulopathy and/or tubulopathy in MM, the decrease in light chain excretion do not present a parallel decrease of urinary albumin and/or of alpha 1 microglobulin.

INTRODUÇÃO

As imunoglobulinas normalmente secretadas (anticorpos) são produzidas pelos plasmócitos, que representam a fase terminal de diferenciação dos linfócitos B. Este processo tem início com a ativação dos linfócitos que, depois de ativados, entram na medula óssea, deixam de proliferar e se diferenciam em células plasmáticas sob a influência de moléculas de adesão e de fatores como a interleucina 6 (IL6). Os plasmócitos normais são pouco numerosos, não se dividem, tem um fenótipo característico e morrem por apoptose após semanas ou meses (MAC LENNAN *et al.*, 1995). A estrutura básica das moléculas de imunoglobulinas por eles produzidas é uma unidade que consiste de duas cadeias polipeptídicas leves idênticas (L) e de duas cadeias polipeptídicas pesadas idênticas (H) unidas por pontes dissulfeto. A fórmula molecular seria H₂L₂. Cada uma das cadeias leves tem peso molecular de 25.000 daltons e cada uma das cadeias pesadas pesa entre 55.000 e 77.000 daltons. A classe de cada imunoglobulina é determinada pelo tipo de sua cadeia pesada. Assim, a IgG possui cadeias gama; IgM, cadeias mi; IgA, cadeias alfa; IgD, cadeias delta e IgE, cadeias eta. As cadeias leves existem em duas formas distintas, chamadas tipo kappa e lambda. Qualquer um dos tipos de cadeia leve pode combinar-se com qualquer um dos tipos de cadeia pesada, mas em cada molécula ambas as cadeias, leves e pesadas, são do mesmo tipo (TURNER, 1992).

As imunoglobulinas diferem entre si no tamanho, carga, composição de aminoácidos e conteúdo de carboidratos. Além destas diferenças entre as classes, as imunoglobulinas, dentro de cada classe, são também bastante heterogêneas. Eletroforéticamente apresentam uma faixa de heterogeneidade que se estende das frações gama até alfa do soro normal. A classe IgG é a que geralmente exhibe a maior heterogeneidade de carga. As outras classes tem uma mobilidade mais restrita na região beta, lenta, e gama, rápida (TURNER, 1992).

No mieloma múltiplo (MM), que é uma doença hematológica caracterizada pelo acúmulo de células plasmáticas malignas na medula óssea, ocorre produção anômala de imunoglobulinas ou de seus fragmentos pois as células doentes, ao contrário dos plasmócitos normais, em geral são imaturas (GRAHAM & BERNIER, 1975) e, na maioria dos pacientes, apresentam várias anormalidades numéricas e estruturais nos cromossomos (DEWALD *et al.*, 1985). Essas alterações gênicas podem modificar a evolução normal das células, que permanecem imaturas e continuam a proliferar acumulando-se na medula.

Estudos mais recentes tem demonstrado que essas células estão presentes também na circulação (WITZIG *et al.*, 1993) e que podem disseminar a doença. As imunoglobulinas produzidas pelos plasmócitos doentes são eletroforeticamente e imunologicamente homogêneas (monoclonais) e também chamadas de proteína M, pico M, proteína do mieloma ou paraproteína. Na época do diagnóstico 99% dos pacientes apresentam pico M no soro ou na urina (KYLE, 1993).

O MM é causa de 1% de todas as doenças malignas e representa 10% das neoplasias hematológicas, com incidência anual de 4:100.000. É mais freqüente em negros e em homens e a idade média dos pacientes, na época do diagnóstico, está em torno de 60 anos (KYLE, 1993).

O quadro clínico do MM se caracteriza por lesões osteolíticas, anemia, insuficiência renal e infecções bacterianas recorrentes, na maioria dos casos (KYLE, 1975) e os critérios mínimos para o diagnóstico da doença consistem de medula óssea com mais de 10% de plasmócitos ou um plasmocitoma e, pelo menos, de um dos seguintes achados: proteína M no soro, proteína M na urina ou lesões ósseas líticas (KYLE, 1993).

As alterações clínicas do MM dependem de dois fatores: o primeiro se relaciona às interações que ocorrem entre as células malignas e o ambiente medular através das moléculas de adesão, ligações intercelulares e citocinas. O segundo diz respeito aos efeitos diretos das imunoglobulinas ou cadeias leves monoclonais circulantes produzidas por essas células (COGNE *et al.*, 1992).

As imunoglobulinas mais freqüentemente encontradas no soro são a IgG em 60% dos casos e a IgA em 20% dos casos. MM produtor de cadeias leves ocorre em 20% dos pacientes. Casos de IgD, IgE e IgM ou associação de mais de uma classe de imunoglobulinas monoclonais são raros (BARLOGIE, 1995).

Na ocasião do diagnóstico os plasmócitos representam 10% ou mais das células nucleadas da medula óssea, mas o comprometimento pode ser focal levando à necessidade de exames repetidos para confirmação da doença. A utilização da técnica com imunoperoxidase é útil na diferenciação entre plasmocitose reacional e a plasmocitose monoclonal do MM.

O uso de drogas alquilantes e corticóides, a partir da década de 60, melhorou a sobrevida dos pacientes. Atualmente a sobrevida média é de 30-36 meses. Cerca de 5%

conseguem resposta total ao tratamento (KYLE, 1993). Mais recentemente tem sido demonstrado que a quimioterapia em altas doses combinada com transplante de medula óssea melhora a resposta ao tratamento, a duração das remissões e o tempo de sobrevida (ATTAL *et al.*, 1996).

A doença básica e a infecção são as maiores causas de morte dos pacientes com diagnóstico de MM, seguidas pela insuficiência renal que, até a década de 70, era responsável por 14% dos óbitos (KYLE, 1975).

O diagnóstico laboratorial do MM teve início no ano de 1845 quando foi, pela primeira vez, associado à doença renal. Até então era conhecido apenas como doença óssea. Nesse ano o Dr. Bence Jones, patologista, após estudos observando a urina de um paciente com MM, confirmou os achados do Dr Watson, ao demonstrar que o material protéico encontrado na urina se tornava opaco quando aquecido e voltava a desaparecer após esfriamento. Foi a partir desse estudo que a proteinúria de Bence Jones, como ficou conhecida, passou a ser utilizada como exame complementar fundamental para o diagnóstico de mieloma múltiplo (JONES, 1848).

Em 1937 Tiselius introduziu a eletroforese, técnica que utiliza as características elétricas das proteínas para separá-las. A separação nítida, porém, das frações albumina, alfa 1, alfa 2, beta e gama só foi possível em 1951 com uso do filtro de papel (KUNKEL & TISELIUS). A partir de então, a eletroforese de proteínas séricas e urinárias passou a ser usada como mais um exame sensível no diagnóstico das paraproteinemias através do achado do pico M.

Outro passo importante foi dado para o esclarecimento da real estrutura química da proteína de Bence Jones em 1962, quando EDELMAN & GALLY identificaram na urina cadeias leves monoclonais livres que, devido ao seu baixo peso molecular, são filtradas pelo capilar glomerular e possivelmente saturam a capacidade de reabsorção tubular.

Técnicas como a imunoeletroforese e a imunofixação passaram a ser utilizadas e, atualmente, novas técnicas quantitativas facilitam ainda mais o diagnóstico no paciente com suspeita de MM, pois o simples achado de cadeias leves na urina nem sempre significa doença. Para que a sua presença tenha importância diagnóstica nos casos de doenças de produção anômala é utilizado o índice kappa/lambda. Índices abaixo de 1 ou acima de 3 são considerados sugestivos de anormalidade de produção (SCARPIONI *et al.*, 1981; ABE *et*

al. 1998).

A quantidade normal de proteínas em urina de 24 horas varia dependendo do método analítico utilizado, porém os valores não ultrapassam 150 mg distribuindo-se entre 40% de albumina, 5-10% de IgG, 5% de cadeias leves, 3% de IgA e o restante de outras proteínas, incluindo a proteína de Tamm-Horsfall (BERGAARD, 1970; HARDWICKE, 1975).

Os métodos que detectam presença ou ausência de proteinúria usados rotineiramente, como as fitas e os testes de precipitação, tem como vantagens a praticidade e a rapidez e são bastante úteis desde que suas deficiências sejam conhecidas. Os métodos de fita, por exemplo, dependem da concentração urinária e são específicos para albumina, podendo apresentar resultados falso-negativos nos casos de outras proteinúrias, como as cadeias leves (BOWIE, SMITH, GOCHMAN, 1977; GYURE, 1977). Os métodos de turvação, apesar de sensíveis à presença de todas as proteínas, apresentam resultados falso-positivos na presença de derivados da penicilina (ANDREOLI *et al.*, 1980) cefalotina e cefaloridina (LEVY & ELIAKIM, 1972).

Em 1941 WALKER *et al.* demonstraram que a quantidade normal de proteínas no filtrado glomerular é pequena e, a partir daí, inúmeros estudos vem tentando esclarecer os mecanismos de sua filtração. Ainda hoje desconhecemos a totalidade desses mecanismos, apesar da certeza de que o tamanho e a carga elétrica das moléculas são os principais responsáveis pela retenção das proteínas no capilar glomerular (MYERS & GUASCH, 1993).

De uma forma simplificada podemos entender o filtro glomerular como sendo constituído por duas barreiras. A primeira, mais interna (barreira elétrica) formada pelas células endoteliais e pela camada interna da membrana basal e a segunda, mais externa (barreira tamanho-seletiva) formada pela parte externa da membrana basal e pelos podócitos (DANIELS, 1993). A parede do capilar glomerular normal comporta-se, portanto, como uma membrana uniforme com poros de 50 Å de raio (ROSENBERG & HOSTETTER, 1992), tendendo a dificultar a passagem de moléculas aniônicas na dependência de seus raios (CHANG, DEEN, BRENER, 1975). Proteínas de baixo peso molecular, como por exemplo cadeias leves de imunoglobulinas, são filtradas quase livremente pois a carga elétrica somente tem influência indiscutível para moléculas

protéicas com mais de 30 Å de raio (RENNKE, PATEL, VENKATACHALAM, 1978).

Estudos experimentais tem demonstrado que a concentração de proteínas no filtrado, colhido do túbulo proximal por micropunção, varia entre 1 e 10 mg/L (OKEN, KIRSCHBAUM, LANDWEHR, 1981; TOJO & ENDOU, 1992), porém a quantificação das proteínas absorvidas nesses túbulos é tecnicamente difícil (MAACK, PARK, CAMARGO, 1992) e a importância da seletividade no processo de absorção pelo túbulo proximal permanece ainda um assunto controverso. Duas teorias atualmente são aceitas. A primeira afirma que a seletividade no transporte tubular de proteínas depende de carga (SUMPIO & MAACK, 1982) ou tamanho (GAUTHIER *et al.*, 1984) da proteína. Esta teoria aceita que proteínas de alto e baixo peso molecular são absorvidas por mecanismos diferentes e que proteínas catiônicas e aniônicas não podem competir entre si devido à diferença de acesso aos locais de absorção. A segunda teoria, formulada inicialmente por HARDWICKE & SQUIRE (1955), afirma que o transporte tubular de proteínas é um processo não seletivo, com locais comuns de endocitose para os quais as proteínas apresentam diferentes afinidades na dependência de suas características moleculares (BERNARD *et al.*, 1987; BERNARD *et al.*, 1988). Esta teoria baseia-se principalmente no fato de que as proteínas, independente de suas cargas ou tamanhos, podem competir entre si pela absorção tubular (BERNARD *et al.*, 1987; BERNARD & LAWVERYS, 1991). BATUMAN, DREISBACH, CYRAN, (1990), estudando locais de ligação de proteínas de baixo peso molecular com a borda em escova, observaram que determinados locais são específicos para absorção de cadeias leves, as quais competem entre si mas praticamente não competem ou competem fracamente com a albumina, sugerindo locais específicos para absorção de cadeias leves. Mais recentemente tem sido descrito que as proteínas megalina e cubilina, receptores celulares, tem um papel importante na reabsorção de albumina, cadeias leves e α_1 microglobulina pelas células tubulares (CHRISTENSEN & BIRN, 2001).

Nos túbulos proximais praticamente toda a albumina filtrada é reabsorvida por endocitose restando apenas cerca de 40 mg que são excretados na urina de 24 horas (MAACK *et al.*, 1992; BOURDEAU, CARONE, GANOTE, 1972; CORTNEY, SAWIN, WEISS, 1970; LANDWEHR, CARVALHO, OKEN, 1977; LEWY & PESCE, 1973; MAUNSCACH, 1966; PARK & MAACK, 1984; BERGAARD, 1970).

Nos casos de lesão glomerular a alteração da barreira tamanho-dependente não costuma ser total e a consequência prática desse fato é que as proteinúrias de origem glomerular são constituídas, predominantemente, de albumina, mesmo nas situações de maior comprometimento do glomérulo (CAMERON, 1997).

O aumento da excreção urinária de albumina acima do normal, mas ainda indetectável em testes de rotina, é denominado de microalbuminúria, que é definida como perda urinária de 20 a 200 mcg/min. A persistência de excreção normal de proteínas de baixo peso molecular, que não acompanha a variação na excreção de albumina após exercício, sugere que a microalbuminúria é resultante de aumento de permeabilidade glomerular e não de alterações da reabsorção tubular de proteínas. É possível que seja parte de uma hiperpermeabilidade vascular generalizada (FELDT, MATHIESEN, DECKERT, 1986).

Nos casos de MM, no entanto, além de proteinúria de Bence Jones (cadeias leves de imunoglobulinas) e de albuminúria indiscutivelmente glomerular, observada nos casos de amiloidose e doença de cadeia leve, a maioria dos autores observa a presença de albuminúria discreta em grande número de pacientes e sugerem a possibilidade de lesão tubular. Assim, lesão glomerular ou competição pelos mecanismos de absorção tubular podem ser a causa desse tipo de albuminúria em pacientes com MM (HARRISON, 1968; SCARPIONI *et al.*, 1981; FANG, 1985; PRADO *et al.*, 1993; THIELEMANS, LAUWERIS, BERNARD, 1994).

Proteínas de baixo peso molecular, por serem filtradas normalmente quase na totalidade pelo glomérulo e quase totalmente reabsorvidas pelos túbulos proximais, podem ser utilizadas para avaliação da lesão tubular. O comprometimento tubular costuma manifestar-se por um aumento na excreção dessas proteínas e geralmente é menor do que 2 g/dia, sendo várias as proteínas com essas características. As mais usadas para essa avaliação são a RBP (proteína carregadora de retinol), beta2microglobulina e a alfa1microglobulina. As cadeias leves também têm sido utilizadas com essa finalidade em pacientes sem paraproteinemias. (WEBER & VERWIEBE, 1992; BERGGARD & BEARN, 1968; BERGGARD & PETERSON, 1969; PETERSON & BERGGARD, 1971; BERGGARD, EKSTRÖM, AKERSTRÖM, 1980; EKSTRÖM & BERGGARD, 1977). Padrões eletroforéticos urinários podem ser utilizados para avaliar a qualidade da perda

protéica, glomerular ou tubular, já que a albumina pode ser considerada como marcador de lesão glomerular quando corresponde a maior parte excretada.

Nos pacientes com MM a síntese de cadeias leves aumenta muito, variando de 3 – 85 g/dia. A sua magnitude auxilia na determinação da massa tumoral e constitui um dos critérios usados para classificar a capacidade tumoral. A proteinúria de cadeia leve aumenta quando cresce o tumor e diminui com a quimioterapia e nos casos de insuficiência renal (VAAMOND, 1993).

As alterações renais causadas pelas cadeias leves anômalas podem ser classificadas em dois grupos: nefropatia por cilindros de cadeias leves – **rim do mieloma**- e nefropatia por depósitos teciduais de cadeia leve, fibrilares – **amiloidose** - ou não fibrilares - **doença de cadeia leve** (PICKEN & SHEN, 1994).

O rim do mieloma é resultante da agressão tóxica direta aos túbulos ou da formação de cilindros com conseqüente obstrução. As cadeias leves diminuem o transporte de ácidos orgânicos, a gliconeogênese e a amoniogênese e tem efeito inibidor direto sobre a absorção de glicose e alanina pelas vesículas da borda em escova do rim de ratos (VAAMOND, 1993). Cadeias leves lambda, em concentrações semelhantes às encontradas na urina de pacientes com MM, são capazes de agir como potentes inibidores do transporte de fosfato (BATUMAN, O'DONOVAN, GUAN, 1992). SANDERS *et al.*, (1988a), perfundindo rins de rato com cadeias leves obtidas a partir de urina de pacientes com insuficiência renal aguda (IRA), observaram que as propriedades físico-químicas que caracterizam as diferentes cadeias leves não se associam à maior toxicidade no caso das células tubulares proximais, porém as proteínas com ponto isoelétrico (PI) entre 7,3 e 5,6 precipitam nos túbulos distais. Este achado, também observado por SOLOMON, WEISS, KATTINE, (1991), sugere um papel importante do PI na formação dos cilindros no rim do mieloma. Num outro estudo SANDERS *et al.*, (1988b) concluíram que as cadeias leves são tóxicas para as células tubulares proximais, causando sobrecarga lisossomal, que algumas podem precipitar nos túbulos distais levando à obstrução e que os dois mecanismos podem ocorrer de forma independente.

A disfunção tubular proximal precede, na maioria dos casos, em meses ou anos as alterações do mieloma ou da amiloidose e se associa geralmente à proteinúria tipo kappa (HARRISON & BLAINEY, 1967; HEADLEY *et al.*, 1972; FINKEL *et al.*, 1973;

MALDONADO, VELOSA, KYLE, 1975). A raridade da síndrome de Fanconi em pacientes com MM contrasta com a alta prevalência de lesões tubulares em autópsias (KAPADIA, 1980), sugerindo características especiais nas cadeias leves causadoras da síndrome.

A nefropatia dos cilindros é, sem dúvida, a principal causa de insuficiência renal (VAAMOND, 1993), com prevalência de cerca de 45% (RAYNER *et al.*, 1991; MAC LENNAN, DRAYSON, DUNN, 1994). Estudos experimentais mostram que os cilindros causam diminuição da filtração total e por néfron como resultado da obstrução tubular e do aumento da pressão intratubular. Os cilindros ocorrem geralmente nos túbulos distais e coletores e são definitivamente identificados no caso da presença de células gigantes multinucleadas porém este achado, característico da doença, não é a alteração mais comum e muitas vezes apenas cilindros hialinos atípicos são encontrados. Uma indicação significativa para o diagnóstico de MM é a presença dos cristais descritos por PIRANI *et al.* (1987). Além da presença dos cilindros característicos, outras alterações túbulo-intersticiais podem ser observadas na nefropatia do mieloma. Os túbulos proximais podem se apresentar com epitélio atrofiado e com alterações degenerativas ou, mesmo, com necrose (ROTA *et al.*, 1987); também tem sido descritos infiltrado intersticial inflamatório, edema intersticial e até fibrose com atrofia tubular (COHEN & BORDER, 1980). A recuperação total da função renal ocorre somente nos pacientes que apresentam nefropatia típica dos cilindros e/ou necrose tubular, sem alterações intersticiais, de acordo com ROTA *et al.* (1987), que submeteu 88% de 34 pacientes com insuficiência renal aguda (IRA) severa à biópsia renal. Os pacientes que não recuperaram a função renal, parcial ou totalmente, apresentavam atrofia global e fibrose intersticial, sugerindo um comprometimento crônico.

Como já comentado anteriormente, a patogênese da lesão de túbulos distais depende de vários fatores. Os que dependem das cadeias leves são a carga total filtrada, a concentração intra-tubular, isotipo, configuração estrutural, polimerização, glicosilação, densidade de carga, ponto isoelétrico, efeito nefrotóxico direto e alterações das cadeias leves pela quimioterapia. Os fatores relacionados ao paciente são a filtração glomerular, transporte tubular de proteínas, metabolismo renal, contração de volume, pH intra-tubular, interação com a proteína de Tamm-Horsfall (TH) ou outras proteínas, interação com cálcio

ou outros íons e resposta celular ou imunológica à precipitação ou deposição de cadeias leves, como citocinas e fatores de crescimento. A carga filtrada de cadeias leves é diretamente dependente da massa tumoral mas também é influenciada pela filtração glomerular e pela quimioterapia. O isotipo é importante e ele próprio é influenciado por outras variáveis como potencial tóxico intrínseco, ponto isoelétrico, pH intra-tubular, interação com TH, interação com cálcio e com outros íons e desidratação. A proteína de TH parece ter um papel importante na formação de cilindros pois tem sido demonstrada em cilindros do MM, experimentais e humanos (VAAMOND, 1993). HUANG, CONNELLY, SANDERS, (1992) observaram que as cadeias leves ligam-se à porção peptídica dessa proteína e SANDERS *et al.*, (1990) confirmaram que a agregação de cadeias leves e TH é um sistema que ocorre “in vivo” e que a solubilidade da TH depende do pH intra-tubular, possivelmente do cálcio intra-tubular e da concentração de outros íons, como o cloro. A agregação aumenta com Bence Jones com ponto isoelétrico acima de 5,1 e com aumento da concentração de cloreto de sódio e cloreto de cálcio. Além disso, em estudos com microperfusão em ratos, foi observado que a diminuição do volume extra-celular ou o uso de furosemida no líquido de perfusão aumenta, “in vivo”, a obstrução tubular por cilindros e que o tratamento prévio dos ratos com colchicina previne completamente a formação de cilindros, provavelmente por interferência com a secreção e agregação de TH (SANDERS & BOOKER, 1992). É possível que, no início da formação dos cilindros, as cadeias leves possam interagir com a TH e que altas concentrações de cálcio e de cloro na luz tubular favoreçam a agregação com conseqüente acúmulo dentro dos túbulos e, talvez, com o surgimento de uma resposta celular tardia.

De acordo com VAAMOND, PEREZ, PARDO, (1992), a hipercalcemia, desidratação e infecção são atualmente os maiores fatores de risco associados à IRA, enquanto os contrastes radiológicos, hiperuricemia e hiperviscosidade são menos freqüentes do que observado em estudos anteriores.

Como a maioria dos pacientes com MM não são submetidos à biópsia renal nem a estudos funcionais mais detalhados, a verdadeira prevalência de lesões ou disfunção tubulares é de difícil avaliação. Comparando-se as séries publicadas por KAPADIA (1980), com 60 pacientes, e por IVANYI (1990) com 57 pacientes, observa-se que o

comprometimento túbulo-intersticial continua sendo, histologicamente, o tipo de alteração renal mais freqüente, mas que houve um aumento na incidência de amiloidose e de doença de cadeia leve.

Nos últimos anos ocorreu uma mudança na forma de apresentação dos pacientes com MM, do ponto de vista renal. Em 1975 DE FRONZO *et al.*, pela primeira vez, chamaram a atenção para casos de IRA em pacientes com MM. Estudando um grupo de 187 pacientes observaram 66 (35,3%) com insuficiência renal crônica (IRC) e apenas 14 (7,5%) com IRA. Essa forma de apresentação do comprometimento renal, com predomínio da IRC, era a mais encontrada até então mas, à medida que novos estudos foram sendo realizados, ocorreu aumento da freqüência de IRA, diagnosticada geralmente em ocasião muito próxima à época do diagnóstico do MM (WINEARLS, 1995).

KNUDSEN *et al.* (1994) mostraram que 49% dos pacientes apresentam função renal diminuída por ocasião do diagnóstico e que não há diferença na incidência de insuficiência renal entre homens e mulheres quando avaliados com depuração de creatinina. O estudo confirma a relação entre quantidade de cadeias leves na urina e a insuficiência renal, mas não foi observado comprometimento renal mais freqüente com cadeia lambda, como descrito anteriormente por BERNSTEIN & HUMES (1982).

A amiloidose, que acomete de 5 a 15% dos pacientes com MM, costuma apresentar-se como síndrome nefrótica (GALLO, 1991) e é diagnosticada pela demonstração do tecido amilóide em medula óssea (55% dos casos) ou no aspirado de gordura abdominal ou biópsia retal (70-80% dos casos) (KYLE, 1994). Os depósitos fibrilares de amilóide ocorrem no glomérulo, vasos e, às vezes, membrana basal tubular.

Após o reconhecimento da doença de cadeia leve (DCL) como uma entidade clínico-patológica (RANDALL *et al.*, 1976), a presença de síndrome nefrótica em pacientes com MM deixou de ser sinônimo de amiloidose como até então (GANEVAL *et al.*, 1984; FANG, 1985). A DCL, como a amiloidose AL, consiste de depósitos teciduais de cadeias leves kappa ou lambda em vários tecidos (GANEVAL *et al.*, 1984; PICKEN *et al.*, 1989). Ao contrário da amiloidose, entretanto, os depósitos são vermelho-Congo negativos, não fibrilares e contém ínfima quantidade de componente P (GALLO *et al.*, 1989; PICKEN & SHEN, 1994). As lesões típicas caracterizam-se por glomerulopatia nodular (GALLO *et al.*, 1980; SANDERS *et al.*, 1991) devido a depósitos granulares nos glomérulos e túbulos e

na membrana basal vascular, levando à insuficiência renal crônica que, com a proteinúria, são as formas mais comuns de apresentação da DCL. A insuficiência renal aguda, quando ocorre, está associada aos achados clínicos da nefropatia do mieloma, juntamente com depósitos de cadeias leves em todas as membranas basais (GALLO, 1991). De acordo com GANEVAL *et al.*, (1984) dois terços dos pacientes com DCL tem MM ou outra gamopatia. Com relação ao número de pacientes com MM que apresentam DCL, porém, os dados não são uniformes. Acredita-se que a frequência exata de DCL é subestimada devido ao não uso da imunofluorescência rotineiramente para pesquisa de cadeias leves em biópsias renais.

Considerando-se que a incidência de DCL e de amiloidose vem aumentando (KAPADIA, 1980; IVANYI, 1990) e que a frequência de MM em pessoas mais jovens também tem aumentado (RICCARDI *et al.*, 1991) torna-se interessante a identificação precoce do comprometimento glomerular com marcadores laboratoriais que indiquem a biópsia renal com mais segurança.

2 OBJETIVOS

Os objetivos do presente trabalho envolveram duas fases distintas:

- a- A partir de um estudo retrospectivo, comparar o comportamento clínico-laboratorial dos pacientes com MM, acompanhados no Ambulatório de Hematologia-FCM-Unicamp, com os resultados de literatura.
- b- Avaliar, em estudo prospectivo, o comportamento da albuminúria e da alfa 1 microglobulinúria, respectivamente consideradas proteinúrias glomerular e tubular, em pacientes com MM.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1. ESTUDO RETROSPECTIVO

3.1.1. Pacientes

Estudaram-se, retrospectivamente, todos os pacientes com diagnóstico de mieloma múltiplo (MM) atendidos no Ambulatório de Hematologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Estadual de Campinas (HC-FCM-Unicamp) a partir de junho de 1995, data em que o agendamento de pacientes passou a ser informatizado. O estudo foi encerrado em junho de 1997. Dos 68 pacientes que fizeram parte do estudo, trinta tinham diagnóstico de MM anterior à junho de 1995. Todas as informações foram colhidas dos prontuários fornecidos pelo DAME (Divisão de Arquivo Médico) do HC-Unicamp.

Os pacientes foram divididos de acordo com o valor da creatinina sérica no diagnóstico em: grupo I, com creatinina sérica igual ou menor do que 1,2 mg/dL e grupo II, com creatinina sérica maior do que 1,2 mg/dL. Os grupos foram avaliados no diagnóstico (avaliação inicial) e na última consulta (avaliação final).

3.1.2. Parâmetros estudados

A metodologia utilizada no Laboratório de Análises Clínicas do HC-FCM para a realização dos exames laboratoriais, rotineiramente utilizados nos casos de MM, vem sendo mantida sem alterações nos últimos anos, motivo pelo qual não descrevemos cada uma das técnicas empregadas. Na tabela 1 são mostrados os valores de normalidade utilizados.

Tabela 1. Valores de normalidade para exames laboratoriais utilizados pelo Laboratório de Patologia Clínica –HC – FCM - Unicamp

EXAME LABORATORIAL	VALORES DE NORMALIDADE	
ÁCIDO ÚRICO SÉRICO (mg/dL)	2,4 – 7,0	
ALBUMINA SÉRICA (gr/dL)	3,5 – 5,0	
CÁLCIO SÉRICO (mg/dL)	8,5 – 10,2	
CREATININA SÉRICA (mg/dL)	0,6 – 1,2	
HEMOGLOBINA (gr/dL)	12,2 – 18,1	
LEUCÓCITOS (mm ³)	4600 – 10200	
ELETOFORESE PROTEÍNAS SÉRICAS (gr/dL)	ALB: 3,5 – 5,0 ALFA 2: 0,4 – 1,0 GAMA: 0,8 – 1,2	ALFA 1: 0,1 – 0,3 BETA: 0,5 – 1,1
PLAQUETAS (mm ³)	142000 – 424000	
PROTEINÚRIA DE 24 HORAS (mg)	150	
URÉIA SÉRICA (mg/dL)	14 – 40	

Os resultados laboratoriais e as informações clínicas foram colhidos dos prontuários dos pacientes, onde foram registradas todas as consultas a que os mesmos tenham comparecido em qualquer setor de atendimento da FCM-HC (Apêndice 1: grupo I e grupo II). Nas Tabelas 2 e 3 estão registrados os parâmetros analisados.

Tabela 2. Parâmetros analisados quando do diagnóstico de mieloma múltiplo em pacientes atendidos Ambulatório de Hematologia-FCM-Unicamp, de junho de 1995 a junho de 1997

PARÂMETROS	Grupo I Cr $\leq$ 1,2mg/dL (n=41)	Grupo II Cr > 1,2 mg/dL (n=27)	Total (n=68)
ÁCIDO ÚRICO SÉRICO	20	17	37
ALBUMINA SÉRICA	38	26	64
APRESENTAÇÃO CLÍNICA	41	27	68
BIÓPSIA DE MEDULA ÓSSEA	25	16	41
BIÓPSIAS RENAI	2	3	5
CÁLCIO SÉRICO	30	21	51
CLASSE DA PARAPROTEÍNA	27	20	47
CREATININA SÉRICA	41	27	68
DOENÇAS ASSOCIADAS	40	27	67
ELETOFORESE DE PROTEÍNAS SÉRICAS	37	22	59
ELETOFORESE PROTEÍNAS URINÁRIAS	12	11	23
EXAME DE URINA	30	20	50
HEMOGLOBINA	39	26	65
ISOTIPO DA PARAPROTEÍNA	13	11	24
LESÕES LÍTICAS	37	22	59
LEUCÓCITOS	39	25	64
MIELOGRAMA	35	21	56
PICO M SÉRICO	37	24	61
PLAQUETAS	34	23	57
PLASMOCITOMA	32	21	53
PROTEINÚRIA DE 24 h	30	20	50
PROTEINÚRIA DE BENGE JONES	27	15	42
TEMPO PARA DIAGNÓSTICO – MESES	36	25	61
ULTRASSONOGRRAFIA	27	17	44
URÉIA SÉRICA	34	23	57

Tabela 3. Exames realizados ao final do acompanhamento de pacientes com diagnóstico de mieloma múltiplo atendidos no Ambulatório de Hematologia-FCM-Unicamp entre junho de 1995 e junho de 1997

PARÂMETROS	Grupo I ¹ (n=41)	Grupo II ² (n=27)	Total ³ (n=68)
ÁCIDO ÚRICO SÉRICO	11	7	18
ALBUMINA SÉRICA	32	17	49
CÁLCIO SÉRICO	21	17	38
CREATININA SÉRICA	37	24	61
ELETOFORESE DE PROTEÍNAS SÉRICAS	29	17	46
ELETOFORESE PROTEÍNAS URINÁRIAS	0	4	4
EXAME DE URINA	16	15	31
HEMOGLOBINA	36	23	59
LEUCÓCITOS	36	23	59
PICO M SÉRICO	29	17	46
PLAQUETAS	35	22	57
PROTEINÚRIA DE 24 h	15	9	24
URÉIA SÉRICA	33	19	52

¹ Pacientes com creatinina sérica $\leq 1,2$ mg/dL;

² Pacientes com creatinina sérica $> 1,2$ mg/dL.

³ Número total de pacientes em que o exame foi realizado.

3.1.3. Estudo estatístico

Utilizaram-se, para a comparação das médias e medianas, respectivamente, entre os grupos I e II, o teste T de Student e o teste de Wilcoxon, considerando-se como significativo $p < 0,05$.

Para verificar quais os fatores de risco para a perda inicial de função renal (grupo II) utilizou-se, inicialmente, a análise de regressão logística univariada e, posteriormente, a análise multivariada com as variáveis que apresentaram $p < 0,25$ na análise univariada. O mesmo estudo foi feito para avaliar recuperação no grupo II.

3.2. ESTUDO PROSPECTIVO

3.2.1. Pacientes

Durante o período de janeiro de 1996 – junho de 1997 foram acompanhados todos os pacientes com diagnóstico provável de mieloma múltiplo atendidos no Ambulatório de Hematologia da FCM-Unicamp.

A urina da segunda micção da manhã foi colhida de cada paciente nas consultas ambulatoriais de rotina e, após centrifugação a 5000 rpm durante 10 minutos, desprezado o sedimento.

O material foi armazenado em “freezer” a -20°C .

Os pacientes foram identificados de acordo com os seguintes itens:

Mieloma inativo – presença de cadeias kappa na urina em concentração menor ou igual a 5,46 mg/dL e lambda menor ou igual a 5 mg/dL. Nestes casos a identificação da cadeia leve foi feita através de biópsia tecidual ou de imunoeletroforese sérica, quando possível;

Mieloma ativo – presença de cadeias kappa na urina em concentração maior do que 5,46 mg/dL ou lambda maior do que 5 mg/dL com índice kappa/lambda menor do que 1 ou maior do que 3, no caso da presença das duas cadeias leves;

Mieloma sem tratamento - pacientes sem esquema específico para tratamento do MM (não foram considerados tratamento específico o uso de dexametasona ou de pamidronato);

Mieloma com tratamento - pacientes com esquema específico para tratamento do MM;

Mieloma kappa – concentração de kappa na urina acima de 5,46 mg/dL ou índice kappa/lambda maior do que 3, no caso da presença do isotipo lambda;

Mieloma lambda – concentração de lambda na urina maior do que 5 mg/dL ou índice kappa/lambda menor do que 1 no caso da presença do isotipo kappa.

Foram incluídos no estudo apenas os pacientes com diagnóstico confirmado de MM e com creatinina sérica igual ou menor do que 1,2 mg/dL na ocasião da coleta de urina. Pacientes com diabetes, síndrome nefrótica, usuários de inibidores da enzima de conversão da angiotensina ou de anti-inflamatórios não hormonais foram excluídos.

3.2.2. Parâmetros laboratoriais

- Creatinina: técnica de Jaffé modificada; resultados expressos em mg/dL
- Albumina: técnica de nefelometria (Array System-Beckman); limite mínimo de detecção do método: 2,01 mg/L; valor de normalidade: 20 mg/L; valor de normalidade corrigido pela creatinina urinária: 0,14 (mg/L / mg/dL);
- Cadeia kappa: técnica de nefelometria (Array System-Beckman); limite mínimo de detecção: 1,85 mg/dL; valor de normalidade: 54,6 mg/L ou 5,46 mg/dL; valor de normalidade corrigido pela creatinina urinária: 0,79 (mg/L / mg/dL) ou 0,079 (mg/dL / mg/dL);
- Cadeia lambda: técnica de nefelometria (Array System-Beckman); limite mínimo de detecção: 50 mg/L ou 5 mg/dL; valor de normalidade: todas as amostras de indivíduos normais apresentaram lambda inferior ao limite de detecção do método;
- Alfa 1 microglobulina: técnica de nefelometria (Array System-Beckman); limite mínimo de detecção: 4 mg/L; valor de normalidade: 20,1 mg/L; valor de normalidade corrigido pela creatinina urinária: 0,17 (mg/L / mg/dL).

Os índices de normalidade corrigidos pela creatinina urinária foram multiplicados por 100, com a finalidade de facilitar os cálculos. Sendo assim, os seguintes índices proteína/creatinina serão considerados normais: 14 para albumina/cr, 7,9 para kappa/cr e 17 para alfa 1 microglobulina/cr.

O valor de normalidade adotado para cada uma das proteínas, em amostra isolada, tem como referência o estudo realizado no Laboratório de Patologia Clínica do HC-FCM-Unicamp pelas Dras. Paula Virgínia Bottini e Célia Garlipp, em 50 indivíduos normais.

3.2.3. Estudo estatístico

Os valores utilizados para o teste de correlação foram os resultados médios dos índices proteína/creatinina encontrados no total de amostras examinadas de cada paciente.

Nos casos de dosagens de albumina, lambda e/ou alfa 1 microglobulina com resultados abaixo do limite mínimo de detecção para o método, utilizaram-se os seguintes valores: albumina - 2,0, lambda - 4,9 e alfa 1 microglobulina - 3,9.

Utilizou-se o coeficiente de correlação de Spearman para o estudo da correlação linear dos resultados. Para os estudos de comparação foi utilizado o teste T de Student.

Foram considerados significativos valores de $p < 0,05$.

4 RESULTADOS

39 UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE

4.1. ESTUDO RETROSPECTIVO

De um total de 68 pacientes, 41 (60,3 %) apresentaram-se ao diagnóstico com creatinina sérica $\leq 1,2$ mg/dL (grupo I) e 27 (39,7 %) com creatinina sérica inicial $> 1,2$ mg/dL (grupo II).

4.1.1. Avaliação inicial

A média de creatinina sérica do grupo I foi de $0,8 \pm 0,17$ mg/dL (mediana de 0,83 mg/dL) e do grupo II de $3,4 \pm 3,27$ mg/dL (mediana de 1,86 mg/dL). A média de uréia sérica foi de $35,4 \pm 11,92$ mg/dL no grupo I (mediana de 33,5 mg/dL) e de $91,6 \pm 50,36$ mg/dL no grupo II (mediana de 80 mg/dL). Ambas as variáveis foram, obviamente, estatisticamente significantes, diferenciando os grupos ($p < 0,05$) (Tabela 6). Não houve diferença significativa entre os resultados relativos à idade, sexo e cor dos grupos I e II (Apêndice 3). O tempo médio para o diagnóstico da doença, desde o aparecimento do primeiro sintoma, foi significativamente menor no grupo II ($23,5 \pm 22,48$ meses no grupo I e $8,6 \pm 9,92$ meses no grupo II, com medianas de 14 e 4 meses respectivamente) ($p < 0,05$). (Apêndice 1).

As formas clínicas de apresentação mais freqüentes foram as alterações ósseas e a anemia, não havendo diferença estatística entre os dois grupos. A hipertensão arterial foi a doença associada mais freqüente, seguida por alterações do aparelho digestivo, também não havendo diferença estatística entre os grupos (Apêndices 4 e 5).

O estudo dos dados relativos à presença de plasmocitoma, ao mielograma, à presença de lesões líticas e à presença de pico M na eletroforese de proteínas séricas não demonstrou diferença estatística entre os grupos. A IgG foi a paraproteína mais freqüente no grupo I e a IgA no grupo II (Apêndice 6).

A proteinúria de 24 hs foi pesquisada em 30 pacientes do grupo I (73,1%) e em 20 pacientes do grupo II (74 %) no início do acompanhamento, sendo significativamente mais frequente no grupo II ($p < 0,05$). A proteinúria média, considerando-se apenas os casos em que foi positiva, não foi estatisticamente diferente entre os grupos, como pode ser visto na Tabela 4.

Tabela 4. Frequência e valor médio de proteínas, ao diagnóstico, na urina de pacientes com mieloma múltiplo atendidos no Ambulatório de Hematologia-FCM-Unicamp- de junho de 1995 a junho de 1997

GRUPO*	PROTEINÚRIA PRESENTE	VALORES MÉDIOS (g/24h)
I (n=30)	9 (30%)	2,5 ± 2,69
II (n=20)	19 (95%)	3,7 ± 5,14

* Grupo I - pacientes com creatinina sérica inicial ≤ 1,2 mg/dL

Grupo II - pacientes com creatinina sérica inicial > 1,2 mg/dL

Considerando-se os pacientes que se apresentaram com proteinúria, observou-se que, apesar de os valores iniciais médios aumentarem à medida que a função renal é mais comprometida, não houve significância estatística (Tabela 5).

Tabela 5. Médias das proteinúrias iniciais de acordo com os níveis iniciais de creatinina sérica em pacientes com diagnóstico de mieloma múltiplo atendidos no Ambulatório de Hematologia-FCM-Unicamp- de junho de 1995 a junho de 1997

CREATININA INICIAL (mg/dL)	n	PROTEINÚRIA MÉDIA INICIAL(g/24 h)
até 1,2	9	2,5 ± 2,69
1,2 – 3,0	11	3,3 ± 4,27
>3,0	8	4,4 ± 6,4

A pesquisa da proteinúria de Bence Jones mostrou-se positiva em 26,2% dos casos e não houve diferença significativa entre os grupos (Apêndice 7).

Resultados de calcemia, uricemia, albuminemia, hemoglobina, leucócitos e plaquetas podem ser vistas na Tabela 6.

Tabela 6. Resultados de exames realizados na época do diagnóstico em pacientes com mieloma múltiplo atendidos no Ambulatório de Hematologia-FCM-Unicamp, de junho de 1995 a junho de 1997

EXAMES ¹	Grupo I ²	Grupo II ³	Total
ALBUMINEMIA (g/L)	3,6 ± 0,70 (n=38)	3,9 ± 0,82 (n=26)	3,7 ± 0,75 (n=64)
CALCEMIA (mg/dL)	9,2 ± 0,73 (n=30)	10,6 ± 1,51* (n=21)	9,8 ± 1,31 (n=51)
CREATININA SÉRICA	0,8-+0,17 (n=41)	3,4-+3,27 (n=27)	1,88-+2,41 (n=68)
HEMOGLOBINA(g/L)	11,6 ± 2,65 (n=39)	8,9 ± 2,55* (n=26)	10,5 ± 2,93 (n=65)
LEUCÓCITOS (mm ³)	7.115 ± 2.839 (n=39)	7.356 ± 6.143 (n=25)	7.209 ± 4.388 (n=64)
PLAQUETAS (mm ³)	282.529 ± 131.938 (n=34)	211.869 ± 96.689* (n=23)	254.017 ± 123.102 (n=57)
URICEMIA (mg/dL)	5,9 ± 1,55 (n=20)	8,0 ± 2,96* (n=17)	6,8 ± 2,52 (n=37)
URÉIA SÉRICA	35,4-+11,92 (n=34)	91,6-+50,36 (n=23)	58,08-+43,05 (n=57)

¹ Valores médios

² Pacientes com creatinina sérica ≤ 1,2 mg/dL

³ Pacientes com creatinina sérica >1,2 mg/dL

* p<0,05

No grupo II a calcemia e a uricemia foram significativamente mais altas e a hemoglobina e plaquetas foram significativamente mais baixas.

Eletroforeses de proteínas urinárias de 23 pacientes no início do acompanhamento evidenciaram albuminúria tanto no grupo I quanto no grupo II (100% e 90% respectivamente (Figura 1)

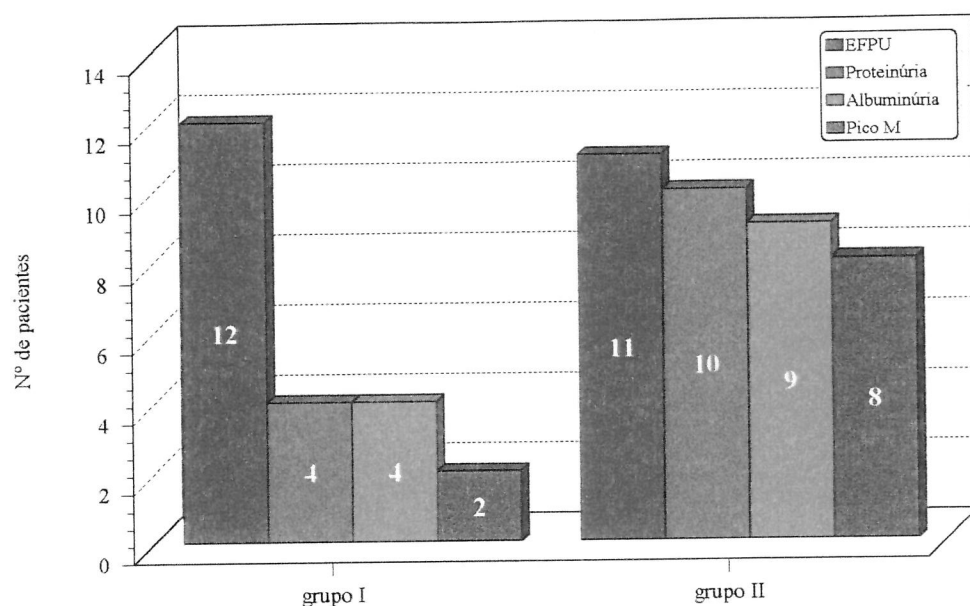


Figura 1 - Eletroforeses de proteínas urinárias realizadas na ocasião do diagnóstico em pacientes com mieloma múltiplo atendidos no Ambulatório de Hematologia-FCM-Unicamp, de junho de 1995 a junho de 1997.

Na Tabela 7 são mostrados os parâmetros utilizados para análise de regressão multivariada, comparando dados dos pacientes do grupo I e do grupo II, com a finalidade de avaliar fatores de risco de perda de função renal no início da doença. O modelo final foi construído a partir das variáveis significativas na análise univariada (tempo para diagnóstico, tempo de acompanhamento, hemoglobina, plaquetas, calcemia e uricemia iniciais e presença de proteinúria inicial), e mostra que a calcemia mais elevada e a presença de proteinúria se associaram à perda de função renal no início da doença ($p < 0,05$), como pode ser visto na tabela 8.

Tabela 7. Parâmetros estudados em pacientes com diagnóstico de mieloma múltiplo, acompanhados no Ambulatório de Hematologia-FCM-Unicamp, de junho de 1995 a junho de 1997, com a finalidade de avaliar fatores de risco de perda de função renal no início da doença

VARIÁVEIS	VALOR DE p
SEXO	0,2881
IDADE	0,1827
TEMPO PARA DIAGNÓSTICO	0,0114*
TEMPO DE ACOMPANHAMENTO	0,0436*
PRESENÇA DE PICO M INICIAL	0,7348
PROTEINÚRIA DE BENCE JONES INICIAL	0,2857
PRESENÇA DE LESÕES LÍTICAS	0,9440
HEMOGLOBINA INICIAL	0,0006*
LEUCÓCITOS NO INÍCIO	0,8297
PLAQUETAS NO INÍCIO	0,0421*
CÁLCIO INICIAL	0,0035*
ÁCIDO ÚRICO INICIAL	0,0209*
PRESENÇA DE PROTEINÚRIA DE 24 H INICIAL	0,0006*
ALBUMINEMIA INICIAL	0,2120

* p<0,25

Tabela 8. Resultados da análise multivariada em pacientes com diagnóstico de mieloma múltiplo, acompanhados no Ambulatório de Hematologia-FCM-Unicamp, de junho de 1995 a junho de 1997, para avaliação dos fatores de risco de elevação de creatinina sérica no início da doença

VARIÁVEL	ESTIMATIVA	VALOR DE p	ODDS	INTERVALO DE CONFIANÇA
PROTEINÚRIA/24 h (inicial)	- 3,8265	0,0062	0,022	[0,0001;0,338]
CÁLCIO SÉRICO (inicial)	1,5390	0,0384	4,660	[1,086; 19,995]

Na tabela 9 são apresentados os parâmetros iniciais utilizados para avaliação dos fatores indicativos de recuperação da função renal no grupo II ao final do acompanhamento. Observou-se tendência maior à recuperação da função renal nos pacientes mais jovens ($p < 0,06$), como pode ser visto na tabela 10. Os demais parâmetros avaliados não foram estatisticamente significativos.

Tabela 9. Parâmetros iniciais estudados em pacientes com diagnóstico de mieloma múltiplo, acompanhados no Ambulatório de Hematologia-FCM-Unicamp, de junho de 1995 a junho de 1997, com a finalidade de identificar fatores indicativos de recuperação da função renal ao final do acompanhamento

VARIÁVEIS	VALOR DE p
SEXO	0,8079
IDADE	0,2478*
TEMPO PARA DIAGNÓSTICO	0,5789
TEMPO DE ACOMPANHAMENTO	0,8037
PRESENÇA DE PICO M INICIAL	0,5545
PROTEINÚRIA DE BENCE JONES INICIAL	0,9282
PRESENÇA DE LESÕES LÍTICAS	0,4337
HEMOGLOBINA INICIAL	0,6431
LEUCÓCITOS NO INÍCIO	0,2084*
PLAQUETAS NO INÍCIO	0,4645
CÁLCIO INICIAL	0,2262*
PROTEINÚRIA DE 24 h – INICIAL	0,9806
ALBUMINEMIA INICIAL	0,1695*

* $p < 0,25$

Tabela 10. Resultados da análise multivariada realizada com dados clínicos iniciais de pacientes com diagnóstico de mieloma múltiplo, acompanhados no Ambulatório de Hematologia-FCM-Unicamp, de junho de 1995 a junho de 1997, com a finalidade de identificar fatores indicativos de recuperação da função renal ao final do acompanhamento

VARIÁVEL	ESTIMATIVA	VALOR DE p	ODDS	INTERVALO DE CONFIANÇA
IDADE	0,0849	0,0666	1,089	[0,994 ;1,192]
LEUCÓCITOS (inicial)	0,0004	0,1330	1,133	[1,000; 1,001]

4.1.2. Avaliação final

Ao final do acompanhamento não se observou diferença significativa, comparando-se os grupos I e II, em relação à calcemia, uricemia, frequência de proteinúria e albuminemia. Ao contrário, a hemoglobina, creatinina e uréia séricas continuaram, de forma significativa, diferentes nos dois grupos (Tabela 11). A recuperação total da função renal ocorreu em um terço dos pacientes (Apêndice 1).

Tabela 11. Resultados de exames realizados ao final do acompanhamento em pacientes com diagnóstico de mieloma múltiplo atendidos no Ambulatório de Hematologia-FCM-Unicamp, de junho de 1995 a junho de 1997

EXAMES ¹	Grupo I ²	Grupo II ³
CALCEMIA (mg/dL)	9,1 ± 1,03 (n=21)	9,5 ± 1,89 (n=17)
URICEMIA (mg/dL)	6,9 ± 1,93 (n=11)	6,7 ± 3,17 (n=7)
HEMOGLOBINA (g/L)	11,6 ± 2,79 (n=36)	10,1 ± 2,76* (n=23)
CREATININA SÉRICA (mg/dL)	1,08 ± 1,10 (n=37)	2,45 ± 3,3* (n=24)
PROTEINÚRIA PRESENTE	6 (n=15)	4 (n=9)
PROTEINÚRIA MÉDIA (g/24h)	0,6 ± 0,27 (n=6)	2,4 ± 1,76* (n=4)
URÉIA SÉRICA (mg/dL)	44,1 ± 35,32 (n=33)	77,94 ± 82,348* (n=19)
LEUCÓCITOS (mm ³)	5.89 ± 5.397 (n=36)	4.769 ± 1.914 (n=23)
PLAQUETAS (mm ³)	193.971 ± 116.805 (n=35)	159.727 ± 95.198 (n=22)
ALBUMINEMIA (g/L)	3,7 ± 0,68 (n=32)	3,6 ± 0,75 (n=17)

¹ Valores médios

² Pacientes com creatinina sérica ≤ 1,2 mg/dL

³ Pacientes com creatinina sérica > 1,2 mg/dL

4.2. ESTUDO PROSPECTIVO

Foram estudados 17 pacientes com diagnóstico de MM que apresentavam, na época das coletas de urina, creatinina sérica menor do que 1,2 mg/dL (Tabela 12) – (Anexo 2).

TABELA 12. Idade, sexo, início dos sintomas, cadeia leve monoclonal, atividade da doença, tratamento e número de amostras de urina colhidas de pacientes com diagnóstico de mieloma múltiplo, acompanhados no Ambulatório de Hematologia-FCM-Unicamp, de janeiro de 1996 a junho de 1997*

PACIENTE	IDADE (anos)	SEXO	INÍCIO DOS SINTOMAS (meses)	CADEIA LEVE	ATIVIDADE DA DOENÇA	TRATAMENTO	Nº DE AMOSTRAS
1	62	F	39	K	I I I I	ST ST ST CT	4
2	54	F	180	L	A A A A	CT CT CT ST	4
3	69	M	37	NI	A I I I	ST CT CT CT	4
4	56	M	67	L	A A A A A A A	ST CT CT CT CT CT CT	7
5	61	M	37	K	A A A	CT CT CT	3
6	59	M	59	NI	I	CT	1
7	57	M	22	K	I I I I	CT CT CT ST	4
8	56	M	35	K	A A A A A	ST CT CT CT ST	5
9	57	F	41	K	A A A A	CT CT CT ST	3
10	76	F	36	NI	I I I I	ST ST ST ST	4
11	51	M	32	K	A I I I I	ST CT CT CT ST	4
12	60	F	17	K	I I I	CT CT CT	3
13	63	F	120	L	I I I I	ST ST ST ST	4
14	49	M	26	K	A	CT	1
15	67	M	71	K	A A A A A	CT CT ST ST ST	5
16	66	F	102	K	A I I I A	CT CT CT CT ST	5
17	67	F	36	L	A A I I	CT CT CT ST	4

* K - kappa ; L - lambda; NI - não identificada; A - ativo; I - inativo; CT - com tratamento; ST - sem tratamento

As quantidades médias de albumina e alfa1microglobulina foram significativamente mais elevadas no grupo de pacientes com doença ativa (Tabela 13).

TABELA 13 - Comparação entre as quantidades médias de albumina/creatinina e alfa1microglobulina/creatinina, em situação de doença ativa e inativa, na urina de pacientes com diagnóstico de mieloma múltiplo, com creatinina sérica menor do que 1,2 mg/dL, acompanhados no Ambulatório de Hematologia-FCM-Unicamp, de janeiro de 1996 a junho de 1997

	ATIVOS (n)	INATIVOS (n)*
Alb / Cr (mg/L/ mg/dL)	48,09 (10)	8,43 (10)
A1M / Cr (mg/L/ mg/dL)	53,26 (10)	10,10 (10)

* p < 0,05

Observou-se, também, uma correlação positiva entre a quantidade de cadeias leves e albumina ($p=0,006$, $r=0,692$), cadeias leves e alfa1microglobulina ($p=0,003$, $r=0,723$) e albumina e alfa1microglobulina ($p=0,0001$, $r=0,863$) (Tabela 14). No apêndice 8 podem ser vistas as mesmas correlações, quando estudadas pelo método de Pearson.

TABELA 14. Médias das dosagens de proteínas/cr urinárias de pacientes com diagnóstico de mieloma múltiplo, com creatinina sérica menor do que 1,2 mg/dL, acompanhados no Ambulatório de Hematologia-FCM-Unicamp, de janeiro de 1996 a junho de 1997

	CADEIA LEVE / Cr* (mg/dL / mg/dL)	A1 MICROGLOBULINA / Cr* (mg/L / mg/dL)	ALBUMINA / Cr* (mg/L / mg/dL)
1	2,12	4,64	6,18
2	115,99	15,89	6,29
3		2,94	4,3
4	139,23	14,79	6,47
5	993,62	91,73	105,34
6		21,56	19,81
7	1,66	19,78	9,97
8	63,55	8,75	5,79
9	412,42	43,43	45,20
10		2,06	3,7
11	6,89	27,96	16,53
12	0,93	6,75	3,68
13	2,37	2,22	3,93
14	2638,11	193,91	135,85
15	417,99	46,07	32,08
16	11,03	7,97	35,74
17	48,64	42,48	25,94

* p < 0,05

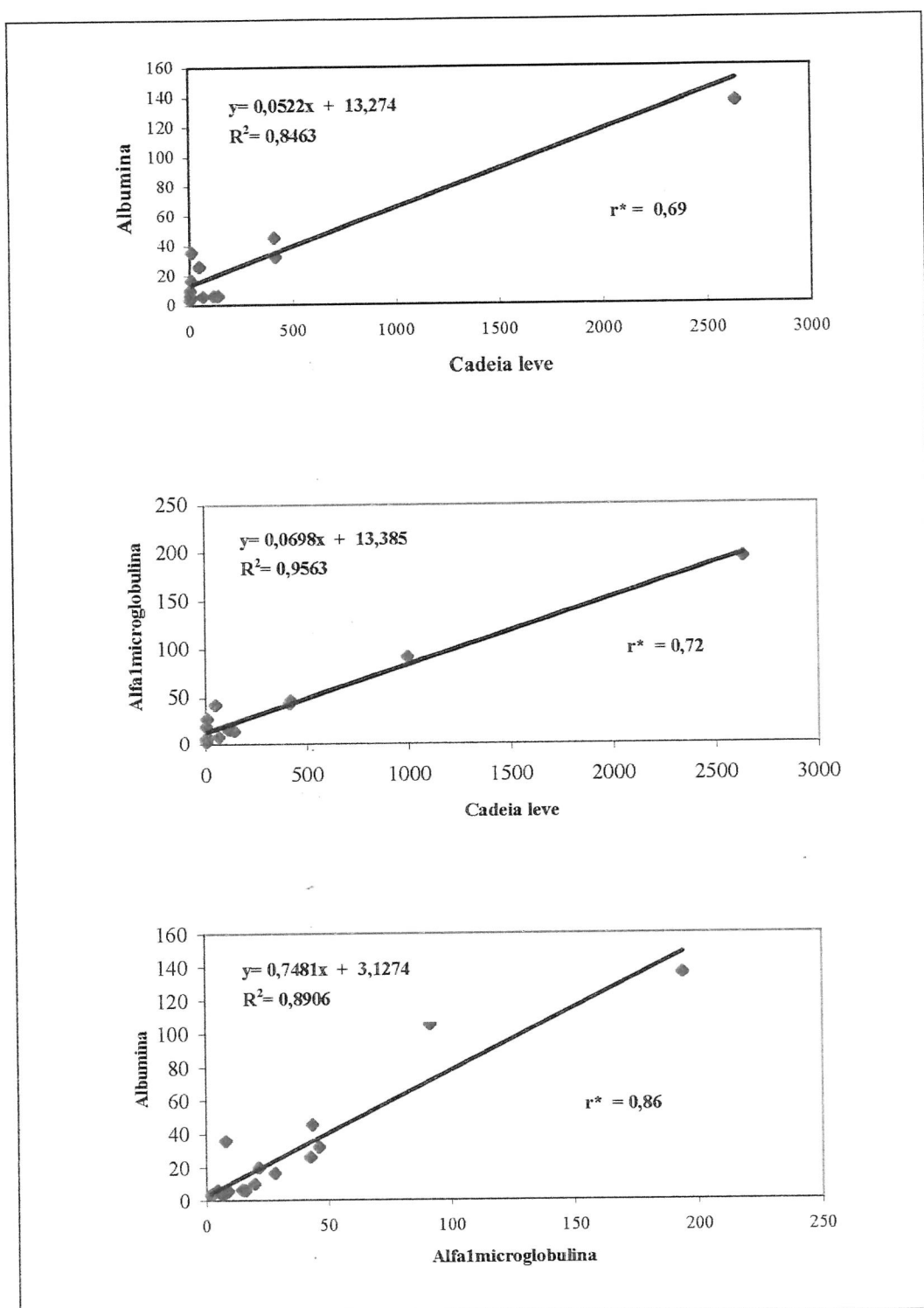


Figura 2- Correlação entre a quantidade de cadeias leves e albumina , cadeias leves e alfa1microglobulina e albumina e alfa1microglobulina na urina de pacientes com diagnóstico de mieloma múltiplo, com creatinina sérica menor do que 1,2 mg/dL, acompanhados no Ambulatório de Hematologia-FCM-Unicamp, de janeiro de 1996 a junho de 1997. * r = correlação de Spearman

5 DISCUSSÃO

5.1. ESTUDO RETROSPECTIVO

A insuficiência renal expressa no início do acompanhamento ocorreu em 39,7% dos pacientes estudados, estando de acordo com os resultados descritos na literatura, que variam de 54% a 31%, quando o valor de 130mmol/L de creatinina sérica é utilizado como limite para diagnóstico de insuficiência renal (KYLE, 1975; DE FRONZO *et al.*, 1978; COOPER *et al.*, 1984; RAYNER *et al.*, 1991; KNUDSEN *et al.*, 1994;). O uso do “clearance” de creatinina confirma esses resultados, com 49% de 1206 pacientes apresentando-se com insuficiência renal no estudo de KNUDSEN *et al.*, (1994).

O comprometimento renal ocorreu como primeira manifestação do MM em apenas três casos (4.4%), mostrando que raramente o paciente com MM se apresenta com sinais e/ou sintomas de doença renal. É importante salientar, no entanto, que este grupo não incluiu pacientes hospitalizados, o que é uma forma de seleção dos pacientes que conseguiram sobreviver à fase aguda da doença.

A IgG foi a paraproteína mais freqüente, seguida pela IgA, conforme observações anteriores (KYLE, 1975; KNUDSEN *et al.*, 1994), porém nos pacientes com insuficiência renal inicial a IgG ocorreu em 25% e a IgA em 50% dos casos. KNUDSEN *et al.* (1994) encontraram o mesmo resultado para IgG (24%) mas, no caso da IgA (31%), os resultados diferiram.

A presença de cadeias leves kappa ou lambda ocorreu de forma semelhante nos dois grupos, o que está de acordo com a maioria dos estudos publicados (ALEXANIAN, BARLOGIE, DIXON, 1990; KNUDSEN *et al.*, 1994; RONCO, AUCOUTURIER, MOUGENOT, 1997;). Tem-se descrito, também, maior gravidade ou freqüência de insuficiência renal aos casos de MM com cadeias leves lambda BERNSTEIN & HUMES, 1982; ROTA *et al.*, 1987). Não constam deste estudo, entretanto, pacientes internados que não continuaram acompanhamento ambulatorial.

Não houve diferença significativa, ao diagnóstico, com relação a sexo e idade entre os grupos, sugerindo que esses não são fatores responsáveis pela ocorrência de insuficiência renal em pacientes com MM, como já observado por MARTIN *et al.* (1993). Deve-se salientar a elevada freqüência de pacientes com idade de 50 anos ou menos, na

ocasião do diagnóstico de MM, ou seja, 20 e 27.7%, nos grupo I e II, respectivamente. RICCARDI *et al.* (1991) já haviam demonstrado que a frequência da doença em pessoas mais jovens vem aumentando nas últimas décadas.

A presença de pico M sérico e de lesões líticas e o número de leucócitos não mostraram diferença significativa entre os grupos, sugerindo que esses parâmetros não estão associados à perda de função renal no início da doença.

A hipoalbuminemia abaixo de 3,7 g/dL geralmente se associa a casos de MM mais agressivo (CHEN & MAGALHÃES, 1990) e pode se utilizada como parâmetro diagnóstico e prognóstico. Não se observou diferença significativa entre os grupos, quando comparados em relação aos valores médios de albuminemia inicial, o que também já foi relatado por MARTIN *et al.* (1993). Deve-se lembrar, porém, que o grupo estudado é de pacientes ambulatoriais, não incluindo possivelmente todos os casos graves de MM. Além disso, não foi possível caracterizar a volemia dos pacientes na ocasião do diagnóstico, o que pode ser causa de erro na avaliação da albuminemia.

A calcemia mais alta e a presença de proteinúria foram as únicas variáveis que estiveram associadas de forma significativa com aumento de creatinina sérica. Níveis elevados de cálcio devem, dessa forma, alertar para a possibilidade de MM em pacientes com insuficiência renal aguda de origem desconhecida, conforme já sugerido por IRISH, WINEARLS, LITTLEWOOD (1990).

O tempo para o diagnóstico de MM, desde o início dos sintomas, foi menor no grupo com perda de função renal inicial, o que, de certa forma, está de acordo com a tendência observada atualmente com relação à ocorrência de insuficiência renal no MM. Nos casos acompanhados em serviços de Nefrologia, ambos os diagnósticos ocorrem dentro de intervalos ao redor de três meses (PASQUALI *et al.*, 1990; WINEARLS, 1995).

Com relação à proteinúria de Bence Jones, os dados confirmam que é um exame pouco sensível para o diagnóstico de MM, já que a positividade foi de apenas 26,2% neste grupo. O uso de técnicas mais sofisticadas, como imunoeletroforese ou imunofixação, eleva esse valor para 80% (KYLE, 1994), como também a quantificação urinária das cadeias leves.

O estudo da proteinúria com eletroforese de proteínas urinárias (EFPU), realizado em 23 pacientes no início do acompanhamento, confirmou a diferença significativa na

freqüência de proteinúria entre os grupos, mas mostrou que a freqüência de albuminúria foi semelhante nos dois grupos. A albuminúria observada em pacientes com MM costuma ser atribuída, quando menor do que 1g/dia, ao comprometimento anatômico ou apenas funcional dos túbulos proximais (RONCO *et al.*, 1997). Causas como a doença de cadeia leve e amiloidose que poderão ser tratadas com sucesso (HEILMAN *et al.*, 1992; KOMATSUDA *et al.*, 2000; CHRISTOU *et al.*, 1999; REITER *et al.*, 1999; SEZER *et al.*, 2000; ICHIDA *et al.*, 2000) geralmente não são lembradas nessas situações de albuminúrias discretas e a biópsia renal, possivelmente pelo mesmo motivo, não é realizada.

Ao final do acompanhamento a função renal foi mantida em 83,7% no grupo I, mostrando que pacientes que tem creatinina sérica menor ou igual a 1,2 mg/dL, no início da doença, tendem a permanecer estáveis, o que já foi observado por RAYNER *et al.* (1991). No grupo II, 62,5% dos pacientes recuperaram a função renal (33,3% totalmente e 29,2% parcialmente), dado semelhante aos de literatura, que vêm mostrando aumento na freqüência de pacientes que recuperam a função renal nos casos de MM, chegando a 50% na série publicada por ALEXANIAN *et al.* (1990). A idade foi o único fator que sugeriu melhor evolução do ponto de vista renal, com tendência à recuperação da função renal nos pacientes mais jovens, como já observado por CORSO *et al.* (1998). Este resultado sugere maior cuidado no diagnóstico da doença renal, considerando-se que o MM vem aumentando a incidência em pacientes mais jovens (RICCARDI *et al.*, (1991).

5.2. ESTUDO PROSPECTIVO

No grupo de pacientes avaliados, nesta fase do estudo, pudemos observar que houve uma correlação positiva entre a excreção urinária de alfa 1 microglobulina e cadeias leves, sugerindo uma nítida relação entre ambas as proteínas. As cadeias leves anômalas são lesivas para as células proximais dos túbulos renais e a correlação com alfa 1 microglobulina pode ser indicativa dessa toxicidade. A fisiopatogênese do comprometimento tubular das cadeias leves, em pacientes com mieloma múltiplo, ainda não é totalmente esclarecida e não se observa relação entre toxicidade tubular e o desenvolvimento de insuficiência renal em todos os pacientes, mesmo quando de altas

concentrações da proteína anômala. Ou seja, a relação entre lesão tubular proximal e insuficiência renal nesses pacientes não é obrigatoriamente direta. Uma explicação poderia ser a ocorrência de lesão tubular associada ou não à formação de cilindros em túbulos distais, desencadeando ou não o quadro de insuficiência renal (SANDERS *et al.*, 1988b). Além disso, o ponto isoelétrico, isotipo, quantidade, estrutura, carga elétrica e fatores intrínsecos que modifiquem o meio intra-tubular podem estar envolvidos.

Em 1974 VIRELLA, PIRES, COEHLO descreveram a presença de proteinúria tubular associada à de cadeias leves em pacientes com gamopatia monoclonal. Num estudo mais detalhado de função tubular em pacientes com mieloma múltiplo, com creatinina sérica menor do que 1,47 mg/dL, COOPER *et al.* (1984) encontraram uma correlação positiva entre as quantidades de alfa 1 microglobulina e cadeias leves urinárias.

Apesar das dúvidas que ainda existem sobre os mecanismos de ação das cadeias leves anômalas (em quantidade e, possivelmente, em qualidade) sobre os túbulos renais, os resultados encontrados mostram que, em pacientes com creatinina sérica normal, a resposta ao tratamento do MM (avaliada pela diminuição de cadeias leves na urina) se acompanha da diminuição da excreção de alfa 1 microglobulina, sugerindo que a lesão tubular é reversível, com a normalização da quantidade excretada de cadeias leves. O uso da análise histológica (biópsia renal) nesse grupo de pacientes não é rotineiro, tendo em vista a constância dos achados morfológicos, ou seja, a maioria dos pacientes com insuficiência renal, nos casos de MM, apresentam comprometimento túbulo-intersticial, agudo ou crônico (KAPADIA, 1980) e, mesmo nos casos de comprometimento agudo, a recuperação da função renal ocorre lentamente. Como neste estudo foram avaliados apenas pacientes com creatinina normal, acreditamos que a análise morfológica também não seja indicada quando do aparecimento de marcadores de lesão tubular, durante a fase ativa da excreção de cadeias leves, desde que, após a normalização destas, ocorra a normalização da outra. Possivelmente a persistência de alfa 1 microglobulina após a normalização das cadeias leves indique um comprometimento tubular importante.

Por outro lado, a albuminúria, rotineiramente usada para diagnóstico e acompanhamento de lesão glomerular incipiente, principalmente em pacientes diabéticos (MOGENSEN & CHRISTENSEN, 1984; VIBERTI, 1988), também apresentou correlação positiva, não somente com cadeias leves, como também com alfa 1 microglobulina

presentes na urina, sugerindo que os aumentos e as diminuições dessas proteínas ocorrem paralelamente, ao contrário dos resultados de COOPER *et al.* (1984), que não observaram tais correlações. Sem dúvida, o aumento de albumina urinária nesse grupo de pacientes é discreto, sugerindo que esse fenômeno se deva principalmente à disfunção tubular na reabsorção da albumina. Essa alteração na absorção seria secundária à presença de grandes quantidades de cadeias leves, provavelmente por um mecanismo de competição (PRADO *et al.*, 1993). É, portanto, pouco provável que a presença de microalbuminúria em pacientes com MM, na fase ativa da doença (com excreção aumentada de cadeias leves) corresponda à presença de uma lesão glomerular incipiente. Apesar do conhecido efeito túbulo-tóxico de proteínas de origem glomerular, este não tem sido descrito com quantidades tão pequenas de albumina. Neste estudo, a resposta ao tratamento do MM, caracterizada pela diminuição de cadeias leves na urina, foi acompanhada da diminuição da albuminúria, sugerindo, realmente, ausência do comprometimento glomerular. Assim, no acompanhamento seriado dos pacientes com MM, a persistência de albuminúria, após a normalização das cadeias leves na urina, pode sugerir a presença de uma lesão glomerular associada. Nos casos de MM as causas mais comuns de associação correspondem à amiloidose e à DCL. Em consequência, a biópsia renal poderá ser indicada com mais segurança e, de acordo com HERRERA (2000), utilizando-se imunofluorescência ou técnicas mais avançadas como a microscopia imunoeletrônica, o comprometimento renal poderá ser detectado antes que se torne irreversível.

Os resultados deste estudo sugerem que níveis persistentes de albuminúria e de alfa 1 microglobulinúria, após diminuição de cadeias leves na urina de pacientes com MM e com creatinina sérica igual ou menor do que 1,2 mg/dL, possam ser indicativos de comprometimento glomerular (albuminúria) ou tubular (alfa 1 microglobulinúria), possivelmente indicadores precoces de lesões incipientes.

6 CONCLUSÃO

Em pacientes com mieloma múltiplo a albuminúria, avaliada por eletroforese de proteínas urinárias, ocorre na maioria dos pacientes, independente dos valores da creatinina sérica.

Em pacientes com mieloma múltiplo, com creatinina sérica igual ou menor do que 1,2 mg/dL, a diminuição da quantidade de cadeias leves na urina é acompanhada pela diminuição da albuminúria e da alfa 1 microglobulinúria.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABE M.; GOTO T.; KOSAKA M.; WOLFENBARGER D.; WEISS D. T.; SOLOMON A.
– Differences in kappa to lambda (kappa:lambda) ratios of serum and urinary free light chains. **Clin Exp. Immunol**, **111** (2): 457-62, 1998
- ALEXANIAN, R.; BARLOGIE, B.; DIXON, D. - Renal Failure in MM. Pathogenesis and prognostic implications. **Arch Intern Med**, **150**:1693-1695, 1990.
- ANDREOLI, S.P.; KLEIMAN, M.B.; GLICK, M.R.; BERGSTEIN, J.M. - Nafcillin, pseudoproteinuria and hypokalemic alkalosis. **J. Pediatr.**, **97**: 841-842, 1980.
- ATTAL, M.; HAROUSSEAU, J.L.; STOPPA, M.; SOTTO, J.J.; FUZIBET, J.G.; ROSSI, J.F.; CASASSUS, P.; MAISONNEUVE, H.; FACON, T.; IFRAH, N.; PAYEN, C.; BATAILLE, R. - A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. **N. Engl. J. Med.**, **335**: 91-7, 1996.
- BARLOGIE, B. – Plasma cell myeloma. In: BEUTLER, E.; LICHTMAN, M. A.; COLLER, B. S.; KIPPS, T. J. **Hematology**. 5^a Ed. Int. ed. Mc Grow Hill, 1995. p.1109-1126.
- BATUMAN, V.; O'DONOVAN, R.; GUAN, S. - Effect of myeloma light chains on sodium dependent phosphate transport in primary cultures of rat proximal tubule cells. **J. Am. Soc. Nephrol.**, **3**: 680 A, 1992.
- BATUMAN, V.; DREISBACH, A.W.; CYRAN, J. - Light chain binding sites on renal brush border membranes. **Am. J. Physiol.**, **258**: 1259-65, 1990.
- BERGAARD, I. – Plasma proteins in normal human urine. In: YVES, M. - **Proteins in normal and pathological urine**. Baltimore, University Park Press, 1970. p. 7-19.
- BERGGARD, I. & BEARN, A. G. – Isolation and properties of a low molecular weight β_2 -globulin occurring in human biological fluids. **J. Biol.Chem.**, **243**: 4095-4103, 1968.
- BERGGARD, I. & PETERSON, P. A. – Polymeric forms of free normal kappa and lambda chains of human immunoglobulin. **J. Biol.Chem.**, **244**: 4299-4307, 1969.
- BERGGARD, I.; EKSTRÖM, B.; AKERSTRÖM, B. – α_1 -microglobulin. **Scand. J. Clin. Lab. Invest.**, **40**: (Supp), 63-71, 1980.
- BERNARD, A. & LAUWERYS, R. – Experimental evidence that the L-aspartate microproteinuria actually results from a tubular washout. **Nephron**, **59**: 345-346, 1991.
- BERNARD, A.; VIAU, C.; OULED, A; LAUWERYS, R. - Competition between low and high molecular weight proteins for renal tubular uptake. **Nephron**, **45**: 115-118, 1987.

- BERNARD, A.; OULED, A.; VIAU, C.; LAUWERYS, R. – The renal uptake of proteins a nonselective process in conscious rats. **Kidney Int.**, **34**: 175-185, 1988.
- BERNSTEIN, S.P.; HUMES, H.D. - Reversible renal insufficiency in MM. **Arch. Intern. Med.**, **142**: 2083-2086, 1982.
- BOURDEAU, J.E.; CARONE, F.A.; GANOTE, C.E. – Serum albumin uptake in isolated perfused renal tubules. **J. Cell Biol.**, **54**: 382-398, 1972.
- BOWIE, L.; SMITH, S.; GOCHMAN, N. – Characteristics of binding between reagent-strip indicators and urinary proteins. **Clin. Chem.**, **23**: 128-130, 1977.
- CAMERON, S. – The patient with proteinuria and ou haematuria. In: Alex M Davison, J. Stuart Cameron, Jean-Pierre Runfeld, David N S Kerr, Eberhard Ritz and Christopher G Winearls - **Oxford Textbook of Clinical Nephrology**, 2^a ed. Oxford, Oxford University Press. 1997. p. 440-459.
- CHANG, R.L.S.; DEEN, C.R.R.; BRENER, B.M. – Permselectivity of the glomerular capillary wall.III Restricted transport of polyanions. **Kidney Int.**, **8**: 212-2188, 1975.
- CHEN, Y-H. & MAGALHAES, M.C. – Hypoalbuminemia in patients with multiple myeloma. **Arch. Intern. Med.**, **150**: 605-610, 1990.
- CHRISTENSEN, E. I. & BIRN, H. – Megalin and cubilin: synergistic endocytic receptors in renal proximal tubule. **Am. J. Physiol.**, **280** (4): 562-73, 2001.
- CHRISTOU, L.; HATZIMICHAEL, E.C.; SOTSIOU-CANDILA, F.; SIAMOPOULOS, K.; BOURANTAS, K. L. – A patient with multiple myeloma, amyloidosis and light-chain deposition disease in kidneys with long survival. **Acta Haematol.**, **101**(4):202-5, 1999.
- COGNE, M.; SILVAIN, C.; KHAMLIHI, A.A.; PREUD'HOMME, J.L. - Structurally abnormal immunoglobulins in human immunoproliferative disorders. **Blood**, **79**: 2181-95, 1992.
- COHEN, A.H. & BORDER, W.A. – Myeloma kidney: na immunomorphogenetic study of renal biopsies. **Lab. Invest.**, **42**: 248-246, 1980.
- COOPER, E.H.; FORBES, M.A.; CROCKSON, R.A .; MAC LENNAN. - Proximal renal tubular function in myelomatosis: observations in the fourth Medical Research Council trial. **J. Clin. Pathol.**, **37**: 852-858, 1984.
- CORSO, A.; KLERSY, C.; LAZZARINO, M.; BERNASCONI, C. - Multiple myeloma in younger patients: the role of age as prognostic factor. **Ann. Hematol.**, **76** (2):67-72, 1998.

- CORTNEY, M.A., SAWIN, L.L.; WEISS, D.D. – Renal tubular protein absorption in the rat. **J. Clin. Invest.**, **49**: 1-4, 1970.
- DANIELS, B. – The role of the glomerular epithelial cell in the maintenance of the glomerular filtration barrier. **Am. J. Nephrol.**, **13**: 318-323, 1993.
- DE FRONZO, R.A., HUMPHREY, R.L.; WRIGHT, J.R.; COOKE, C.R. – Acute renal failure in multiple myeloma. **Medicine**, **54**: n°3, 209-223, 1975.
- DE FRONZO, R.A., COOKE, C.R., WRIGHT, J.R., HUMPHREY, R.L. – Renal function in patients with multiple myeloma. **Medicine**, **57**: 151-166, 1978.
- DEWALD, G.W.; KYLY, R.; HICKS, G.; GREIPP, P. R. - The clinical significance of cytogenetic studies in 100 patients with multiple myeloma, plasma cell leukemia, or amyloidosis. **Blood**, **66**: 380-90, 1985.
- EDELMAN, G.M. & GALLY, J.A. - The nature of Bence Jones proteins. **J. Exp. Med.**, **116**: 207-27, 1962.
- EKSTRÖM, B. & BERGGARD, I. – Human α_1 microglobulin. Purification procedure, chemical and physicochemical properties. **J. Biol. Chem.**, **252**: 8048-8057, 1977.
- FANG, L.S.T. - Light chain nephropathy. **Kidney Int.**, **27**: 582-92, 1985.
- FINKEL, P.N.; KRONENBERG, K.; PESCE, A.J.; POLLAK, V. E.; PIRANI, C. L. - Adult Fanconi syndrome, amyloidosis and marked k-light-chain proteinuria. **Nephron**, **10**: 1-24, 1973.
- GALLO, G.; FEINER, H.D.; KATZ, L.A.; FELDMAN, G.M.; CORREA, E.B.; CHUBA, J.V.; BUXBAUM, J.N. – Nodular glomerulopathy associated with nonamyloidotic kappa light chain deposits and excess immunoglobulin light chain synthesis. **Am. J. Pathol.** **99**: 621-644, 1980.
- GALLO, G. - Renal complications of B-cell dyscrasias. **N. Engl. J. Med.**, **324**: 1889-90, 1991.
- GALLO, G.; PICKEN, M.; BUXBAUM, J.; FRANGIONE, B. - The spectrum of monoclonal immunoglobulin deposition disease associated with immunocytic dyscrasias. **Sem. Hemat.**, **26**: 234-45, 1989.
- GANEVAL, D.; NOËL, L.H.; PREUD-HOMME, J.L.; DROZ, D.; GRÜNFELD, J.P. - Light-chain deposition disease: its relation with AL-type amyloidosis. **Kidney Int.**, **26**: 1-9, 1984.
- GAUTHIER, C.; NGUYEN-SIMONET, H.; VINCENT, J.C.; REVILLARD, J.P.; PELLET, M.V. - Renal tubular absorption of beta2microglobulin. **Kidney Int.**, **26**: 170-175, 1984.

- GRAHAM, R. C. & BERNIER, G. M. - The bone marrow in multiple myeloma: correlation of plasma cell ultrastructure and clinical state. **Medicine**, **54**: 225-43, 1975.
- GYURI, W. L. - Comparison of several methods for semiquantitative determination of urinary protein. **Clin. Chem.**, **23**: 876-879, 1977.
- HARDWICKE, J. & SQUIRE, J.R. - The relationship between plasma albumin concentration and protein excretion in patients with proteinuria. **Clin. Sci.**, **14**: 509-530, 1955.
- HARDWICKE, J. - Laboratory aspects of proteinuria in human disease. **Clin. Nephrol.**, **3**: 37-41, 1975.
- HARRISON, J.F. - Urinary lysozyme, ribonuclease and low-molecular-weight protein in renal disease. **Lancet**, Feb-24, 371-75, 1968.
- HARRISON, J.F.; BLAINEY, J.D. - Adult Fanconi syndrome with monoclonal abnormality of immunoglobulin light chain. **J. Clin. Pathol.**, **20**:42-8, 1967.
- HEADLEY, R. N.; KING, J.S.Jr.; COOPER, M.R.; FELTS, J. H. - Multiple myeloma presenting as adult Fanconi syndrome. **Clin. Chem.**, **18**: 293-95, 1972.
- HEILMAN, R.L.; VELOSA, J.A.; HOLLEY, K.E.; OFFORD, P.; KYLE, R. - Long-term follow-up and response to chemotherapy in patients with light chain deposition disease. **Am. J. Kidney Dis.**, **20**: 34-41, 1992.
- HERRERA, G.A. - Renal manifestations of plasma cell dyscrasias: an appraisal from the patients' bedside to the research laboratory. **Ann. Diagn. Pathol.**, **4**: (3):174-200, 2000.
- HUANG, Z.O.; CONNELLY, K.G.; SANDERS, P.W. - Bence Jones Protein (BJP) bind to the same site(s) on human Tamm Horsfall Glycoprotein (THP). **Clin Res.**, **40**: 393 A, 1992.
- ICHIDA, M.; IMAGAWA, S.; OHMINE, K.; KOMATSU, N.; HATAKE, K.; OZAWA, K.; MIURA, Y. - Successful treatment of multiple myeloma-associated amyloidosis by interferon-alpha, dimethyl sulfoxide, and VA (vincristine, adriamycin and dexamethasone). **Int. J. Hematol.**, **72** (4): 491-3, 2000.
- IRISH, A.B., WINEARLS C.G., LITTLEWOOD, T. - Presentation and survival of patients with severe renal failure and myeloma. **Q.J.M.**, **12**: 773-780, 1990.
- IVANYI, B. - Frequence of light chain deposition nephropathy relative to renal amyloidosis and Bence Jones cast nephropathy in a necropsy study of patients with myeloma. **Arch. Pathol. Lab. Med.**, **114**: 986-987, 1990.

- JONES, H.B. On a new substance occurring in the urine of a patient with mollities ossium. **Phil. Trs. Roy Soc. London**, **138**: 55-62, 1848.
- KAPADIA, S.B. – Multiple myeloma. A clinicopathologic study of 62 consecutively autopsied cases. **Medicine**, **59**: 380-392, 1980.
- KNUDSEN, L. M.; HIPPE, E.; HJORTH, M.; HOLMBERG, E.; WESTIN, J. - Renal function in newly diagnosed multiple myeloma - A demographic study of 1353 patients. **Eur. J. Haematol.**, **53**: 207-12, 1994.
- KOMATSUDA, A.; WAKUI, H.; OHTANI, H.; KODAMA, T.; MIKI, K.; IMAI, H.; MIU, A. B. – Disappearance of nodular mesangial lesions in a patient with light chain nephropathy after long-term chemotherapy. **Am. J. Kidney Dis.**, **35** (3): E9, 2000.
- KUNKEL, H. G.; TISELIUS, A. - Electrophoresis of protein on filter paper. – **J. Gen. Physiol.**, **35**: 89-118, 1951.
- KYLE, R.A. - Distúrbios dos plasmócitos. In: WYNGAARDEN, J.B.; SMITH, L.H.; BENNET, J.C. – In: **Cecil Tratado de Medicina Interna**. 19ª ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan S.A., 1993. p. 990-93.
- KYLE, R.A. - Monoclonal proteins and renal disease. **Annu. Rev. Med.**, **45**: 71-7, 1994.
- KYLE, R.A. - Multiple myeloma: review of 869 cases. **Mayo Clin. Proc.**, **50**: 29-40, 1975.
- LANDWEHR, D.M.; CARVALHO, J.S.; OKEN, D.E. – Micropuncture studies of the filtration and absorption of albumin by nephrotic rats. **Kidney Int.**, **11**: 9-17, 1977.
- LEVY, M.; ELIAKIM, M. – Urinary precipitate during cephalotin-cephaloridine treatment. **Jama**, **219**: 908, 1972.
- LEWY, J.E. & PESCE A – Micropuncture study of albumin transfer en aminonucleoside nephrosis in the rat. **Pediat. Res.**, **7**: 553-559, 1973.
- MAACK, T.; PARK, C.H.; CAMARGO, M.J.F.- Renal filtration, transport and metabolism of proteins. In: SELDIN D. W. & GIEBISCH G. **The Kidney: Physiology and Pathophysiology**. 2ª-ed. New York, Raven Press Ltda. 1992. p. 3005-3038.
- MAC LENNAN, I.C.M.; DRAYSON, M.; DUNN, J. – Multiple myeloma. **B.M.J.**, **308**: 1033-1036, 1994.
- MACLENNAN, I.C.M.; HARDIE, D.L.; BALL, J.; DREW, M. - Antibody-secreting cells and their origins. In: MALPAS, J.S.; BERGSAGEL, D.E.; KYLE, R. - **Myeloma: biology and management**. Oxford, England. Oxford University Press, 1995. p. 30-49.
- MALDONADO, J.E.; VELOSA, J.A.; KYLE, R.A. - Fanconi syndrome in adults. **Am. J. Med.** **58**: 354-64, 1975.

- MARTIN, L.C., NIERO-MELO, L., CURI, P.R., SOARES, V.A. – Características clínicas e implicações prognósticas do acometimento renal no mieloma múltiplo. **Rev. Ass. Med. Brasil**, **39**: 37-42, 1993.
- MAUNSBACH, A.B. – Absorption of I 125-labeled homologous albumin by rat kidney proximal tubule cells. **J. Ultrastruc.**, **15**: 197-241, 1966.
- MOGENSEN, C.E. & CHRISTENSEN, C.K. – Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. **N. Engl. J. Med.**, **311**: 89-93, 1984.
- MYERS, B.D. & GUASCH, A. – Selectivity of the glomerular filtration barrier in healthy and nephrotic humans. **Am. J. Nephrol.**, **13**: 311-317, 1993.
- OKEN, D.E.; KIRSCHBAUM, B.B.; LANDWEHR, D.M. - Micropuncture studies of the mechanisms of normal and pathologic albuminuria. **Contr. Nephrol**, **24**: 1-7, 1981.
- PARK, C.H.; MAACK, T. – Albumin absorption and catabolism by isolated perfused proximal convoluted tubules of the rabbit. **J. Clin. Invest.**, **73**: 767-777, 1984.
- PASQUALI, S.; CASANOVA, S.; ZUCCHELLI, A.; ZUCCHELLI, P. – Long-term survival patients with acute and severe renal failure due to multiple myeloma. **Clin. Nephrol.**, **34**: 247-254, 1990.
- PETERSON, P.A. & BERGGARD, I. Isolation and some properties of a human retinol-binding protein. **J. Biol. Chem.**, **246**: 24-33, 1971.
- PICKEN, M.M.; FRANGIONE, B.; BARLOGIE, B.; LUNA, M.; GALLO, G. - Light chain deposition disease derived from the kappa 1 light chain subgroup - biochemical characterization. **Am. J. Pathol.**, **134**: 749-54, 1989.
- PICKEN, M.M.; SHEN, S. - Immunoglobulin light chains and the kidney: an overview. **Ultras. Pathol.**, **18**: 105-12, 1994.
- PIRANI, C.L.; SILVA, F.; DAGATI, V.; CHANDER, P.; STRIKER, L.M.M. - Renal lesions in plasma cell dyscrasias: Ultrastructural observations. **Am. J. Kidney Dis.**, **10**: 208-21, 1987.
- PRADO, M.J.B.A.; NICASTRI, A.L.; LEO, P.; UCHINO, E.; SESSO, A.; MARCONDES, M.; PRADO, E.B.A. - Nephrotoxicity of human Bence Jones protein in rats: proteinuria and enzymuria profile. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, **26**: 633-38, 1993.
- RANDALL, R.E.; WILLIANSO, W.C.; MULLINAX, F.; TUNG, M.Y.; STILL, W.J.S.; RICHMOND, V. - Manifestations of systemic light chain deposition. **Am. J. Med.**, **60**: 293-99, 1976.

- RAYNER, H.C.; HAYNES, A.P.; THOMPSON, J.R.; RUSSEL, N.; FLETCHER, J. – Perspectives in multiple myeloma survival, prognostic factors and disease complications in a single center between 1975-1988. **Quarterly J. Med.**, **79**: 517-525, 1991.
- REITER, E.; KALHS, P.; KEIL, F.; RABITSCH, W.; GISSLINGER, H.; MAYER, G.; WORE LECHNER, K.; GREINIX, H. T. – Effect of high-dose melphalan and peripheral blood stem cell transplantation on renal function in patients with multiple myeloma and renal insufficiency: a case report and review of literature. **Ann. Hematol.**, **78** (4): 189-91, 1999.
- RENNKE, H.G.; PATEL, Y.; VENKATACHALAM, M.A. – Effect of molecular charge on glomerular permeability to proteins in the rat: clearance studies using neutral, anionic and cationic horseradish peroxidase. **Kidney Int.**, **13**: 278-88, 1978.
- RICCARDI, A., GOBBI, P.G., UCCI, G., BERTOLONI, D., LUONI, R., RUTIGLIANO, L., ASCARI, E. – Changing clinical presentation of multiple myeloma. **Eur. J. Cancer**, **27**: 1401-1405, 1991.
- RONCO, P.M., AUCOUTURIER, P., MOUGENOT, B.- Kidney involvement in plasma cell dyscrasias. In: Alex M. Davison, J. Stuart Cameron, Jean-Pierre Runfeld, David N.S.Kerr, Eberhard Ritz and Christopher G. Winearls – **Oxford Textbook of Clinical Nephrology**, 2^a ed. Oxford University Press. 1997. pp. 811-835.
- ROSENBERG, M.E. & HOSTETTER, T.H.– Proteinuria. In: D. W. SELDIN and G. GIEBISCH. **The Kidney: Physiology and Pathophysiology**. 2^a-ed. New York, Raven Press Ltda. 1992. p. 3039-3061.
- ROTA, S.; MAUGENOT, B.; BAUDOUIN, B.; MEYER-B.M.; LEMAITRE, V.; MICHEL, C.; MIGNON, F.; RONDEAU, E.; VANHILLE, P.; VERROUST, P.; RONCO, P. - Multiple myeloma and severe renal failure: A clinico-pathologic study of outcome and prognosis in 34 patients. **Medicine**, **66**: 126-137, 1987.
- SANDERS, P.W.; BOOKER, B.B.; BISHOP, J.B.; CHEUNG, H.C. - Mechanisms of intranephronal proteinaceous cast formation by low molecular weight proteins. **J. Clin. Invest.**, **85**: 570-76, 1990.
- SANDERS, P.W.; HERRERA, G.A.; CHEN, A.; BOOKER, B.B.; GALLA, J.H. - Differential nephrotoxicity of low molecular weight proteins including Bence Jones proteins in the perfused rat nephron in vivo. **J. Clin. Invest.**, **82**: 2086-96, 1988 (a).
- SANDERS, P.W.; HERRERA, G.A.; KIRK, K.A.; OLD, C.W.; GALLA, J.H. - Spectrum of glomerular and tubulointerstitial renal lesions associated with monotypical immunoglobulin light chain deposition. **Lab. Invest.**, **64**: 527-37, 1991.
- SANDERS, P.W.; BOOKER, B.B. - Pathobiology of cast nephropathy from human BJ proteins. **J. Clin. Invest.**, **89**: 630-639, 1992.

- SANDERS, P.W.; HERRERA, G.A.; LOTT, R.L.; GALLA, J.H. - Morphologic alterations of the proximal tubules of patients with light chain-related disease. **Kidney Int.**, **33**: 881-889, 1988 (b).
- SCARPIONI, L.; BALLOCHI, S.; BERGONZI, G.; CECCHINTIN, M.; DALL AGLIO, P.; FONTANA, F.; GANDI, U.; PANTANO, C.; POIETTI, P.G.; ZANAZZI, M.A. - Glomerular and tubular proteinuria in myeloma. Relationship with Bence Jones proteinuria. **Contr. Nephrol.**, **26**: 89-102, 1981.
- SEZER, O.; EUCKER, J.; JAKOB, C.; POSSINGER, K. - Diagnosis and treatment of AL amyloidosis. **Clin. Nephrol.**, **53** (6): 417-23, 2000.
- SOLOMON, A.; WEISS, D.T.; KATTINE, A.A. - Nephrotoxic potential of BJ proteins. **N. Engl. J. Med.**, **324**: 1845-1851, 1991.
- SUMPIO, B.E.; MAACK, T. - Kinetics, competition and selectivity of tubular absorption of proteins. **Am. J. Physiol.**, **243**: 379-392, 1982.
- THIELEMANS, N.; LAUWERYS, R.; BERNARD, A. - Competition between albumin and low-molecular-weight-proteins for renal tubular uptake in experimental nephropathies. **Nephron**, **66**: 453-58, 1994.
- TISELIUS, A. - Electrophoresis of serum globulin: electrophoretic analysis of normal and immune sera. **Biochem. J.**, **131**: 1464-77, 1937.
- TOJO, A. & ENDOU, H. - Intrarenal handling of proteins in rats using fractional micropuncture technique. **Am. J. Physiol.**, **263**: 601-606, 1992.
- TURNER, M. - Moléculas que reconhecem antígenos. In: ROITT, I.; BROSTOFF, J.; MALE, D. - **Imunologia**. 2ª ed. São Paulo, Manole Ltda., 1992. p. 5.1 - 5.11.
- VAAMOND, C.A. - Recent developments in multiple myeloma and the kidney. **Kidney: A current survey of world literature**, **2**: 8-12, 1993.
- VAAMOND, C.A., PEREZ, G., PARDO, V. - Dysproteinemias: multiple myeloma, amyloidosis and related disorders. In: SCHRIER, R.W. & GOTTSCHALK, C. W. - **Diseases of the Kidney**. 5ª ed. Boston, Little, Brown and Co., 1992. p. 2189-2237.
- VIBERTI, G.F. - Etiology and prognostic importance of proteinuria in diabetes. **Diabetes Care**, **11**: 840-845, 1988.
- VIRELLA, G.; PIRES, M.T.; COEHLO, I.M. - Analytical characterization of the urinary proteins from sixty patients with monoclonal gammopathies. **Clin. Chim Acta**, **50**: 63-75, 1974.

- WALKER, A.M.; BOTT, P.A.; OLIVER, J.; MACDOWELL, M.C. - The collection and analysis of fluid from single nephrons of the mammalian kidney. **Am. J. Physiol.**, 580-595, 1941.
- WEBER, M. H. & VERWIEBE, R. - α_1 Microglobulin (Protein HC): Features of a Promising Indicator of Proximal Tubular Dysfunction. **Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.**, **30**: 683-691, 1992.
- WINEARLS, C.G. - Acute myeloma kidney. **Kidney Int.**, **48**: 1347-1361, 1995.
- WITZIG, T.E.; DHODAPKAR, M.V.; KYLE, R.; GREIPP, P.R. - Quantification of circulating peripheral blood plasma cells and their relationship to disease activity in patients with multiple myeloma. **Cancer**, **72**: 108-13, 1993.

ANEXOS

Apêndice 1 – Grupo I

No	COR	ID/SEX	T/DG	P/COM	I/f	Ig/CI	HEMOGL I/f	LEUC I/f	PLAQ I/f	CREAT I/f	UREIA I/f	CALCIO I/f	ACUR I/f	ALBSer I/f	URINA I hem-leuc - prot	URINA I	PROT24 I/f	EFPU I
1	B	64/F	72	4,66 - nr	nr	nr	11,9-9,3	6900-4200	nr - 56	0,6-7,27	35-207	9,2-7,4	8,1-10,4	3,11-3,10	nr	100- 0- 1,2	neg-nr	nr
2	B	60/F	16	1,68 - nr	nr	nr	12,3- nr	10300- nr	359-nr	0,69- nr	24-nr	9,1-nr	nr-nr	3,33-nr	1- 6- 0,23	nr	neg-0,4	neg
3	NB	57/F	60	1,92 - aus	G	G	13,3-10,5	5600-3100	nr - 149	0,70-0,84	36-37	9,6-8,7	nr-nr	3,27-4,21	1- 2- neg	nr	neg-neg	neg
4	B	59/M	4	5,19 - 2,52	G-k	G-k	8,1-9,3	7400-2900	266-43	1,02-1,36	nr-112	10,0-12,2	6,0-nr	2,74-1,93	>100- 6- 0,17	nr	1,36-nr	nr
5	B	58/F	40	aus-1,24	nr	nr	12,9-14,7	7600-7000	257-232	0,56-0,68	30-31	11,4-10,9	6,0-nr	4,49-4,08	nr	3- 1- neg	neg-nr	nr
6	NB	51/M	9	4,32 - aus	nr	nr	14,4-13,8	4100-3300	233-239	0,82-0,80	22-35	9,0-8,5	6,3-6,0	3,68-4,24	nr	16- 1- neg	neg-nr	nr
7	NB	60/M	?	6,34 - 4,18	G-k	G-k	7,2-10,0	11700-12300	479-536	0,99-0,99	30-36	8,5-8,6	nr-7,0	2,23-3,30	1- 2- neg	7- 3- neg	nr-nr	nr
8	B	84/M	28	aus - nr	nr	nr	11,7-10,2	8100-8900	283-285	1,09-1,01	40-40	9,5-nr	5,5-nr	3,64-3,34	3- 1- tr	4- 8- +	nr-nr	nr
9	B	46/F	72	2,21 - aus	G	G	11,0-11,6	9500-4400	262-144	1,02-0,67	40-30	10,2-8,2	nr-nr	3,33-3,65	3000- 500- 2,38	4- 1- 0,38	nr-nr	nr
10	B	61/M	?	nr - nr	nr	nr	nr - 14,9	nr - 6200	nr - 251	0,8-0,97	nr-35	nr-nr	nr-6,9	nr-4,44	nr	nr	nr-neg	nr
11	B	65/M	39	3,16 - 1,74	G	G	12,6 -12,2	6300-5100	299-196	0,84-0,68	40-31	9,3-8,6	6,9-nr	4,06-3,69	3- 2- neg	1- 3- neg	neg-neg	neg
12	B	51/M	14	aus - nr	nr	nr	14,3-14,5	6500-4000	335-260	0,94-1,12	nr-35	9,9-9,7	nr-nr	4,5-5,16	3- 3- 5,5	nr	neg-0,56	nr
13	B	64/F	6	3,98 - nr	nr	nr	11,1-11,6	10600-4800	nr - 127	0,90-0,85	33-44	9,8-9,2	nr-nr	4,28-3,7	2- 38- 1,1	1- 1- ++	0,85-neg	nr
14	B	48/M	12	1,83 - nr	nr	nr	16,8- nr	6100- nr	288-nr	0,90-1,21	22-nr	9,3-nr	6,8-nr	4,49-nr	1- 3- neg	nr	nr-nr	nr
15	B	75/F	18	3,4 - 3,19	G	G	8,5-6,6	3900-2600	105- nr	0,79-1,07	45-107	nr-nr	nr-nr	4,6-3,67	2- 15- neg	nr	neg-nr	nr
16	B	60/M	24	4,27 - 2,44	nr	nr	5,1-14,0	4200-4700	216-217	1,01-0,74	36-20	8,5-nr	5,6-nr	2,90-3,75	3- 75- 3,38	nr	8,61-0,71	nr
17	NB	56/M	12	2,64 - nr	A	A	10,7-11,9	2300-3300	136-92	0,69-0,73	30-35	9,0-nr	nr-nr	3,05-nr	1- 1- neg	1- 2- 0,1	3,58-0,4	2,3 g,78,9
18	B	52/F	5	2,89 - nr	G-la	G-la	10,2-8,0	4900-1800	131-30	0,68- nr	nr-nr	nr-nr	nr-nr	3,66-nr	?- ?- neg	nr	neg-nr	neg
19	NB	58/M	51	2,61 -4,82	G	G	11,4-9,5	6400-4700	242-214	0,70-0,79	24-28	9,1-9,9	7,1-8,9	2,35-3,16	nr	nr	neg-nr	nr
20	B	55/M	0	1,51 - 2,58	K	K	12,7-5,0	7300-33800	204-16	0,93-1,65	59-61	nr-nr	nr-nr	4,07-3,14	2- 13- 1,61	1- 1- neg	nr-0,44	neg
21	B	64/M	5	4,19 - 6,26	G	G	8,3- nr	7800- nr	325- nr	1,19-0,93	64-34	9,2-nr	nr-nr	3,86-3,57	1- 2- neg	nr	nr-nr	nr
22	B	54/M	18	4,67 - nr	K	K	13,1-11,7	3700-4100	324-482	0,79-0,63	47-34	nr-8,5	nr-nr	4,41-nr	1- 2- neg	nr	0,29-nr	nr
23	B	69/M	36	nr - 5,97	nr	nr	8,5-6,8	6400-10500	137-38	1,02-nr	22-nr	nr-nr	nr-nr	nr-3,53	nr	nr-neg	nr	nr
24	B	49/M	3	2,3 - nr	nr	nr	13,6-14,4	4800-3800	123-170	0,81-0,85	35-32	nr-nr	8,0-nr	3,34-3,93	7- 18- neg	nr	neg-neg	nr
25	B	50/M	?	2,87 - nr	nr	nr	14,0- nr	7400- nr	230- nr	0,8- nr	nr-nr	8,5-nr	nr-nr	4,18-nr	nr	1200-3400- neg	nr-nr	nr
26	B	69/F	20	aus - 1,32	nr	nr	13,6-11,6	5200-2200	227-186	0,84-0,77	30-23	8,3-nr	nr-nr	4,25-3,60	1- 1- neg	nr	neg-nr	nr
27	B	72/F	?	5,93 - nr	G-la	G-la	10,5-13,3	3200-3900	69-74	0,77-0,72	55-47	7,8-nr	5,0-nr	3,44-nr	nr	nr	neg-nr	nr
28	NB	57/F	36	1,47 - 1,92	A-la	A-la	11,9-13,3	5300-5500	322-293	0,89-0,73	25-28	9,2-9,0	nr-nr	3,38-nr	500- 1000- neg	nr	neg-neg	nr
29	B	41/F	14	2,16 - aus	A-la	A-la	8,2-8,7	7400-5100	475-243	0,91-2,54	25-37	9,5-nr	5,0-nr	3,53-3,42	12000-400-neg	nr	neg-nr	neg
30	B	52/M	?	1,65 - aus	nr	nr	15,4-14,3	6800-4300	174-153	0,94-0,85	46-41	8,9-8,6	nr-9,5	3,66-3,91	1- 2- neg	1- 1- neg	nr-nr	neg
31	B	62/F	51	5,79 - nr	G	G	12,3-12,2	8200-4600	347-191	0,72-0,74	nr-38	9,4-9,7	6,8-6,3	2,76-4,88	1- 4- 2,0	3- 10- neg	2,44-nr	4,7 b,80,1
32	B	65/F	12	4,67 - 1,44	nr	nr	8,3-14,7	8200-4700	468-236	0,94-0,70	32-43	7,8-9,2	4,9-5,6	2,77-3,84	nr	1- 3- tr	0,39-nr	nr
33	B	51/F	4	nr - aus	nr	nr	11,0-12,1	9700-2600	nr - 146	0,5-0,78	26-22	nr-8,5	2,9-4,7	5,0-4,3	1000- 3000- tr	nr	neg-nr	nr
34	B	57/F	7	2,1 - 1,62	G-la	G-la	10,5-12,8	12800-12200	399-97	0,83-1,55	51-nr	nr-9,2	4,8-4,3	3,01-2,69	5- 2- 6,6	3- 2- 9,72	4,19-nr	4,37A,86,1
35	B	57/M	11	aus-aus	nr	nr	15,8-14,5	6900-7400	nr - 233	1,02-0,76	34-30	9,6-nr	8,4-7,0	3,9-4,42	3- 5- 1,08	nr	neg-neg	0,4A,67,7
36	B	62/F	11	3,61 - nr	G-la	G-la	12,5-13,4	6900-6400	286-329	0,52-0,90	24-nr	8,8-nr	nr-nr	2,73-nr	nr	nr	nr-nr	nr
37	B	33/F	72	3,0 - 1,94	G-k	G-k	9,5-11,8	17300-4800	713-299	0,55-0,59	22-25	nr-9,6	2,6-nr	2,8-5,05	355-1000-neg	nr	neg-neg	nr
38	B	76/F	2	5,24 - nr	G	G	11,6-6,9	7200-3800	309-43	1,0-0,56	60-42	8,4-8,1	nr-nr	3,95-2,58	nr	nr	0,65-nr	nr
39	B	53/M	1	2,75 - nr	G-k	G-k	12,8-11,6	4300-3300	142-194	0,80-0,74	24-nr	8,6-nr	4,4-nr	4,37-3,65	1- 2- nr	nr	neg-1,11	ng
40	B	42/M	60	1,3 - 1,44	G-k	G-k	17,1-17,4	8300-6000	441-315	1,07-0,89	36-29	9,8-9,6	nr-nr	4,66-3,98	1- 1- neg-	1- 1- neg	neg-nr	nr
41	B	40/M	3	nr - nr	nr	nr	nr - nr	nr - nr	nr - nr	0,8-0,62	nr-28	nr - nr	6,3-nr	nr-3,58	2- 5- neg	nr	neg-nr	nr

Apéndice 1 - Grupo II

No	COR	ID/SEX	T/DIAG	PICOM	I _f	Ig/GI	HEMOGL _{I_f}	LEUC	PLAQ	I _f	UREIA	CALCIO _{I_f}	ACUR	ALBaer	URINA	hem - leuc - prot	URINA	PROT24	I _f	EFPU	I
1	B	56/F	5	8,63- nr	La	6,3-11,2	9000-6700	235-154	2,84- nr	112- nr	nr-nr	nr-nr	nr-nr	2,46-	1- 4- 3,45	nr	nr	2,06-neg	nr	nr	
2	B	89/F	3	4,88- nr	nr	8,7- nr	5800- nr	225- nr	1,63-2,77	62- nr	10,0-nr	10,0-nr	6,9-	3,7-	1- 4- neg	nr	neg-	nr	nr	nr	
3	B	67/M	15	8,56- nr	A	8,1-12,2	5000-6000	108-243	3,7-0,93	160-27	10,6- nr	10,6- nr	7,3- nr	3,03-2,5	1- 1- neg	2- 15- 0,62	nr-nr	nr	nr	nr	
4	B	63/F	40	1,44-1,22	nr	8,2-12,1	1700-4400	215-223	1,4- nr	nr - nr	10,0- nr	10,0- nr	4,1- nr	4,37-3,84	nr	nr	nr-nr	nr-nr	2,8 g:74	nr	
5	B	58/M	6	aus- nr	G	11,4-7,1	5000-4900	nr-46	1,6-0,85	37-51	11,9-8,1	8,3- nr	8,3- nr	4,3- nr	nr	1- 1- neg	nr-nr	nr	nr	nr	
6	B	65/F	?	2,91- nr	A-la	6,9-12,5	5800-3800	156-206	6,7-2,84	nr-7,2	9,2-8,6	nr-7,2	nr-7,2	4,19-4,04	1- 3- 1,75	nr	2,47- nr	1,83 g:48,5	nr	nr	
7	B	46/M	24	nr-nr	K	nr-13,2	nr-4200	nr-194	5,0-2,39	nr-45	11,3-9,5	4,0-2,8	4,0-2,8	4,0-3,82	2- 1- 0,61	6- 2- 19,5	nr-nr	1,29 g:52	nr	nr	
8	B	55/M	4	10,07- nr	G-k	6,0-12,1	12900-5200	232-144	4,0-1,1	151-32	9,2-8,2	11,4-6,4	11,4-6,4	3,37-2,51	19- 4- ++	1- 3- neg	0,27- nr	nr	nr	nr	
9	B	66/M	4	4,49- nr	A-k	9,9-7,2	9100-3700	259-40	3,35-2,16	133-133	9,8-12,3	10,6-11,1	10,6-11,1	2,56-3,71	1- 20- 1,46	1- 2- +	2,3- nr	1,3 A:60	nr	nr	
10	B	76/M	1	4,95-4,10	A	7,9-7,3	7300-5100	42-49	2,79-1,59	77-56	14,1-8,9	10,8-3,0	10,8-3,0	3,17- nr	6- 14- +	nr	2,81- nr	0,78 g:41	nr	nr	
11	NB	55/F	20	4,42- nr	nr	7,8- nr	1400- nr	281- nr	1,38-0,97	40-30	9,3-8,6	nr - nr	nr - nr	4,27-3,78	2- 1- 2,07	nr	2,93- nr	1,61 bg:85,3	nr	nr	
12	B	58/M	1	5,18-1,64	A-la	11,3-14,9	5400-7100	nr-296	13,8-0,83	nr-29	9,3-8,9	14,4- nr	14,4- nr	4,74-4,6	nr	nr	0,94-neg	nr	nr	nr	
13	B	85/M	8	3,09- nr	A	7,9-8,1	4300-3000	195-137	1,31-1,60	70- nr	9,5- nr	4,7- nr	4,7- nr	3,10- nr	2- 3- 2,34	nr	2,0- nr	nr	nr	nr	
14	B	49/F	?	7,68-7,72	A	6,7-8,8	3900-1700	90-33	2,10-0,66	87-13	10,2-9,5	nr - nr	nr - nr	4,05- nr	2- 10- neg	2- 4- neg	nr-nr	nr	nr	nr	
15	B	58/F	2	4,3- nr	G	8,8-6,3	8300-7200	207-186	1,68-2,25	80-67	13,9-9,3	6,2- nr	6,2- nr	5,39-3,75	5- 18- 0,78	3- 4- 1,77	3,04-neg	nr	neg	nr	
16	B	44/M	17	aus- nr	nr	14,8- nr	9400- nr	252- nr	1,37-1,54	51- nr	11,5- nr	nr - nr	nr - nr	4,42- nr	2- 15- 1,61	1- 1- +	0,27- nr	nr	nr	nr	
17	B	42/M	1	4,5- nr	G	7,8-13,4	5600-1300	208-258	1,77-0,73	178- nr	11,1- nr	6,6- nr	6,6- nr	3,86- nr	6- 9- neg	nr	5,87-0,77	1,96 g:98,6	nr	nr	
18	B	55/M	4	1,39- nr	nr	9,0-10,2	7400-1700	263-312	4,1-4,82	128-99	13,0-15,9	nr-10,1	nr-10,1	3,99-3,47	1- 4- 1,9	nr	3-100- pos	0,65-neg	nr	nr	
19	B	66/M	4	nr-nr	A-la	13,0-7,4	nr-6200	nr-nr	1,3-16,8	35-365	nr-9,5	nr-9,5	5,8- nr	nr - nr	nr	nr	15,28-neg	10,12 g:88,3	nr	nr	
20	B	44/M	27	1,75- nr	nr	13,4-10,2	6700-6100	165-152	1,54-1,63	43-47	nr-9,1	nr - nr	nr - nr	3,67-4,13	nr	nr	3,5-0,95	nr	nr	nr	
21	B	69/M	4	4,21- nr	G	6,6-10,8	5400-5100	146-324	5,0-1,39	153-45	10,0- nr	10,8- nr	10,8- nr	5,33-4,33	7- 8- 8,6	1- 1- 0,92	0,9-4,18	0,9 g:73,9	nr	nr	
22	B	61/M	0	nr-nr	A-k	13,6-12,9	4700-3900	227-170	1,38-0,87	30-43	9,8-9,0	5,7-6,2	5,7-6,2	5,0-3,65	nr	4500-1000-ir	nr-nr	nr	nr	nr	
23	B	68/M	8	7,08- nr	A-la	8,1-7,5	6500-2200	197-70	1,47-1,21	46- nr	nr-8,5	nr - nr	nr - nr	2,27-2,06	15- 100- 3,47	2- 7- 0,96	19,57- nr	nr	nr	nr	
24	B	66/F	5	1,24- nr	nr	9,9-6,4	7300-6200	215-41	5,17-5,97	81-122	9,4-8,5	nr - nr	nr - nr	3,37-3,48	1- 12- 50,96	3- 1- 2,38	0,54- nr	nr	nr	nr	
25	NB	84/M	1	aus- nr	K	6,7-6,9	4300-5600	130-32	1,67-1,71	50-190	nr-10,1	10,6- nr	10,6- nr	3,72-2,87	3000-3000-neg	1- 1- tr	0,25- nr	0,25 A:47	nr	nr	
26	B	67/F	2	1,35- nr	nr	7,1- nr	7300- nr	269- nr	13,3- nr	193- nr	nr-nr	nr-nr	nr - nr	3,54- nr	3- 40- 1,76	nr	5,75-3,57	nr	nr	nr	
27	B	43/M	8	aus- nr	La	5,5-13,7	34400-8400	556-204	1,86-1,41	110-40	9,5- nr	nr - nr	nr - nr	4,68-4,87	nr	1- 1- 3,3	5,75-3,57	nr	nr	nr	

APÊNDICE 2

Nº	NOME	ISOTIPO	SITUAÇÃO	AMOSTRA	DATA	TRAT	CICLO	Gr	ALBUMINA	KAPPA	LAMBDA	ATM	ALBI/Gr	K/Gr	L/Gr	ATM/Gr
1	ACG	kappa	Inativo	A	17.04.96	ST	3	90,30	9,53	<1,85	<5,0	<4,0	10,55	2,04	5,43	4,32
			Inativo	B	12.06.96	ST		200,00	6,49	<1,85	<5,0	<4,0	3,25	0,92	2,45	1,95
			Inativo	C	04.09.96	ST		137,60	3,14	4,05	<5,0	8,41	2,28	2,94	3,56	6,11
			Inativo	D	18.12.96	CT		373,00	32,30	9,59	<5,0	23,00	8,66	2,57	1,31	6,17
2	CJR	lambda	Ativo	A	06.03.96	CT	6	63,80	3,82	<1,85	12,40	4,84	5,99	2,88	19,44	7,59
			Ativo	B	27.06.96	CT		103,40	5,47	3,02	124,00	22,50	5,29	2,92	119,92	21,76
			Ativo	C	25.09.96	ST		46,40	3,30	<1,85	36,00	10,30	7,11	3,97	77,59	22,20
			Ativo	D	02.04.97	ST		74,90	5,08	<1,85	185,00	9,00	6,78	2,46	247,00	12,02
3	EVM	?	Inativo	A	03.04.96	CT	8	185,10	6,51	<1,85	<5,0	4,55	3,52	0,99	2,65	2,46
			Inativo	B	18.04.96	CT		146,20	8,52	<1,85	<5,0	4,77	5,83	1,26	3,35	3,26
			Inativo	C	17.07.96	CT		231,90	10,00	<1,85	<5,0	<4,0	4,31	0,79	2,11	1,68
			Inativo	D	18.09.96	ST		101,70	3,60	<1,85	<5,0	4,43	3,54	1,81	4,82	4,36
4	FMR	lambda	Ativo	A	03.04.96	CT	11	120,40	5,51	<1,85	205,00	13,00	4,58	1,53	170,27	10,80
			Ativo	B	05.06.96	CT		216,80	6,99	<1,85	325,00	21,10	3,09	0,85	149,91	9,73
			Ativo	C	07.08.96	CT		138,10	16,50	2,33	248,00	33,20	11,95	1,69	179,58	24,04
			Ativo	D	13.11.96	CT		112,70	11,90	<1,85	163,00	30,90	10,56	1,63	144,63	27,42
5	HPS	kappa	Ativo	E	12.03.97	ST	3	164,40	8,01	<1,85	192,00	20,60	4,87	1,12	116,79	12,53
			Ativo	F	16.04.97	CT		259,00	5,32	<1,85	144,00	11,70	2,05	0,71	55,60	4,52
			Ativo	G	18.06.97	CT		162,20	13,30	<1,85	256,00	23,50	8,20	1,13	157,83	14,49
			Ativo	A	17.07.96	CT		122,80	222,00	2430,00	<5,0	157,00	180,78	1978,83	3,99	127,85
6	JBS	?	Ativo	B	13.11.96	CT	9	95,60	89,40	728,00	<5,0	96,20	93,51	761,51	5,13	100,63
			Ativo	C	05.03.96	CT		227,00	94,70	546,00	<5,0	106,00	41,72	240,53	2,16	46,70
			Ativo	A	06.11.96	CT		74,20	14,70	<1,85	<5,0	16,00	19,81	2,48	6,60	21,56
			Ativo	A	29.05.96	CT		209,50	3,48	<1,85	<5,0	26,80	1,66	0,88	2,34	12,79
7	JNS	kappa	Inativo	B	11.12.96	CT	7	138,60	5,22	2,11	<5,0	30,40	3,77	1,52	3,54	21,93
			Inativo	C	11.03.97	ST		182,90	10,30	4,67	<5,0	48,40	5,63	2,55	2,68	26,46
			Inativo	D	04.06.97	ST		144,30	41,60	2,47	<5,0	25,90	28,83	1,71	3,40	17,95
			Inativo	A	16.05.96	CT		68,50	2,24	51,00	<5,0	6,46	3,27	74,45	7,15	9,43
8	JNR	kappa	Ativo	B	13.08.96	CT	6	107,20	8,07	80,90	<5,0	5,13	7,53	75,47	4,57	4,79
			Ativo	C	11.09.96	CT		72,10	4,11	48,20	<5,0	8,67	5,70	66,85	6,80	12,03
			Ativo	D	09.10.96	ST		231,00	7,34	105,00	<5,0	15,80	3,18	45,45	2,12	6,84
			Ativo	E	17.04.96	CT		212,50	19,70	118,00	<5,0	22,60	9,27	55,53	2,31	10,64

Nº	NOME	ISOTIPO	SITUAÇÃO	AMOSTRA	DATA	TRAT	CICLO	Gr	ALBUMINA	KAPPA	LAMBDA	A1M	ALB/Gr	K/Gr	L/Gr	A1M/Gr
9	JSR	kappa	Ativo	A	21.03.96	CT	7	97,60	42,00	332,00	<5,0	37,50	43,03	340,16	5,02	38,42
			Ativo	B	17.04.96	CT	8	77,90	35,80	408,00	<5,0	43,10	45,96	523,75	6,29	55,33
			Ativo	C	15.05.96	ST		99,10	46,20	370,00	<5,0	36,20	46,62	373,36	4,94	36,53
10	LC	?	Inativo	A	09.05.96	ST		318,80	<2,01	<1,85	<5,0	<4,0		0,58	1,54	1,22
			Inativo	B	18.09.96	ST		243,70	<2,01	<1,85	<5,0	<4,0		0,76	2,01	1,60
			Inativo	C	05.03.97	ST		144,80	6,24	<1,85	<5,0	4,20	4,31	1,27	3,38	2,90
			Inativo	D	03.06.97	ST		413,80	37,50	3,24	<5,0	10,50	9,06	0,78	1,18	2,54
11	MIR	kappa	Inativo	A	03.07.96	ST		203,60	9,91	11,00	<5,0	47,10	4,87	5,40	2,41	23,13
			Inativo	B	11.09.96	ST		232,90	32,80	14,20	<5,0	64,30	14,08	6,10	2,10	27,61
			Inativo	C	18.12.96	ST		94,10	12,20	6,32	<5,0	30,00	12,96	6,72	5,21	31,88
			Ativo	D	19.04.97	ST		181,80	62,20	17,00	<5,0	53,10	34,21	9,35	2,70	29,21
12	MIM	kappa	Inativo	A	17.07.96	CT	4	201,90	5,46	<1,85	<5,0	6,57	2,70	0,91	2,43	3,25
			Inativo	B	14.08.96	CT	5	255,90	12,30	<1,85	<5,0	14,80	4,81	0,72	1,91	5,78
			Inativo	C	11.09.96	CT	6	186,10	6,55	2,16	<5,0	20,90	3,52	1,16	2,63	11,23
13	MM	lambda	Inativo	A	19.06.96	ST		300,10	11,00	<1,85	<5,0	7,93	3,67	0,61	1,63	2,64
			Inativo	B	06.11.96	ST		128,80	5,77	<1,85	<5,0	<4,0	4,48	1,43	3,80	3,03
			Inativo	C	26.03.97	ST		205,30	8,67	<1,85	<5,0	<4,0	4,22	0,90	2,39	1,90
			Inativo	D	18.06.97	ST		293,90	9,94	<1,85	<5,0	<4,0	3,38	0,63	1,67	1,33
14	PF	kappa	Ativo	C	19.06.96	CT	5	177,40	241,00	4680,00	7,86	344,00	135,85	2638,11	4,43	193,91
15	PL	kappa	Ativo	A	18.01.96	CT	6	381,40	106,00	1020,00	12,60	157,00	27,79	267,44	3,30	41,16
			Ativo	B	16.05.96	CT	2	161,40	31,70	670,00	<5,0	71,90	19,64	415,12	3,04	44,55
			Ativo	C	04.07.96	ST		95,90	39,50	487,00	<5,0	58,10	41,19	507,82	5,11	60,58
			Ativo	D	14.01.97	ST		263,30	84,10	991,00	13,30	96,20	31,94	376,38	5,05	36,54
			Ativo	E	16.04.97	ST		353,60	141,00	1850,00	13,50	168,00	39,88	523,19	3,82	47,51
16	IRAC	kappa	Ativo	A	07.08.96	CT	5	42,90	30,80	6,07	<5,0	4,91	71,79	14,15	11,42	11,45
			Inativo	B	04.09.96	CT	6	166,30	16,60	2,46	<5,0	<4,0	9,98	1,48	2,95	2,35
			Inativo	C	09.10.96	CT	7	63,70	13,50	2,42	<5,0	<4,0	21,19	3,80	7,69	6,12
			Inativo	D	06.11.96	CT	8	94,60	21,30	5,65	<5,0	6,76	22,52	5,97	5,18	7,15
			Ativo	E	05.03.97	ST		59,20	31,50	17,60	<5,0	7,58	53,21	29,73	8,28	12,80
17	RLP	lambda	Ativo	A	17.07.96	CT	3	53,90	28,50	17,80	45,20	43,20	52,88	33,02	83,86	80,15
			Ativo	B	18.09.96	CT	5	60,80	25,20	12,00	35,00	44,50	41,45	19,74	57,57	73,19
			Inativo	C	18.12.96	CT	8	30,00	<2,01	<1,85	<5,0	<4,0		6,13	16,33	13,00
			Inativo	D	21.05.97	ST		108,80	2,99	<1,85	<5,0	<4,0	2,75	1,69	4,50	3,58

Apêndice 3 . Idade média, sexo e cor de pacientes com diagnóstico de mieloma múltiplo, atendidos no Ambulatório de Hematologia-FCM-Unicamp, de junho de 1995 a junho de 1997

GRUPO ¹	IDADE MÉDIA (anos)	SEXO		COR	
		Masculino	Feminino	Branco	Não Branco
I (41 pacientes)	57,5±10,17	22	19	35	6
II (27 pacientes)	60,3±12,68	18	9	25	2

¹ Grupo I - pacientes com creatinina pré-tratamento $\leq 1,2$ mg/dL
 Grupo II - pacientes com creatinina pré-tratamento $> 1,2$ mg/dL

Apêndice 4 . Formas de apresentação de mieloma múltiplo em 41 pacientes com creatinina inicial $\leq 1,2$ mg/dL (grupo I) e 27 pacientes com creatinina inicial $> 1,2$ mg/dL (grupo II), atendidos no Ambulatório de Hematologia-FCM-Unicamp, de junho de 1995 a junho de 1997

APRESENTAÇÃO CLÍNICA	Grupo I (n=41)	Grupo II (n=27)	Total (n=68)
ALTERAÇÕES ÓSSEAS	29 (70,8%)	19 (74,1%)	48 (70,6%)
ANEMIA	7 (17,1%)	5 (18,5%)	12 (17,6%)
ARTRALGIA	4 (9,7%)	0	4 (5,9%)
EDEMA	1 (2,4%)	0	1 (1,5%)
PTOSE PALPEBRAL	1 (2,4%)	0	1 (1,5%)
PÚRPURA	1 (2,4%)	0	1 (1,5%)
LABORATORIAL	1 (2,4%)	0	1 (1,5%)
EMAGRECIMENTO, ASTENIA, ANOREXIA	0	2 (7,1%)	2 (2,9%)
INFECÇÕES DE REPETIÇÃO	0	1 (3,5%)	1 (1,5%)
SANGRAMENTOS	0	1 (3,5%)	1 (1,5%)

Apêndice 5. Doenças associadas em pacientes com diagnóstico de mieloma múltiplo, atendidos no Ambulatório de Hematologia – FCM – Unicamp, de junho de 1995 a junho de 1997

DOENÇA ASSOCIADA	Grupo I ¹ (n=40)		Grupo II ² (n=27)		Total (n=67)	
	Pacientes	(%)	Pacientes	(%)	Pacientes	(%)
HIPERTENSÃO ARTERIAL	12	30,0	8	29,6	20	29,0
DIABETE MELLITUS	6	15,0	0	0	6	8,8
ALTERAÇÕES DIGESTIVAS	4	10,0	5	18,5	9	13,2
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA	3	7,5	1	3,7	4	5,9
ALCOOLISMO	1	2,5	1	3,7	2	2,9
AMILOIDOSE RENAL	1	2,5	0	0	1	1,5
ARTRITE REUMATÓIDE	1	2,5	0	0	1	1,5
BOTRIOMICOSE	1	2,5	0	0	1	1,5
CARDIOPATIA ISQUÊMICA	1	2,5	0	0	1	1,5
GLAUCOMA	1	2,5	1	3,7	2	2,9
LITÍASE RENAL	1	2,5	1	3,7	2	2,9
MONONEURITE	1	2,5	0	0	1	1,5
PARKINSON	1	2,5	0	0	1	1,5
PROSTATISMO	1	2,5	1	3,7	2	2,9
TALASSEMIA	1	2,5	0	0	1	1,5
CARCINOMA DE PRÓSTATA	0	0	1	3,7	1	1,5
D. BRONCO PULMONAR OBST. CR.	0	0	3	11,1	3	4,4
HEMOCROMATOSE	0	0	1	3,7	1	1,5
HEPATOPATIA A ESCLARECER	0	0	1	3,7	1	1,5
INFARTOS CEREBRAIS	0	0	1	3,7	1	1,5
INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA	0	0	2	7,4	2	2,9
TUMOR DE LÍNGUA	0	0	1	3,7	1	1,5
SEM DOENÇAS ASSOCIADAS	17	42,5	12	44,4	29	42,6

¹ Grupo I - pacientes com creatinina pré-tratamento ≤ 1,2 mg/dL

² Grupo II - pacientes com creatinina pré-tratamento > 1,2 mg/dL

Apêndice 6. Plasmocitoma, mielograma, lesões líticas, pico M e proteína M em pacientes com diagnóstico de mieloma múltiplo atendidos no Ambulatório de Hematologia-FCM-UNICAMP de junho de 1995 a junho de 1997

	PLASMOCITOMA		MIELOGRAMA		LESÕES LÍTICAS		PICO M		PROTEÍNA M	
	PRESENTE %		PLASMÓCITOS (% MÉDIA)		PRESENTES %		PRESENTE %	VALOR (G/L)	G* %	A* %
GRUPO I ¹	13/32 40,6		n=35 23,1±24,5		30/37 81,1		32/37 86,5	3,3±1,45 (n=32)	17/27 62,9	3/27 11,1
GRUPO II ²	5/21 23,8		n=21 30,5±23,4		18/22 81,8		20/24 83,3	4,6±2,6 (n=20)	5/20 25,0	10/20 50,0
TOTAL	18/53 34,0		n=56 25,9±24,1		48/59 81,3		52/61 85,2	3,8±2,6 (n=52)	22/47 47,2	13/47 27,6

¹ Pacientes com creatinina sérica inicial ≤ 1,2 mg/dL

² Pacientes com creatinina inicial > 1,2 mg/dL

* p<0,05

Apêndice 7. Resultados da pesquisa de proteinúria de Bence Jones, na época do diagnóstico, em pacientes com mieloma múltiplo atendidos no Ambulatório de Hematologia-FCM-Unicamp, de junho de 1995 a junho de 1997

GRUPO ¹		PESQUISA DE PROTEINÚRIA DE BENGE JONES			
		POSITIVA (%)		NEGATIVA (%)	
I (n=27)	5	18,5	22	81,5	
II (n=15)	6	40,0	9	60,0	
TOTAL (42)	11	26,2	31	73,8	

¹ Grupo I - pacientes com creatinina inicial $\leq 1,2$ mg/dL
 Grupo II - pacientes com creatinina inicial $> 1,2$ mg/dL