

CASOS CLÍNICOS

CASE REPORTS

Mieloma Múltiplo e Amiloidose AL

Multiple Myeloma and AL Amyloidosis

Mário J. Alcatrão, Cláudia Neves, Alexandra Gaspar, Ana Bravo, Elisabete Margarido, Helena Estrada

Resumo

O mieloma múltiplo e a amiloidose de cadeias leves (AL) de imunoglobulina são doenças proliferativas plasmocitárias incuráveis que raramente coexistem. Cerca de 10 a 15% dos doentes com mieloma múltiplo desenvolvem amiloidose AL clinicamente sintomática, sendo a situação inversa muito rara (0,4%). Apresenta-se um caso não previamente diagnosticado de mieloma múltiplo não secretor, isto é, sem identificação de paraproteína na imunolectroforese ou imunofixação sérica ou urinária, numa doente internada por icterícia pruriginosa e volumosa hepatomegália. A biópsia hepática confirmou o diagnóstico de amiloidose e o doseamento sérico das cadeias leves livres das imunoglobulinas revelou hiperprodução de cadeias leves kappa (κ). Os autores abordam as particularidades clínicas e de investigação destas duas entidades em que o diagnóstico precoce e a terapêutica atempada influenciam o prognóstico.

Palavras-chave: Amiloidose; Cadeias Leves de Imunoglobulina; Mieloma Múltiplo

Introdução

O mieloma múltiplo (MM) é uma doença proliferativa plasmocitária responsável nos Estados Unidos da América por cerca de 1% de todas as neoplasias e 10% das doenças malignas hematológicas. Afecta maioritariamente doentes com uma idade média de 70 anos, com um ligeiro predomínio no sexo masculino.¹ Caracteriza-se pela proliferação de um “clone” de plasmócitos que secreta uma imunoglobulina, ou uma porção desta, responsável por disfunções de órgão ou tecido.

Ao contrário de outras neoplasias, a definição de MM é clínico-patológica, sendo necessário a presença de manifestações claras de lesão grave de órgão o que implica atrasos no diagnóstico e na terapêutica. Actualmente os avanços nas técnicas laboratoriais, imagiológicas e opções terapêuticas do MM levaram a uma redefinição dos critérios de diagnóstico favorecendo uma intervenção mais precoce.²

Num doente com MM o aparecimento de síndrome nefrótica, miocardiopatia congestiva, neuropatia periférica sensitivo-motora ou autonómica ou hepatomegália deve levar à suspeita de amiloidose de cadeias leves (AL).^{3,4} Segundo algumas séries, cerca de 10 a 15% dos doentes com MM desenvolvem amiloidose AL sintomática.^{3,5,6} Num estudo recente, em 4319 doentes com MM seguidos durante pelo menos seis meses, de 1990 a 2008, apenas 1,1% (n = 47) apresentavam amiloidose AL.⁷

Abstract

Both multiple myeloma and immunoglobulin light chain (AL) amyloidosis are incurable plasma cell proliferative disorders that rarely coexist. Approximately 10-15% of patients with multiple myeloma develop clinical evident amyloidosis AL, being very rare the reverse situation (0.4%). We present a case of a patient with an undiagnosed non-secretory myeloma, i.e. with no M protein identified in serum/urine immunoelectrophoresis or immunofixation, who was admitted with jaundice, pruritus and a huge hepatomegaly. The liver biopsy confirmed the diagnosis of amyloidosis and the serum concentration of immunoglobulin free light chains showed an excess production of kappa chains (κ). The authors approach the clinical and investigation characteristics of these two disorders for which an early diagnosis and treatment can influence the prognosis.

Keywords: Amyloidosis; Immunoglobulin Light Chains; Multiple Myeloma

Este tipo de amiloidose, anteriormente designada por amiloidose primária, resulta do depósito de cadeias leves em vários tecidos sob a forma de fibrilhas amiloides agregadas, levando à progressiva disfunção de órgão e morte.

O reconhecimento da coexistência da amiloidose AL e do MM é muito importante porque influencia o tratamento e ajuda a determinar o prognóstico.

Caso Clínico

Mulher de 67 anos internada para esclarecimento dum quadro de icterícia e hepatomegália. Queixava-se, desde há dois anos, de astenia, anorexia e emagrecimento (14 kg) a que se somou icterícia pruriginosa nos últimos seis meses. Negava febre ou outras queixas. Em ambulatório realizou endoscopia digestiva alta e baixa, ecografia tiroideia e mamária, exames sem alterações. A ecografia e a tomografia computadorizada (TC) abdominal mostrou hepatomegália homogénea. As análises revelaram hiperbilirrubinemia conjugada, discreta elevação das transaminases e marcado aumento da fosfatase alcalina (FA) e gama-glutamyltransferase (γ GT).

Tinha antecedentes de hipertensão arterial, controlada com imidapril, e espondilartrose lombo-sagrada com lombalgias esporádicas. Colecistectomizada há vários anos por litíase e submetida a histerectomia desconhecendo o motivo. Cerca de catorze meses

Serviço 1 de Medicina, Hospital Sto. António dos Capuchos, Centro Hospitalar Lisboa Central, Lisboa, Portugal



Figura 1: Múltiplas lesões osteolíticas no úmero direito

antes do actual internamento recorreu ao Serviço de Urgência por traumatismo costal direito sendo evidentes múltiplas lesões osteolíticas no úmero direito, facto que terá passado despercebido ao examinador. (Fig. 1)

Objectivamente apresentava-se apirética, emagrecida, icterica, com volumosa hepatomegália até à crista ilíaca, indolor, de bordo rombo e liso; sem esplenomegália, ascite, edemas, adenomegalias ou alterações cardiopulmonares. Na avaliação analítica presença de anemia, leucocitose, trombocitose, hiperbilirrubinémia conjugada e padrão dominante de colestase hepática. As serologias virais e o estudo da auto-imunidade foram negativos; hormonas tiroideias e paratormona normais. Electroforese proteica sem picos monoclonais, doseamentos normais das imunoglobulinas (IgG, M, A, D e E) e das cadeias leves totais. A imunofixação sérica e urinária foi negativa. Posteriormente foi feito o doseamento sérico das cadeias leves livres (*Freelight*[®]) registando-se marcado aumento das cadeias κ e da relação κ/λ . (Tabela 1)

O estudo radiológico do esqueleto axial revelou múltiplas lesões osteolíticas (Fig. 2). O mielograma revelou 13% de plasmócitos e a biópsia óssea uma medula normocelular essencialmente constituída por plasmócitos (CD 138 positivos) com restrição de expressão de cadeias κ .

Na ecografia abdominal e na TC tóraco-abdómino-pélvica observaram-se volumosa hepatomegália homogénea sem dilatação das vias biliares ou litíase e discreta esplenomegália; sem adenomegalias, ascite, derrame pleuro-pericárdico ou massas pélvicas.

Foi realizada biópsia hepática que revelou infiltração maciça de material amiloide, de localização sinusoidal e portal condicionando marcada atrofia hepatocitária. (Fig. 3) O material amiloide foi positivo para vermelho do Congo e apresentava refringência com luz polarizada.

Após a alta manteve seguimento por Hematologia, inicialmente sob dexametasona e talidomida com resposta parcial e, posteriormente, com dexametasona, ciclofosfamida e bortezomib. Sem condições clínicas para transplante medular, vem a falecer dez meses após o diagnóstico de mieloma múltiplo não secretor associado a amiloidose de cadeias leves (AL).

Discussão

O MM e a amiloidose AL são doenças proliferativas plasmocitárias integradas no grupo das gamopatias monoclonais. A coexistência é rara, sobretudo o aparecimento de MM num doente com amiloidose AL, provavelmente pela baixa sobrevivência que esta acarreta.^{3,7}

O diagnóstico de amiloidose AL sintomática num doente com MM atinge nalgumas séries 10 a 15%^{3,5,6} dos doentes sendo a incidência muito menor (1,1%) num estudo recentemente publicado.⁷

Estas duas doenças apresentam dificuldades diagnósticas que levaram à revisão de critérios e à utilização de técnicas complementares mais fidedignas. Em 2014, o Grupo de Trabalho Internacional sobre MM publicou a revisão dos novos critérios de diagnóstico de MM.² (Tabela 2)

Nesta revisão desapareceu o critério anterior da presença de proteína monoclonal sérica ou urinária, considerando-se que cerca de 3% dos doentes têm MM não secretor, isto é, sem anomalias detectadas na imunofixação sérica ou urinária.^{8,9}

Nestes casos, e noutras gamopatias monoclonais, a sensibilidade diagnóstica aumentou com o doseamento sérico das cadeias leves livres, ou seja, não ligadas às cadeias pesadas das imunoglobulinas. Este doseamento das cadeias *kappa* (κ) e *lambda* (λ) e a determinação da razão κ/λ constituem um indicador sensível de “clonalidade”.¹⁰

No caso apresentado, a doente tinha um MM não previamente diagnosticado cumprindo dois dos actuais critérios: a plasmocitose medular > 10% com restrição de cadeias κ e uma disfunção de órgão, as múltiplas lesões osteolíticas. Na imunofixação sérica e urinária não se detectou proteína monoclonal (MM não secretor). O doseamento sérico das cadeias leves livres evidenciou a hipersecreção de cadeias κ e o aumento da razão κ/λ .



Figura 2: Lesões líticas tipo sal e pimenta no crânio e fémures

Num doente com MM, a presença de síndrome nefrótica, miocardiopatia congestiva, neuropatia periférica (incluindo o síndrome do túnel cárpico) ou autonómica, hepatomegália ou os achados característicos de macroglossia e equimoses peri-orbitárias devem levar à suspeição de amiloidose AL.^{3,4,11,12}

A amiloidose AL é cinco a dez vezes menos frequente que o MM. Atinge ligeiramente mais os homens e a idade média dos doentes é de 65 anos (apenas 10% têm menos de 50 anos).¹¹ Pode ocorrer como fenómeno primário ou associada a outras doenças plasmocitárias. A associação com MM não secretor raramente foi registada.⁵ Na amiloidose sistémica AL existe um “clone” plasmocitário que produz cadeias leves instáveis e morfologicamente alteradas que se agregam e formam fibrilhas amiloides. A acumulação extracelular destas fibrilhas afecta todos os órgãos, à excepção do sistema nervoso central.^{3,4,11,12}

A fadiga e o emagrecimento são sintomas muito comuns, somando-se as manifestações de órgão, sobretudo rim, coração, sistema nervoso periférico e autonómico, gastrointestinal e fígado. Aquando do diagnóstico, cerca de metade dos doentes têm atingimento glomerular, responsável por marcada albuminúria e outras manifestações de síndrome nefrótica.^{3,4,11,12}

Em 25% dos doentes domina a amiloidose cardíaca, marcador de mau prognóstico. Apresenta-se como uma miocardiopatia restritiva com espessamento das paredes, geralmente sem cardiomegália, e com manifestações de insuficiência cardíaca diastólica direita. No electrocardiograma são características a microvoltagem dos complexos QRS (< 0,5 cm) nas derivações periféricas e as ondas Q de pseudonecrose nas precordiais.^{3,4,11,12} A polineuropatia AL (20% dos doentes) é sensitivo-motora e surge geralmente muito antes do diagnóstico. A síndrome do túnel cárpico é comum e pode anteceder os outros sintomas em mais de um ano. A neuropatia autonómica origina hipotensão ortostática, gastroparésia, obstipação, diarreia ou impotência.^{3,4,11,12}

O atingimento gastrointestinal traduz-se geralmente por alterações do trânsito intestinal ou hemorragia digestiva. A sugestiva macroglossia apenas se encontra em 10-15% dos doentes. O atingimento hepático (25 a 30% dos doentes) manifesta-se por hepatomegália e aumento sérico da FA, geralmente sem insuficiência hepática. A hiperbilirrubinémia é um factor de mau prognóstico.^{3,4,11,12}

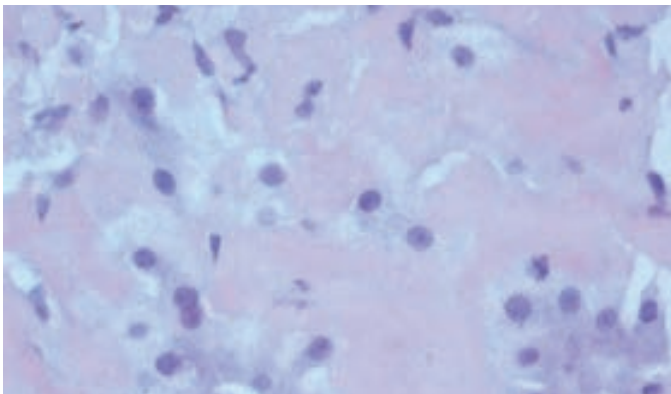


Figura 3: Biópsia hepática com infiltração maciça de material amiloide vermelho do Congo positivo.

Tabela 1: Resultados laboratoriais durante o internamento

Hemoglobina (g/dL)	11,2
VGM (fL)	88,5
HGM (pg)	28,8
Leucócitos (/ μ L)	15600
Neutrófilos/Linfócitos (%)	78,13/13,04
Plaquetas (/ μ L)	647000
Tempo protrombina/APTT (seg)	15,2/44,7
INR	1,29
Ureia/Creatinina (mg/dL)	33/1,23
Clearance da creatinina (mL/min)	44
Sódio/Potássio (mmol/L)	135/5,1
Cálcio corrigido (mg/dL) [8,8-10,8]	10,2
Bilirrubina total/directa (mg/dL)	4,99/2,49
AST/ALT (U/L)	51/23
gGGT/Fosfatase alcalina (U/L)	590/877
Proteína C reactiva (mg/L) [<5]	16,5
Paratormona intacta (pg/mL) [12-88]	37,4
TSH (mUI/L) [0,34-5,6]	1,305
Velocidade de sedimentação (mm/h)	46
Proteínas totais/Albumina (g/L)	58,2/30
Imunoglobulina G (g/L) [7-16]	13,6
Imunoglobulina A (g/L) [0,7-4]	4,00
Imunoglobulina M (g/L) [0,4-2,3]	0,42
Imunoglobulina E (KUI/L) [0-100]	18,4
Cadeias leves <i>kappa</i> κ totais (g/L) [1,7-3,7]	3,74
Cadeias leves <i>lambda</i> totais (g/L) [0,9-2,1]	1,87
Cadeias leves <i>kappa</i> κ livres (mg/L) [3,3-19,4]	40,7
Cadeias leves <i>lambda</i> λ livres (mg/L) [5,71-26,3]	7,18
Razão <i>kappa</i> / <i>lambda</i> λ livres [0,26-1,65]	5,67

VGM - volume globular médio; HGM - hemoglobina globular média; APTT - tempo de tromboplastina parcial activado; INR - índice internacional normalizado; AST - aspartato aminotransferase; ALT - alanina aminotransferase; gGGT - gama-glutamilttransferase; TSH - hormona estimulante tiroideia

Tabela 2: Novos critérios de diagnóstico de mieloma múltiplo – Grupo de Trabalho Internacional sobre Mieloma Múltiplo²

Plasmocitose medular $\geq 10\%$ ou plasmocitoma identificado em biópsia óssea ou extramedular, com estabelecida restrição de cadeias leves e um ou mais das seguintes disfunções de órgão atribuídas ao MM:

Hipercalemia: cálcio sérico $>0,25$ mmol/L (> 1 mg/dL) acima do limite superior do normal ou $> 2,75$ mmol/L (> 11 mg/dL)

Insuficiência renal: clearance da creatinina 177 mmol/L (> 2 mg/dL)

Anemia: hemoglobina > 20 g/L abaixo do limite inferior do normal ou um valor

Lesões ósseas: uma ou mais lesões osteolíticas em radiografia, tomografia computadorizada ou ressonância magnética

Na amiloidose AL, 80 a 90% dos doentes apresentam um componente monoclonal na imunoelectroforese e/ou imunofixação sérica e urinária.¹³ Em 98% dos doentes existe um aumento sérico das cadeias leves livres, sobretudo das cadeias λ numa proporção 3:1 em relação às cadeias κ e uma alteração da razão κ/λ .³ A hiperprodução de cadeias κ é mais frequente nos doentes com atingimento hepático.^{11,12}

O diagnóstico de amiloidose é histológico e obriga à biópsia de um órgão atingido. A ausência de amiloidose na gordura abdominal ou na biópsia medular não exclui o diagnóstico. Tipicamente observam-se depósitos amorfos extracelulares corando com o vermelho do Congo com a característica birrefringência à luz polarizada.^{3,4,11,12} Em centros de referência pode-se identificar o tipo de componente imunoglobulínico nos depósitos de amiloide através de imunohistoquímica e imunofluorescência, ou mais recentemente, de análise proteómica por espectrometria de massa.^{3,4,11,12}

No caso apresentado, o diagnóstico de amiloidose baseou-se no atingimento hepático com a histologia típica e a evidência de gamapatia monoclonal.² Não foi tecnicamente possível identificar nos depósitos amiloides a cadeia leve responsável.

A coexistência de MM e amiloidose AL é um factor de mau prognóstico havendo séries que apontam para uma sobrevida média de 1,1 anos vs 2,9 anos nos casos de MM sem amiloidose. Outros estudos evidenciaram sobrevidas semelhantes, na ordem dos 2,5 anos.⁷

A abordagem terapêutica destas duas doenças exige quimioterapia e em alguns casos transplante medular autólogo.^{6,8,11-15} A utilização de novos agentes como a talidomida e o bortezomib, e a rigorosa selecção de candidatos ao transplante medular melhoraram a sobrevida destes doentes atingidos por neoplasias hematológicas ainda incuráveis. ■

Protecção de Seres Humanos e Animais: Os autores declaram que não foram realizadas experiências em seres humanos ou animais.

Direito à Privacidade e Consentimento Informado: Os autores declaram que nenhum dado que permita a identificação do doente aparece neste artigo.

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

*Correspondência: Mário J. Alcatrão - marioalcatrao@gmail.com
Serviço 1 de Medicina - Centro Hospitalar Lisboa Central – EPE – Hospital Sto. António dos Capuchos – Lisboa - Portugal*

Recebido: 04-11-2015

Aceite: 22-12-2015

Referências

1. JLin Pei. Plasma cell myeloma. *Hematol Oncol Clin N Am.* 2009; 23:709-27.
2. Rajkumar V, Dimopoulos M, Palumbo A, Blade Y, Merlini G, Mateos M, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014; 15:e 538-48.
3. Gillmore J, Wechalekar A, Bird J, Cavenagh J, Hawkins S, Kazmi M, et al. Guidelines on the diagnosis and investigation of AL amyloidosis. *Br J Haematol.* 2015; 168:207-18.
4. Jaccard A, Desport E, Mothty D, Bridoux F. Amyloidosis AL. *Rev Med Int.* 2015; 36:89-97.
5. Müller A, Geibel A, Neumann H, Kühnemund A, Schmitt-Gräff A, Böhm J, et al. Primary (AL) Amyloidosis in plasma cell disorders. *Oncologist.* 2006; 11:824-30.
6. Bahlis NJ, Lazarus HM. Multiple myeloma-associated AL amyloidosis: is a distinctive therapeutic approach warranted? *Bone Marrow Transplant.* 2006; 38:7-15.
7. Madan S, Dispenzieri A, Lacy M, Buadi F, Hayman S, Zeldenrust S, et al. Clinical features and treatment response of light chain (AL) amyloidosis diagnosed in patients with previous diagnosis of multiple myeloma. *Mayo Clin Proc.* 2010; 85:232-38.
8. Rajkumar S, Kyle R. Multiple Myeloma: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc.* 2005; 80:1371-82.
9. Kyle R, Gertz M, Witzig T, Lust J, Lacy M, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc.* 2003; 78:21-33.
10. Jenner E. Serum free light chains in clinical laboratory diagnostics. *Clin Chim Acta.* 2014; 427:15-20.
11. Desport E, Bridoux F, Sirac C, Delbes S, Bender S, Fernandez B, et al. AL Amyloidosis. *Orphanet J of Rare Dis.* 2012; 7:54-66.
12. Palladini G, Merlini G. Systemic amyloidosis: what an internist should know. *Eur J Intern Med.* 2013; 24:729-39.
13. Bird J, Owen R, D'Sa S, Snowden J, Ashcroft J, Yong K, et al. Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2014. [accessed Jan 2015] Available from: <http://www.bcshguidelines.com>
14. Mikhael J, Dingli D, Roy V, Reeder C, Buadi F, Hayman S. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo Stratification of myeloma and risk-adapted therapy (mSMART) consensus guidelines 2013. *Mayo Clin Proc.* 2013; 88:360-76.
15. Merlini G, Wechalekar A, Palladini G. Systemic light chain amyloidosis: an update for treating physicians. *Blood.* 2013; 121:5124-30.