

Amiloidose sistêmica AL de cadeias k com atingimento ganglionar, traqueobrônquico, pulmonar e gastrointestinal – um desafio diagnóstico e terapêutico

Systemic AL-k amyloidosis with lymph node, tracheobronchial, pulmonary and gastrointestinal involvement – a diagnostic and therapeutic challenge

Marco Fernandes, Luisa Moreira

Resumo

O envolvimento traqueobrônquico e pulmonar na amiloidose é pouco usual e não está habitualmente associado a formas sistêmicas. É igualmente rara a presença de linfadenopatias generalizadas como forma de apresentação.

Apresenta-se o caso de um homem de 75 anos, com anorexia, perda ponderal e queixas gastrointestinais. Apresentava roncospersos na auscultação pulmonar e uma tumefacção para-umbilical na palpação abdominal. Os exames imagiológicos mostraram adenopatias abdominais com extensão ao tórax e um padrão micronodular do parênquima pulmonar. A biópsia transbrônquica, tal como as biópsias de uma adenopatia periférica e de gordura abdominal, demonstrou a presença de material hialino compatível com amiloide. O mielograma e a biópsia de medula óssea foram normais; não foram encontrados picos monoclonais na imuno-electroforese sérica e urinária. A imuno-histoquímica revelou positividade para cadeias leves k. Foi instituída terapêutica com melfalan e prednisolona. O paciente faleceu passados seis meses na sequência de isquemia mesentérica. A anatomia patológica das peças cirúrgicas demonstrou depósitos intersticiais e vasculares de amiloide.

Palavras-chave: Amiloidose, traqueia, brônquios, gânglios linfáticos, intestino, diagnóstico, terapêutica.

Abstract

Tracheobronchial and pulmonary involvement is uncommon in amyloidosis and it is not usually associated to its systemic forms. It is equally rare the presence of generalized lymphadenopathy as a form of presentation.

We present the case of a 75-years-old man with anorexia, weight loss and gastrointestinal complaints. At physical examination he had sparse rhonchi in pulmonary examination and an abdominal mass. Image exams showed abdominal adenopathies extending to the thorax and a micronodular pattern on both lung fields. Transbronchial biopsy showed hyaline material compatible with amyloidosis; similar findings were made in a peripheral adenopathy and in an abdominal fat pad biopsy. The bone marrow aspirate and biopsy were normal, and there were no monoclonal peaks in serum and urinary immune-electrophoresis. The immunohistochemistry revealed positivity for k light chains. Treatment was started with melfalan and prednisolone. The patient died six months later due to mesenteric ischemia. Pathological examination revealed interstitial and vascular amyloid deposits.

Key words: Amyloidosis, Trachea, Bronchi, Lymph nodes, Intestines, Diagnosis, Therapeutics.

INTRODUÇÃO

A amiloidose de cadeias leves (AL) é a forma mais comum de amiloidose sistêmica nos países industrializados, com uma incidência de 5 a 12 por 1.000 000 pessoas/ano.^{1,2}

A proteína amiloidogénica na amiloidose AL é uma cadeia leve de uma imunoglobulina ou um fragmento de imunoglobulina produzida por uma população mo-

noclonal de plasmócitos na medula.³ Esta é tipicamente uma população com baixo grau de proliferação e com uma carga celular que ronda os 5 a 10%.^{4,5} Todas as classes de cadeias leves podem causar amiloidose AL contudo, apesar da maior proporção de plasmócitos na medula normal expressarem cadeias k, as cadeias leves λ estão envolvidas em deposição de amiloide 2 ou 3 vezes mais frequentemente que as cadeias k.^{3,6}

O espectro clínico da amiloidose AL depende do número e natureza dos órgãos afectados. Dados clínicos sugerem que factores relacionados com as próprias proteínas estão provavelmente envolvidos na criação de condições locais que podem promover a fibrilogenese e

Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga – Serviço de Medicina Interna – Unidade de Santa Maria da Feira

Recebido para publicação a 3.06.10
Aceite para publicação a 27.12.10

QUADRO I

Valores laboratoriais na admissão

Eritócitos (x10 ¹² /L)	4,92
Hemoglobina (g/dL)	12,7
Hematócrito (%)	39,3
MCV (fl)	79,9
MCHC (g/dL)	32,3
Leucócitos (x10 ⁹ /L)	12,7
Neutrófilos (%)	87,8
Linfócitos (%)	6,1
Eosinófilos (%)	0,2
Basófilos (%)	0,1
Monócitos (%)	5,6
Plaquetas (x10 ⁹ /L)	368
PT (seg.; normal 11,5)	13,6
APTT (seg.; normal 29,5)	24,9
Sódio (mmol/L)	137,0
Potássio (mmol/L)	2,8
Glicose (mg/dL)	161,0
Ureia (mg/dL)	46,0
Creatinina (mg/dL)	1,1
Bilirrubina total (mg/dL)	0,46
AST/TGO (U/L)	16,0
ALT/TGP (U/L)	14,0
Fosfatase alcalina (U/L)	48,0
Amilase (U/L)	34,0
Lipase (U/L)	15,0
LDH (U/L)	187,0
Proteínas (g/dL)	6,9
Albumina (g/dL)	3,9
Prot. C reactiva (mg/L)	46,50
Urina tipo II	Normal

mediar a lesão tecidual⁴. Para além do efeito físico na arquitectura tecidual causado pela massa da deposição amilóide, a formação de fibrilas de amilóide, por si só, exerce efeito citotóxico directo, independentemente da quantidade de amilóide depositada.⁶

As apresentações clínicas mais frequentes da ami-

loidose AL na altura do diagnóstico são: síndrome nefrótica com e sem insuficiência renal (30% dos doentes), cardiomiopatia restritiva (20% dos doentes), neuropatia periférica sensorio-motora e/ou autonómica (20% dos doentes) e hepatomegalia (25% dos doentes). A infiltração amilóide em outros órgãos pode igualmente surgir, nomeadamente na pele e tecidos moles, cordas vocais, estruturas glandulares, gânglios linfáticos, pulmão, osso, articulações e qualquer outro órgão com excepção do cérebro.¹

CASO CLÍNICO

Descreve-se o caso de um doente do sexo masculino, caucasiano, de 75 anos, carpinteiro reformado, que deu entrada no Serviço de Emergência com quadro de dor abdominal epigástrica, náuseas, vómitos e diarreia aquosa, sem sangue, com cerca de 12 horas de evolução. Descrevia acessos episódicos de dispneia, com pieira, que aliviavam com o uso de broncodilatadores com início cinco anos antes. Referia anorexia e perda ponderal (10 kg) nos três meses precedentes. Para investigação destas queixas, associadas ao aparecimento de rectorragias, tinha efectuado em ambulatório colonoscopia que revelou doença hemorroidária de grau I e múltiplos focos congestivos ao longo do recto, com “babamento” hemático à passagem do colonoscópio. Realizou também endoscopia digestiva alta onde era evidente uma hérnia de hiato, esofagite de refluxo e moderada gastrite antral com acentuada friabilidade da mucosa e focos erosivos.

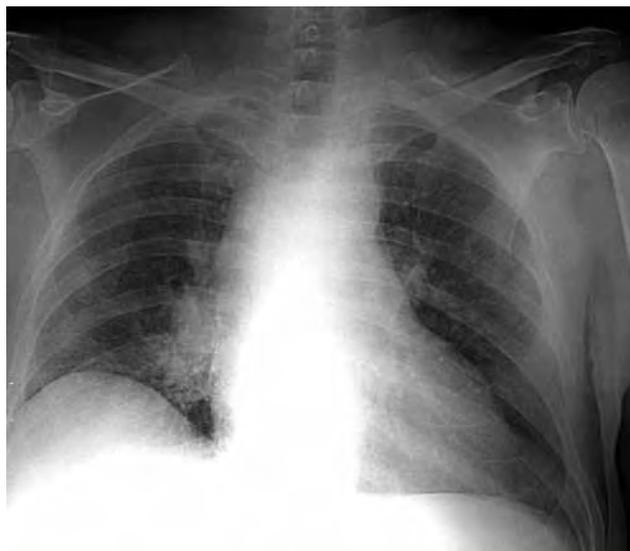
Na admissão no Serviço de Emergência salientava-se no exame objectivo a presença de sons respiratórios rudes, com roncos dispersos, e a nível abdominal a existência de uma massa para-umbilical direita, dolorosa à palpação. O restante exame objectivo era normal. Os resultados analíticos apresentam-se no *Quadro I*.

O Rx pulmonar apresentava uma elevação da hemicúpula diafragmática direita associada a hipotransparência paracardiaca homolateral (*Fig. 1*).

O electrocardiograma demonstrou ritmo sinusal com bloqueio fascicular anterior esquerdo e raras extrassístoles isoladas.

A ecografia abdominal revelou a presença de uma massa ecogénica na região supra-umbilical, envolvendo os vasos, com algumas áreas nodulares mais hipocogénicas.

Effectuou complementação do estudo imagiológico com TC abdomino-pélvica em que se constatou a presença de densificação mesentérica multinodular,



Radiografia de tórax.

FIG. 1

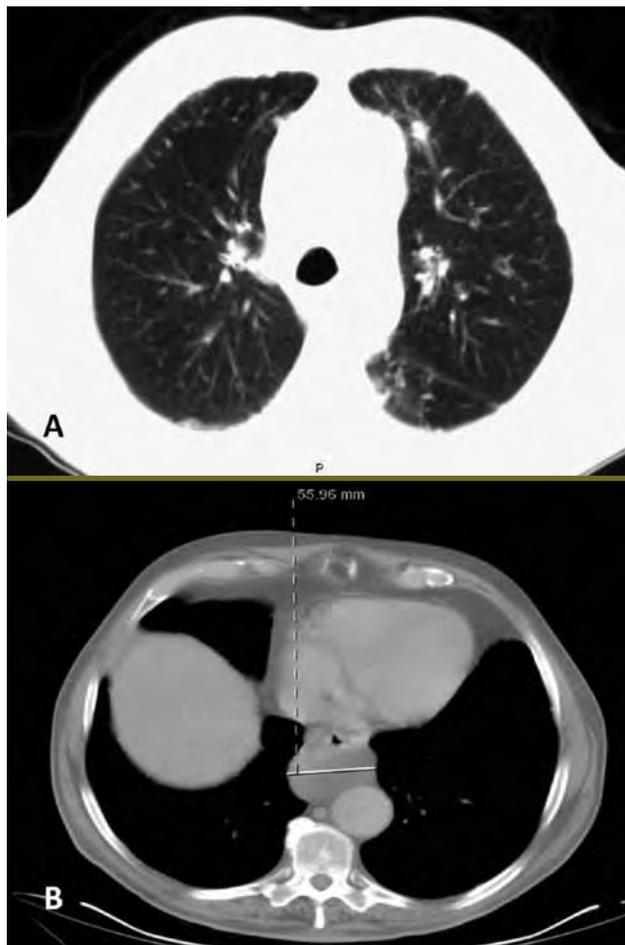
acompanhando o trajecto dos vasos, com imagens semelhantes latero-aórticas e no mesosigmoideu, onde se associavam a calcificações, sugerindo adenopatias.

O doente foi admitido no Serviço de Medicina Interna para tratamento de quadro interpretado como gastroenterite aguda e continuação da investigação diagnóstica.

Procedeu-se à realização de uma TC torácica que revelou adenopatias calcificadas ao longo dos diferentes grupos ganglionares mediastínicos e das regiões hilares, algumas formando conglomerados. O parênquima pulmonar apresentava padrão micronodular difuso, individualizando-se alguns nódulos subpleurais no terço superior de ambos os campos pulmonares (Fig. 2).

O estudo analítico demonstrou $\beta 2$ -microglobulina, ECA e imunoglobulinas séricas normais. A ADA sérica foi de 31,9 U/L e a prova de Mantoux mostrou uma epidermorreacção superior a 15 mm. O exame directo e o exame cultural do lavado bronco-alveolar posteriormente efectuados foram negativos para micobactérias. Os exames bacteriológico e parasitológico de fezes foram negativos, assim como foram negativas as serologias víricas (CMV, Epstein Barr, VHB, VHC e HIV1 e 2).

O ecocardiograma com doppler demonstrou insuficiência aórtica ligeira. As cavidades cardíacas eram normais, bem como a espessura das paredes ventriculares. Apresentava hipocinésia da parede inferior, com função sistólica global conservada.



TC torácica. A - Parênquima pulmonar com padrão micronodular; B - Adenopatia mediastínica.

FIG. 2

Efectuou broncofibroscopia com colheita de aspirado brônquico (negativo para células neoplásicas) e biópsia brônquica, que mostrou um depósito perivascular, intersticial e peri-glandular de material hialino com birrefringência com vermelho do Congo compatível com o diagnóstico de amiloidose.

Efectuou-se biópsia de gordura abdominal e de um gânglio inguinal. Em ambas as amostras foram encontrados infiltrados amorfos com características semelhantes às dos infiltrados presentes no tecido brônquico.

A electroforese das proteínas séricas não mostrou picos monoclonais e não foram encontradas cadeias leves livres na imunoelectroforese sérica ou urinária. A imunofixação não revelou aumento monoclonal das cadeias leves. No mielograma e na biópsia da medula óssea foram encontrados elementos celulares em propor-

ções equilibradas, sem elementos estranhos na medula.

Foi efectuada imuno-histoquímica nas amostras de biopsia de tecido celular subcutâneo que mostrou positividade para cadeias leves das imunoglobulinas tipo k.

Foi estabelecido o diagnóstico de amiloidose AL de cadeias k com envolvimento ganglionar, traqueobrônquico e pulmonar. O doente foi orientado por Oncologia Médica, tendo sido instituída terapêutica com Melfalan e Prednisolona.

O doente faleceu seis meses após o início da terapêutica, na sequência de isquemia mesentérica. A laparotomia exploradora a que foi submetido demonstrou vários segmentos do intestino delgado com necrose, tendo sido realizadas várias enterectomias segmentares e apendicectomia. O óbito acabou por verificar-se na sequência de pneumonia nosocomial que complicou o pós-operatório. O exame anatomo-patológico das peças cirúrgicas mostrou lesões de necrose isquémica entérica transparietal observando-se, nas áreas mais poupadas, depósitos perivasculares e intersticiais de material amorfo com birrefringência com coloração vermelho do Congo, bem como espessamento vascular por material com as mesmas características.

DISCUSSÃO

A investigação de um doente com suspeita de amiloidose deve ter como objectivo inicial a confirmação do diagnóstico numa biopsia tecidular. A biopsia brônquica efectuada, demonstrando a patognomónica birrefringência sob luz polarizada, foi diagnóstica no caso apresentado.

Ao contrário do mieloma múltiplo, na amiloidose a concentração de cadeias leves monoclonais é frequentemente muito pequena para ser detectada em electroforese proteica simples, pelo que o uso de electroforese com imunofixação pode ser necessária. No caso apresentado e mesmo com o recurso a este método, não foi possível demonstrar a presença de cadeias leves monoclonais, o que pode acontecer em cerca de 20% dos doentes.¹ A utilização de um imuno-ensaio com recurso à nefelometria (que permite quantificar as cadeias leves com uma sensibilidade 10 vezes superior à da electroforese com imunofixação³) poderia ter sido uma alternativa.

Após documentação da presença de amiloidose é necessária confirmação de doença AL. Para a adequada caracterização da amiloidose e uma vez que existem anticorpos disponíveis contra a maior parte das proteínas amiloidogénicas, os autores optaram pela utilização de técnicas de imunohistoquímica, que permitem obter o

diagnóstico definitivo em cerca de 50% dos doentes.^{1,5} Quando uma caracterização definitiva da proteína amilóide não é conseguida por imuno-histoquímica, estudos genéticos específicos por PCR, sequenciação directa das fibrilas proteicas ou análise por espectroscopia de massa, podem determinar o tipo de fibrila amilóide e estão disponíveis em centros especializados.^{1,7}

Mesmo quando uma cadeia leve monoclonal é identificada no soro ou urina e a sua deposição sob a forma de amilóide confirmada por imuno-histoquímica, é mandatória a realização de uma biopsia de medula óssea para avaliar a carga plasmocitária e excluir mieloma múltiplo ou outras patologias menos comuns associadas à amiloidose AL como a macroglobulinemia de Waldenström. A coexistência de depósitos de amilóide AL é identificada, na admissão ou em qualquer altura do curso da doença, em aproximadamente 10-15% dos doentes com mieloma.^{1,3}

Após a obtenção do diagnóstico, a avaliação da extensão do depósito de amilóide é desejável e importante para estabelecer o prognóstico, delinear estratégias terapêuticas e monitorizar a resposta às mesmas.³

No caso apresentado, o diagnóstico foi inicialmente estabelecido na sequência de biopsia brônquica para investigar um quadro de adenopatias múltiplas e nódulos pulmonares difusos. É necessária cautela ao diagnosticar amiloidose AL pulmonar, uma vez que a amiloidose pulmonar e traqueobrônquica são ambas manifestações de amiloidose localizada. A crescer a isto, a amiloidose sistémica com envolvimento pulmonar apresenta-se geralmente como um padrão intersticial difuso, associado ou não a derrame pleural, o que não se verificava no caso descrito.⁸ Como tal, o diagnóstico exigia uma biopsia ou evidência de depósito amilóide em outro órgão.⁷ Atendendo à facilidade de acesso e à necessidade de executar uma biopsia ganglionar, procedeu-se à exérese de uma adenopatia inguinal e concomitantemente à biopsia de tecido celular subcutâneo, confirmando-se a presença de amilóide nestes tecidos e permitindo o diagnóstico de amiloidose sistémica.

O diagnóstico de atingimento do tracto gastrointestinal é clínico e frequentemente difícil de diferenciar de sintomas autonómicos, podendo os doentes apresentar diarreia, náuseas, saciedade precoce e perda ponderal.¹ A documentação do envolvimento intestinal pode ser obtida por colonoscopia e biopsia, sendo que em quase cerca de 80% dos doentes apenas se observa depósito vascular de amilóide.⁷ No caso apresentado o diagnóstico foi confirmado numa peça cirúrgica, com

demonstração de envolvimento vascular e intestinal intersticial, que pode ter sido responsável pelo quadro de diarreia e emagrecimento, pelas alterações presentes nos estudos endoscópicos do tubo digestivo e pelo episódio de isquemia intestinal.

Para além destes órgãos é sempre necessário avaliar o envolvimento renal, cardíaco, hepático e do sistema nervoso (neuropatia periférica e autonómica).

Após o diagnóstico e avaliação da extensão do depósito de amiloide é importante o estabelecimento de um plano terapêutico. Actualmente o tratamento da amiloidose foca-se na redução da formação de amiloide através da supressão da produção da respectiva fibrila precursora. Assim sendo, na amiloidose AL sistémica, o tratamento compreende, para além de terapêutica de suporte, a utilização de quimioterapia direccionada à discrasia de células B subjacente, com o objectivo de reduzir a produção de cadeias leves amiloidogénicas.

As estratégias terapêuticas são múltiplas e devem ser adequadas ao grau de atingimento e estado geral dos doentes em causa. Estas podem passar pelo uso de melfalan em altas doses combinado com transplante autólogo de células estaminais, uma terapêutica que demonstrou ter sobrevida, resposta hematológica e melhoria funcional do atingimento de órgãos superior ao reportado por qualquer dos outros esquemas terapêuticos. O principal obstáculo a esta estratégia é a limitada elegibilidade dos doentes atendendo à elevada morbidade e mortalidade associadas.^{2,9}

Uma alternativa que tem recebido considerável atenção nos últimos tempos é o uso de terapêutica com melfalan oral com dexametasona em altas doses (*Mel-dex*). Os primeiros resultados reportam uma rápida erradicação da produção de cadeias leves monoclonais.^{9,10}

Há recomendações¹ que advogam a utilização de outras terapêuticas, nomeadamente regimes de combinação como VAD (vincristina, doxirubicina e dexametasona), doses intermédias de melfalan e dexametasona. Contudo, os dados acumulados desde a sua publicação têm favorecido o uso de esquemas com melfalan e dexametasona.^{9,10,11}

O uso de melfalan oral em combinação com prednisolona pode ser uma opção em doentes sem condições para terapêuticas mais agressivas.¹ Este esquema mostrou prolongar a sobrevida de 8,5 para 18 meses quando comparado com os doentes tratados apenas com colchicina;¹² apesar da sua boa tolerabilidade, apenas é eficaz em 25% dos doentes e pode demorar

meses até ser evidente uma resposta clínica e clonal, pelo que os doentes com doença rapidamente progressiva podem não sobreviver tempo suficiente para existirem benefícios.¹¹

A opção relativamente à instituição de terapêutica com melfalan e prednisolona foi tomada tendo em conta a idade e o estado funcional do doente na altura do diagnóstico e baseou-se num princípio que distingue as atitudes terapêuticas na amiloidose AL daquelas do mieloma múltiplo: ao passo que no mieloma a ênfase é colocada na durabilidade da resposta clonal, que está associada a uma remissão completa da doença, na amiloidose AL uma resposta clonal parcial pode parar a deposição de amiloide e até conduzir à sua regressão em determinados doentes. Tentativas de conseguir resposta clonal completa pode causar toxicidade grave e mesmo a morte, principalmente em doentes que não têm condições para serem submetidos a terapêuticas mais agressivas. O risco do uso de melfalan e prednisolona é ocorrer uma progressão da doença de tal forma rápida que o doente morra devido à deposição progressiva de amiloide antes que haja uma resposta à terapêutica. ■

Bibliografia

- Guidelines Working Group of the UK Myeloma Forum, British Committee for Standards in Haematology, British Society for Haematology. Guidelines on the diagnosis and management of AL amyloidosis. *Br J Haematol* 2004; 125(6):681-700.
- Skinner M, Sanchowala V, Seldin DC et al. High-dose Melphalan and autologous stem-cell transplantation in patients with AL amyloidosis: An 8-year study. *Ann Intern Med* 2004; 140:85-93.
- Sanchowala V, Light-Chain (AL) Amyloidosis. Diagnosis and Treatment. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1:1331-1341.
- Obici L, Perfetti V, Palladini G, Moratti R, Merlini G. Clinical aspects of systemic amyloid diseases. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1753(1):11-22.
- Sanchowala V, Wrigth DG, Seldin DC et al. An overview of the use of high-dose melphalan with autologous stem cell transplantation for the treatment of AL amyloidosis. *Bone Marrow Transplant* 2001; 28:637-642.
- Bellotti V, Magione P, Merlini G: Review. immunoglobulin Light Chain Amyloidosis – The Archetype of Structural and Pathogenic Variability. *J Struct Biol* 2000; 130: 280-289.
- Gertz MA, Comenzo R, Falk RH et al. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis. *Am J Hematol* 2005; 79(4):319-328.
- Utz JP, Swensen SJ, Gertz MA. Pulmonary amyloidosis. The Mayo Clinic experience from 1980 to 1993. *Ann Intern Med* 1996;124(4):407-413.
- Wechalekar AD, Hawkins PN, Gillmore JD. Perspectives in treatment of AL amyloidosis. *Br J Haematol* 2007; 140, 365-377.
- Dember L. Modern treatment of Amyloidosis: Unresolved questions. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:469-472.
- Van Gameren I, Lokhorst H, Hazenberg B, Vallenga E. Therapeutic options in systemic AL amyloidosis. *Neth J Med* 2004; 62(4): 106-113.
- Kyle RA, Gertz MA, Greipp PR et al. A trial of three regimens for primary amyloidosis: colchicine alone, melphalan and prednisone, and melphalan, prednisone, and colchicine. *N Engl J Med* 1997; 336(17):1202-1207.