

Doença de deposição de cadeias leves com atingimento hepático predominante: a propósito de um caso clínico

Light chain deposition disease with predominant hepatic involvement – a clinical case report

Susana Costa^{*}, Patrícia Dias^{**}, Elsa Gaspar^{***}, Maria Augusta Cipriano^{****}, Francisco Parente[§], Alberto Lourenço[§], Borges Alexandrino^{§§}, JJ Alves de Moura^{§§§}

Resumo

A doença de depósitos de cadeias leves (DDCL) é uma das mais raras discrasias de células plasmocitárias monoclonais. Caracteriza-se pela infiltração multissistémica por cadeias leves, sendo o atingimento renal quase universal. O envolvimento hepático de forma isolada é raro, sendo este órgão geralmente afectado em doentes que também apresentam doença renal, a qual normalmente domina o quadro clínico.

Os autores apresentam um caso clínico de DDCL com envolvimento hepático predominante.

Palavras chave: Doença de depósitos de cadeias leves.

Abstract

Light chain deposition disease (LCDD) is one of the least common of the monoclonal plasma cell dyscrasias. It is characterized by multi-systemic infiltrative light chains, with the kidney being almost always involved. Isolated liver involvement is rare and this organ is usually affected in patients who also have renal disease, dysfunction of which is the commonest clinical presentation. The authors report a patient who presented LCDD with predominantly hepatic involvement.

Key words: Light chain deposition disease.

Introdução

A DDCL, também denominada doença de Randall, foi descrita pela primeira vez em 1976 por Randall et al. Esta é uma patologia rara, sendo a menos frequente das discrasias plasmocitárias monoclonais (nomeadamente amiloidose AL, doença de depósitos de cadeias leves e pesadas - DDCLP e doença de depósitos de cadeias pesadas - DDPCP), mas a sua real incidência é desconhecida.¹⁻⁶

O órgão mais frequentemente envolvido é o rim, em aproximadamente 94% dos casos,^{1,2,3,7} sendo, regra geral, o responsável pelas manifestações iniciais da

doença.^{2,5} Dois outros locais habitualmente envolvidos são o coração e o fígado.^{2,6,8} No entanto, o atingimento hepático dominante e a sua apresentação como manifestação inicial da doença são raros,^{3,7} podendo traduzir-se em insuficiência hepática, ascite, colestase, hepatomegalia e hipertensão portal.^{2,7}

Apresenta-se um caso de DDCL com atingimento hepático predominante.

Caso clínico

Homem de 81 anos, caucasiano, natural e residente em Arganil, previamente seguido na consulta externa de Medicina II dos Hospitais da Universidade de Coimbra, internado nesse serviço em Janeiro de 2003 por apresentar um quadro clínico com 4 meses de evolução, caracterizado por astenia, anorexia, emagrecimento ($\pm 8\%$ do peso corporal), pirose, enfartamento pós-prandial e dor tipo moedouro no hipocôndrio direito e epigastro.

Dos antecedentes pessoais realçam-se gamapatia monoclonal de significado indeterminado (diagnosticada em 1995), fibrilhação auricular crónica, hipertrofia benigna da próstata e nefrolitíase. Estava medicado com Tansulosin (Omnic[®]) e tinha ingestão

^{*} Interna do Internato Complementar de Cardiologia – Estágio de Medicina Interna

^{**} Interna do Internato Complementar de Medicina Interna

^{***} Assistente Graduada de Anatomia Patológica,

[§] Assistente Hospitalar Graduado de Medicina Interna

^{§§} Chefe de Serviço de Medicina Interna

^{§§§} Director de Serviço e Professor da Faculdade de Medicina

Serviço de Medicina II dos Hospitais da Universidade de Coimbra

Recebido para publicação a 16.09.03

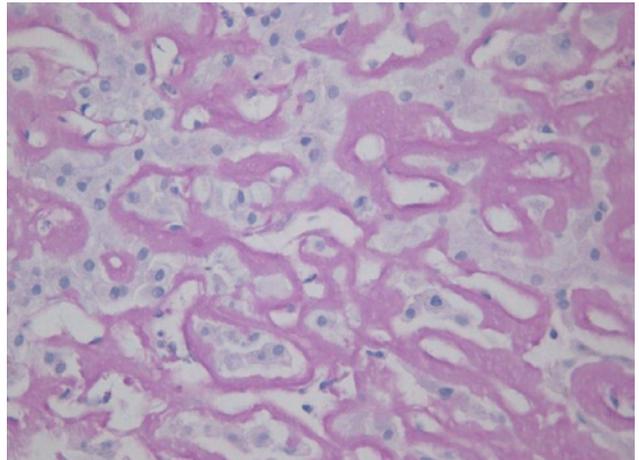
Aceite para publicação a 20.04.06

de 48g de álcool por dia. Como antecedentes familiares de realçar, uma filha falecida aos 47 anos por neoplasia gástrica.

O exame físico mostrou a presença de um doente consciente, orientado e colaborante, com índice de massa corporal de 23,1 kg/m² (peso de 64,5 kg e 1,67m de altura), apirético, normotenso (110/70 mmHg), com icterícia cutâneo-mucosa e telangiectasias malares. Na região cervical apresentava duas adenomegalias submandibulares superficiais, regulares, de consistência duro-elástica, móveis, indolores e com 1cm de diâmetro. O exame torácico revelou uma auscultação cardíaca arritmica, sem sopros, com frequência de 100/minuto e uma auscultação pulmonar normal. O abdómen apresentava-se globoso, sem circulação colateral, com hepatomegalia dura, regular, dolorosa e palpável 10 cm abaixo do rebordo costal na linha medioclavicular; ruídos hidroaéreos normais. Os membros não mostravam alterações significativas e o exame neurológico foi normal.

Dos exames laboratoriais efectuados inicialmente, destaca-se elevação dos enzimas hepáticos com predomínio colestático — gama glutamil transpeptidase 620 U/L, fosfatase alcalina 793 U/L, bilirrubina total 2,8mg/dl com bilirrubina directa 1,5 mg/dl, aspartato aminotransferase 101 U/L, alanina aminotransferase 46 U/L. Os restantes exames estavam dentro dos parâmetros normais, nomeadamente hemoglobina 12.3 g/dl, volume globular médio 98,7 fl, leucócitos 6,7 G/L, plaquetas 186 G/L e protrombinemia 98%, função renal (creatinina 1,1mg/dl e azoto ureico 15 mg/dl), velocidade de sedimentação (60 mm à 1^a hora), proteína C reactiva (0,6mg/dl) e urina tipo II. O ferro sérico (89 µg/ml), a capacidade total de fixação do ferro (275 µg/ml) e a saturação da transferrina (32,4%) estavam dentro dos parâmetros normais mas a ferritina sérica revelou-se aumentada 812 ng/ml. O ácido fólico sérico era normal (3,6 ng/ml) e a vitamina B12 (1842 pg/ml) encontrava-se aumentada. As serologias para HBV, HCV, HIV, CMV, EBV e Coxiella foram negativas, bem como os anticorpos antinucleares. A ceruloplasmina e alfa 1 antitripsina séricas eram normais. A radiografia do tórax apresentava um aumento do índice cardio-torácico e oclusão bilateral dos seios costofrénicos e o electrocardiograma mostrou um padrão de fibrilhação auricular.

A ecografia abdominal revelou uma hepatomegalia homogénea, à custa do lobo esquerdo, com contornos regulares e sem expressão nodular (o restante exame abdominal, nomeadamente rins, baço e pâncreas,



Figado (coloração PAS-D 400x)

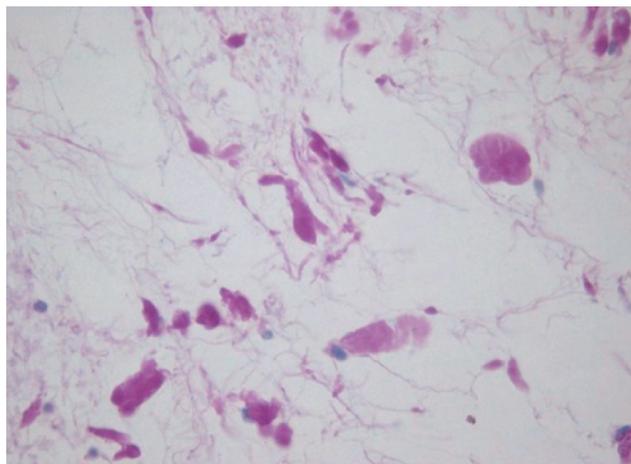
FIG. 1

não mostrou alterações) e a endoscopia digestiva alta apresentou varizes esofágicas incipientes no terço distal associadas a gastropatia de hipertensão portal moderada no fundo e corpo.

Foi então efectuada biopsia hepática, cujo estudo anatomo-patológico revelou “grande alteração da arquitectura devido à deposição perissinusoidal, no espaço de Disse, de um material eosinofílico, amorfo e acelular positivo para os corantes do colagénio e para o PAS-D e negativo para o Vermelho do Congo, com amilóide P negativa, sendo compatível com DDCL” (Fig. 1).

Os exames realizados no mesmo internamento, para estudo da gamapatia, revelaram um pico monoclonal na fracção gama (0,91g/dl) do proteinograma electroforético, sendo detectada na imunolectroforese sérica uma IgG kapa monoclonal (IgG 17g/L, cadeias leves kapa 14,3g/L, relação kapa/lambda 4,36). Foi também detectada uma pequena quantidade de cadeias pesadas gama e leves kapa monoclonais na imunolectroforese urinária, sendo o doseamento da β2 microglobulina sérica de 4,22 mg/L (para um valor normal inferior a 2,1). O mielograma apresentava apenas alterações maturativas nas séries mielóide e eritróide, com 4% de plasmócitos, e a radiografia do esqueleto não sugeria a presença de lesões osteolíticas.

Efectuaram-se ainda outros exames tendo por objectivo completar o diagnóstico diferencial com outras discrasias plasmocitárias e avaliar o envolvimento de outros órgãos. Destes, destacam-se: biopsia osteo-medular, cujo resultado revelou uma medula normocelular para a idade, sem infiltração por células



Gordura abdominal (coloração PAS-D 400x)

FIG. 2

estranhas; biopsia de gordura abdominal, com depósitos hialinos, amorfos, PAS positivo, com congofilia discreta mas sem fazer birrefringência sob luz polarizada, diástase resistentes, compatível com DDCL (Fig. 2); quantificação de proteínas na urina das 24 horas dentro da normalidade (122 mg/dl); ecocardiograma, com alargamento auricular moderado/severo, fibrose valvular aórtica com estenose discreta e sem gradiente, fibrose valvular mitral com regurgitação moderada, regurgitação tricúspide moderada/severa, sem espessamento do septo interventricular; electromiograma, com compressão sensitivomotora avançada do nervo mediano ao nível do canal cárpico, não apresentando sinais de polineuropatia.

O doente iniciou tratamento em Março de 2003, sendo o esquema terapêutico adoptado o de uma associação de melfalan 0.25 mg/kg/dia (16mg), per os, durante 4 dias, cada 6/6 semanas com dexametasona 0.6 mg/kg/dia (40 mg), per os, durante 4 dias, cada 4/4 semanas. Foi ainda administrado alopurinol 300 mg/dia per os.

Uma semana após terminar o primeiro ciclo de quimioterapia houve um agravamento do quadro clínico, com astenia, anorexia, icterícia, diarreia, dor e distensão abdominais, febre e insuficiência respiratória parcial grave. Analiticamente, o doente apresentava leucocitose (21G/L), trombocitopenia (109G/L), hipoprotrombinemia (36%), aumento da proteína C reactiva (10.9 mg/dl), hipoalbuminemia (2g/L), insuficiência renal (azoto ureico sérico 56 mg/dl, creatinina 3.2 mg/dl), aumento dos enzimas hepáticos (gama glutamil transpeptidase 259 U/L,

fosfatase alcalina 620U/L, desidrogenase láctica 1013 U/L) e bilirrubina total 11.7 mg/dl com bilirrubina directa 6.9mg/dl; as hemoculturas e coprocultura foram negativas. Apesar do tratamento antibiótico instituído (Imipenem 500mg iv 3id), o doente faleceu após 3 dias. Não foi efectuada autópsia.

Discussão

O interesse do caso descrito está na raridade da patologia e na sua apresentação clínica atípica, ou seja, predominantemente hepática.

A DCCL é uma patologia rara, sendo a menos frequente das discrasias plasmocitárias monoclonais. Trata-se de uma doença multissistémica caracterizada pela deposição em vários órgãos, normalmente ao nível da sua membrana basal, de cadeias leves de imunoglobulinas, sem formação de estrutura beta-pregueada. Os depósitos são geralmente punctiformes ou granulares, electrodensos, exibem imunofluorescência com anti-soros anti cadeias leves, contínuos, homogéneos, amorfos, acelulares, ligeiramente eosinofílicos, não congofílicos, resistentes à digestão pela diastase, PAS positivos e não contêm componente P (ao contrário da amiloidose).¹⁻⁷

Estes depósitos permitem distinguir a DDCL de outras patologias, nomeadamente do mieloma múltiplo (MM) (cilindros amorfos), da amiloidose AL (fibrilhas), da síndrome de Fanconi do adulto (cristais), da DDCLP (grânulos ou cristais) e da crioglobulinemia tipo I (cristais).^{2,7}

Nem todas as cadeias leves são patogénicas, o que explica a ausência de relação entre a quantidade de proteínas de Bence-Jones excretadas diariamente e o surgimento de doença.^{2,7}

A maioria (85%) das cadeias leves são do tipo K (ao contrário da amiloidose em que há predomínio das λ , principalmente $\lambda 6$), principalmente K1 e K4 que estão mais relacionadas com depósitos punctiformes. A relação entre as cadeias K e λ na urina é de 2:1, ocorrendo o inverso a nível sérico.^{2,6,9} Os depósitos podem derivar quer de cadeias leves intactas quer de fragmentos.

Segundo alguns autores, a DDCL e a amiloidose são duas manifestações de uma mesma doença a que chamam doença da região variável, estando as suas características diferenciais dependentes, sobretudo, de factores locais, mas também da estrutura primária dos polipeptídeos das imunoglobulinas.^{1,4,8} na DDCL os depósitos são granulares, não congofílicos e predominam nos espaços perissinusoidais; na amiloidose

os depósitos são fibrilares, congofílicos e localizados aos espaços porta.

Esta doença predomina no sexo feminino e na faixa etária dos 30 aos 50 anos⁽²⁾, ao contrário do que aconteceu no caso descrito.

Dois terços dos doentes com DDCL têm MM ou outra síndrome linfoproliferativa (linfoma, leucemia linfóide crónica, macroglobulinemia), sendo os restantes casos idiopáticos.^{3,5,10} Por sua vez, 5% dos doentes com MM têm DDCL.^{3,5,11} No nosso doente não foi identificada qualquer associação com as entidades referidas.

O órgão mais frequentemente envolvido é o rim, em aproximadamente 94% dos casos,^{1,2,3,7} englobando alterações ao nível de três estruturas: glomérulos, onde a lesão típica se assemelha à glomerosclerose nodular e leva à síndrome nefrótica; túbulos, geralmente ansa de Henle e túbulos distais, onde podem ocorrer alterações semelhantes à necrose tubular aguda, com perda da capacidade de acidificação e concentração, ou à nefrite intersticial aguda; vascular com vasculopatia proliferativa que conduz à hipoperfusão e à insuficiência renal.² O rim é, regra geral, o responsável pelas manifestações iniciais da doença (proteinúria, hematuria, síndrome nefrótica – 30%, insuficiência renal aguda (IRA)/ crónica (IRC) – 70%, hipertensão arterial – 80%).^{2,5}

Dois outros locais habitualmente envolvidos são o coração (ao nível do sarcolema) em 79% dos casos e o fígado (com predomínio de depósitos sinusoidais) em 77%.^{2,7,8} As manifestações cardíacas incluem insuficiência cardíaca congestiva, miocardiopatia restritiva, cardiomegalia, enfarte agudo do miocárdio e arritmias.^{2,7,12} O atingimento hepático pode traduzir-se em insuficiência hepática, ascite, colestase, hepatomegalia e hipertensão portal;^{2,7} geralmente ocorre em doentes com doença renal e raramente domina o quadro clínico.^{3,5,7}

Como já anteriormente foi referido, esta é uma patologia multi-sistémica podendo afectar vários outros órgãos, incluindo tracto gastrintestinal em 33%, sistema nervoso em 22% (polineuropatia), pulmões (insuficiência respiratória, nódulos pulmonares), pele (junção dermoepidérmica), vasos (artérias cerebrais e plexos coróides), baço, pâncreas, medula óssea, músculo-esquelético, tiróide, suprarrenais, gânglios, mama e hipófise.^{1,2,3,7}

No presente caso, o quadro clínico foi dominado pelo atingimento hepático com hepatomegalia, icterícia colestática e sinais de hipertensão portal que

motivaram a realização do estudo. Segundo Michopoulos,³ apenas três casos de DDCL com envolvimento hepático sem claro quadro de atingimento renal tinham sido descritos até 2002, sendo ainda mais rara a observação de icterícia colestática severa, sem insuficiência renal, levando rapidamente à morte.

Outro aspecto interessante deste caso é o nível sérico elevado de vitamina B12, ao contrário do que se observa habitualmente no mieloma,¹³ provavelmente relacionado com a doença hepática.¹⁴

A suspeita diagnóstica é levantada pela clínica, já referida, reforçada pelas imunoelectroforeses sérica e urinária que permitem detectar uma proteína monoclonal.^{2,6}

Como já referido, o nosso doente tinha antecedentes de gamapatia monoclonal de significado indeterminado (GMSI), motivo pelo qual se encontrava a ser acompanhado na consulta. As GMSI são frequentes no idoso, ocorrendo em aproximadamente 1% da população com mais de 50 anos e em 3% daqueles com mais de 70 anos.¹⁵ Uma característica importante das GMSI é a estabilidade do componente monoclonal. No entanto, constata-se a evolução para um processo maligno em 20 a 30% dos casos, surgindo em média entre os 6 e os 10 anos de seguimento.¹⁵ No estudo de Kyle, envolvendo o seguimento de 241 doentes durante 35 anos, 24% dos casos evoluíram para hematopatias malignas, representando o mieloma, a amiloidose e a macroglobulinemia 92% dos casos.¹⁶ O caso descrito é um exemplo desta evolução, a qual justifica o seguimento destes doentes indefinidamente.¹⁶

Para o diagnóstico são obrigatórios os estudos histológicos com microscopia óptica (depósitos eosinofílicos, amorfos, acelulares, homogéneos, não congofílicos, PAS-D positivos), microscopia electrónica (depósitos granulares e electrodensos) e imunohistoquímica (imunofluorescência com antissoros para cadeias leves).^{2,6} A biopsia renal é, por alguns, considerada essencial, uma vez que o rim está virtualmente envolvido em todos os casos.² No nosso caso esta não foi efectuada já que a biopsia hepática, realizada na sequência da clínica apresentada, permitiu estabelecer o diagnóstico. Para além do mais, não havia evidência clínico-laboratorial de envolvimento renal.

Tal como o rim, devem ser biopsados todos os órgãos com suspeita de envolvimento e também o recto/gordura abdominal (para exclusão de amiloidose) e o osso/medula óssea (para excluir MM, no qual a percentagem de plasmócitos é quase sempre superior a 20%, ao contrário da DDCL, em que esta,

geralmente, é inferior a 5%).^{2,6} A realização destes exames permitiu, no nosso caso, a exclusão de amiloidose e MM.

Os principais objectivos terapêuticos são, em primeiro lugar, suprimir a proliferação do clone plasmocitário anormal e reduzir o suprimento de cadeias leves patológicas e, em segundo lugar, remover os depósitos tecidulares, atrasando ou interrompendo a progressão da doença.⁵

Os tratamentos preconizados até agora têm sido baseados nos usados para o MM.⁵ O tratamento intermitente com melfalan-prednisona (MP) pode estabilizar ou melhorar a função renal com baixo risco de toxicidade medicamentosa em doentes com creatinina inferior a 4 mg/dl; se este valor for superior a 4 mg/dl a maioria irá progredir para doença renal terminal, apesar do tratamento.^{2,5,6,7} O esquema vincristina-doxorubicina-dexametasona (VAD) permite uma resposta clínica numa proporção significativa de doentes, num período mais curto, podendo mesmo prolongar a sobrevida.^{2,5,6} Foi também descrito o uso de dexametasona em altas doses.² Outros fármacos alquilantes que poderão estar indicados são a 4'-iodo-4'-desoxidoxorubicina, a azatioprina e o clorambucil.⁶ Uma supressão mais completa e duradoura da síntese de imunoglobulinas monoclonais pode ser conseguida com a associação de quimioterapia em altas doses com transplante de stem cells hematopoiéticas autólogo ou alogénico, o que, em alguns casos, resultou na melhoria das manifestações renais, hepáticas e cardíacas em mais de 50% dos doentes.^{2,5} A intervenção a nível das consequências do envolvimento de órgãos alvo inclui, entre outros, o recurso à plasmáfereze, hemodiálise e transplantes renal/hepático.^{2,5}

Actualmente estão em estudo terapias genéticas ou imunes. Um dos hipotéticos alvos poderia ser o TGF- β que, como é sabido, tem um papel importante na mediação da glomerulosclerose da DDCL.²

No nosso doente optou-se pelo tratamento com o esquema clássico, já que a idade avançada excluía a possibilidade de inclusão para transplante medular e quimioterapia mais agressiva.

A história natural da doença ou evolução desta após tratamento é difícil de avaliar, dada a raridade desta patologia.⁶ O prognóstico global é mau, com sobrevidas médias de 34 meses. Este período diminui para 14 meses na doença hepática, 6 meses no caso de existir envolvimento cardíaco importante e 5 meses em doentes com icterícia colestática.⁵ Os factores que influenciam negativamente a sobrevida

são o envolvimento extrarrenal, a presença de MM e a IRA na altura da apresentação.⁵ As principais causas de morte estão relacionadas com a falência dos órgãos vitais envolvidos, sendo, como facilmente se depreende, a insuficiência renal a mais importante.³ Para além dessa, há outras causas, como caquexia, hemorragia, miocardiopatia hipocinética e infecção.⁵ O nosso doente faleceu por provável intercorrência infecciosa, num quadro de péssimo prognóstico, pois a sobrevida nos casos com icterícia colestática está reduzida a 5 meses.⁵

Com a apresentação e discussão deste caso pretendemos divulgar uma patologia rara e, nesta situação concreta, com características pouco comuns e, a este propósito, tecer algumas considerações sobre a DDCL. ■

Bibliografia

1. Gavino F, Van Eyken P, De Vos R, Fevery J, Van Damme B, De Groote J, Desmet V. Light chain deposition disease of the liver associated with AL-type amyloidosis and severe cholestasis. *J Hepatology* 1991; 12: 75-82.
2. Solomon A, Weiss D, Herrera G. Light-chain deposition disease. In: Mehta J, Singhal S - Myeloma. London: Martin Dunitz 2002 : 507-518.
3. Michopoulos S, Petraki K, Petraki C, Dimopoulos M. Light chain deposition disease of the liver without renal involvement in a patient with multiple myeloma related to liver failure and rapid fatal outcome. *Dig Dis Sci* 2002; 47 (4) : 730-734.
4. Hofmann-Guilaine C, Nochy D, Jacquot C, Tricottet V, Bariety J, Camilleri J. Association light chain deposition disease (LCDD) and amyloidosis, One Case. *Path Res Pract* 1985; 180: 214-216.
5. Pozzi C, Locatelli F. Kidney and liver involvement in light chain disorders. *Semin Nephrol* 2002; 22(4): 319-330.
6. Juturi J, Hussein M. Light-chain deposition disease. *eMedicine (advertisement)*, last updated : 12-08-2002.
7. Gallo G, Picken M, Buxbaum J, Frangione B. The spectrum of monoclonal immunoglobulin deposition disease associated with immunocytic dyscrasias. *Semin Hematol* 1989; 26(3): 234-245.
8. Buxbaum J. Abnormal immunoglobulin synthesis in monoclonal immunoglobulin light chain and light and heavy chain deposition disease. *Amyloid: J. Protein Folding Disord* 2001; 8: 84-93.
9. Decourt C, Touchard G, Preud'homme J, Vidal R, Beaufils H, Diemert M, Cogné M. Complete primary sequences of two λ immunoglobulin light chains in myelomas with nonamyloid (Randall-type) light chain deposition disease. *Am J Pathol* 1998; 153 (1): 313-318.
10. Hall C, Peat D. Light chain deposit disease: a frequent cause of diagnostic difficulty. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1939-1941.
11. Lambotte O, Durrbach A, Ammor M, Paradis V, Djeflal R, Machover D, Charpentier B. Association of a POEMS syndrome and light chain deposit disease: first case report. *Clin Nephrol* 2001; 55 (6): 482-486.
12. Nakamura M, Satoh M, Kowada S, Satoh H, Tashiro A, Sato F, Masuda T, Hiramori K. Reversible Restrictive Cardiomyopathy Due to Light-Chain Deposition Disease. *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 193-196.
13. Hansen OP, Drivsholm A, Hippe E, Quadros E, Linnell JC. Interrelationships between vitamin B12 and folic acid in myelomatosis: cobalamin coenzyme and tetrahydrofolic acid function. *Scand J Haematol* 1978; 20(4): 360-70.
14. Ermens A, Vlasveld L, van Marion-Kievit J, Lensen C, Lindemans J. The significance of an elevated cobalamin concentration in the blood. *Ned Tijdschr Geneeskde* 2002; 146(10):459-464.
15. Brigden M. The search for meaning in monoclonal protein – Is it multiple myeloma or monoclonal gammopathy of undetermined significance ?. *Postgrad Med* 1999; 106(2): 135-142.
16. Kyle R. "Benign" monoclonal gammopathy – after 20 to 35 years of follow-up. *Mayo Clin Proc* 1993; 68(1): 26-36.