

Doença de cadeias leves

Light chain disease

João Carlos Alexandre, Miguel R. S. Jorge Silva**, Edite R. da Costa**, Maria do Céu Coelho***, Chantal Albuquerque***, Maria Augusta Cipriano****, Pedro Henriques******

Resumo

Os autores descrevem um caso de deposição de cadeias leves, cuja manifestação foi a de hepatomegalia, acompanhada posteriormente de ascite e icterícia, sem evidência inicial de envolvimento renal.

A deposição de cadeias leves kappa é frequente a nível renal e, raramente pode ocorrer noutros órgãos como primeira manifestação desta discrasia de células plasmocitárias.

Palavras chave: ascite, icterícia, hepatomegalia, doença de cadeias leves, discrasia de células plasmocitárias.

Abstract

The authors describe an unusual case of light chain deposition disease in which the clinical presentation was hepatomegaly, ascites and jaundice, without biochemical evidence of renal involvement.

Light chain disease of the kidney, kappa class, is frequent, and deposition of light chains rarely occur in other organs as the first manifestation of this plasma cell dyscrasia.

Key words: ascites, jaundice, hepatomegaly, light chain disease, plasma cell dyscrasia

Introdução

As discrasias de células plasmocitárias podem produzir um excesso de imunoglobulinas ou dos seus fragmentos: cadeias pesadas de imunoglobulinas ou cadeias leves de imunoglobulinas. Cerca de 25% destas discrasias segregam cadeias leves kappa ou lambda, que podem levar à formação de substância amilóide^{1,2,3}. O excesso de cadeias

leves pode levar também a depósitos não amiloidóticos no rim, mas também em outros órgãos^{3,4}.

As doenças mais frequentes são as que correspondem ao depósito tissular de cadeias leves de imunoglobulinas relacionadas com a amiloidose (AL), sendo mais raras as deposições de cadeias leves de substância não amilóide⁵.

Esta substância é PAS positiva e tem características tinctoriais e ultra-estruturais diferentes da substância amilóide, tendo estrutura não fibrillar³.

Caso clínico

Doente do sexo masculino, com 65 anos de idade, de raça caucasiana e trabalhador da construção civil.

Admitido pelo Serviço de Urgência em 26-12-1998, por icterícia, hepatomegalia e perda de 10 quilogramas de peso. Este quadro clínico foi precedido, desde Maio de 1998, de enfartamento pós-prandial, astenia, anorexia e, desde Dezembro de 1998 aumento progressivo do volume abdominal e tom subictérico da pele e mucosas.

À observação o doente estava consciente e orientado temporo-espacialmente, apirético, T.A 110-60 mmHg, pulso 160 pulsações/minuto, arritmico, auscultação pulmonar sem alterações e auscultação cardíaca com taquiarritmia. O abdómen distendido, doloroso à palpação na região epigástrica e com hepatomegalia dura e regular, com 12 cm abaixo do rebordo costal direito, e com presença de onda ascítica positiva. Apresentava ainda edemas ligeiros dos membros inferiores.

Dos exames laboratoriais efectuados no Serviço de Urgência destacava-se uma hemoglobina de 14,1 g/dl, uma protrombinémia de 78%, uma A.S.T. de 103, uma A.L.T. de 43, uma bilirrubina total de 3,7mg/dl, sendo a directa de 2,90 mg/dl, uma ureia de 35 mg/dl uma creatinina de 0,8mg/dl.

O E.C.G. apresentava uma fibrilhação auricular, com resposta ventricular de \pm 160 bpm, pelo que foi decidido fazer perfusão endovenosa com amiodarona, tendo a resposta sido boa, diminuindo a frequência para 68 bpm, mantendo-se a arritmia.

A radiografia do tórax não mostrava alterações.

Durante os primeiros dias de internamento o doente manteve as mesmas queixas, tendo efectuado paracentese de líquido ascítico, que se revelou ser um transudato, efectuou ecografia abdominal superior que revelou: "moderada quantidade de líquido peritoneal e fígado com hipertrofia do lobo esquerdo com estrutura homogénea e sem dilatações biliares". A endoscopia digestiva alta revelou: "esboços de varizes na porção terminal, com abundante quantidade de bÍlis no lúmen gástrico". A T.A.C. abdominal revelou: "moderada quantidade de líquido peritoneal, hepatomegalia à custa do lobo esquerdo e do de Spigel com estrutura hipodensa".

Oito dias após o internamento verificou-se um ligeiro agravamento da função renal, com uma ureia de 53 e creatinina de 1,2 mg/dl e agravamento das provas hepáticas,

*Assistente Graduado de Medicina Interna¹

**Internos do Internato Geral¹

***Internos do Internato Complementar de Medicina Interna¹

****Assistente Graduada de Anatomia Patológica²

*****Chefe de Serviço e Director do Serviço de Medicina I¹

1 - Hospital de São Teotónio, Viseu

2 - Hospitais da Universidade de Coimbra

Recebido para publicação a 24.05.2000

com ALT 45, AST 110; GGT 470, fosfatase alcalina 2900, bilirrubina total 4.5, bilirrubina directa 1.8, protrombinémia a 80%. À ecografia abdominal os rins não apresentavam alterações. Apresentava, ainda, uma calcemia de 4.7 mEq/l. O proteinograma electroforético revelou os seguintes valores: proteína total 5.6 mg/dl, albumina 3.3 mg/dl, α_1 0.3 mg/dl, α_2 0.7 mg/dl, β 0.7 mg/dl e γ 0.6 mg/dl. A proteinúria era negativa.

Todos os exames entretanto efectuados para esclarecimento da situação foram negativos (Quadro 1), pelo que se decidiu fazer biopsia hepática. Esta biopsia hepática revelou deposição perissinusoidal de cadeias leves, acompanhada de distensão sinusoidal; estes depósitos não continham substância amilóide, sendo negativos para o vermelho do Congo e para o componente P, e positivos para o PAS diástase e para as cadeias *kappa* (Figura 1 e Figura 2).

Efectuou-se então biopsia rectal, para pesquisa de substância amilóide, que foi negativa; a imunoelectroforese sérica e urinária não revelaram presença de bandas monoclonais.

A pesquisa de cadeias *kappa* urinárias revelaram o valor de 10.91 mg/dl e o doseamento da β_2 - microglobulina foi de 8.46 mg/l.

Decidiu-se efectuar medulograma, que apresentava como única alteração, a presença de plasmócitos (8.6%) com morfologia atípica.

A degradação clínica do doente manteve-se e, 2 meses após o internamento, agravou-se substancialmente, apresentando entretanto os seguintes valores analíticos: ureia 93; creatinina 3.0; AST-135; ALT 55; GGT 512; fosfatase alcalina 2612; bilirrubina total 20.7; bilirrubina directa 12.08; proteinúria 44mg/dl (0.44 g/dia).

Como se tinha excluído a amiloidose e, em princípio, um possível mieloma múltiplo, após consulta de hematologista, optou-se por terapêutica com melfalan e prednisolona divididas em ciclos de 5 dias. O doente efectuou o 1º ciclo



Deposição perissinusoidal, sob a forma laminar, de uma substância hialina e acelular (PAS-diastase+, x 320)

tendo tido alguma melhoria e ficou a aguardar na residência, o 2º ciclo de terapêutica, tendo entretanto falecido.

Discussão

A doença de deposição de cadeias leves e a amiloidose de cadeias leves são processos próximos, caracterizados pelo depósito de material não organizado ou organizado (fibrillar), respectivamente, e relacionados com o depósito de cadeias leves de imunoglobulinas monoclonais⁶.

Ambas as doenças podem ocorrer em doentes com alterações imunoproliferativas⁶. Ambos os casos apresentam-se muito frequentemente com evidência clínica de nefropatia, que é sugerida pela proteinúria significativa. A combinação de albuminúria e hipogamaglobulinemia sugere também uma desordem monoclonal plasmocitária⁷. Assim, a insuficiência renal ou a síndrome nefrótica constituem a sua manifestação mais comum, mas, em alguns casos, a insuficiência cardíaca, as arritmias, o envolvimento hepático (peliose) e desordens neurológicas podem estar presentes.

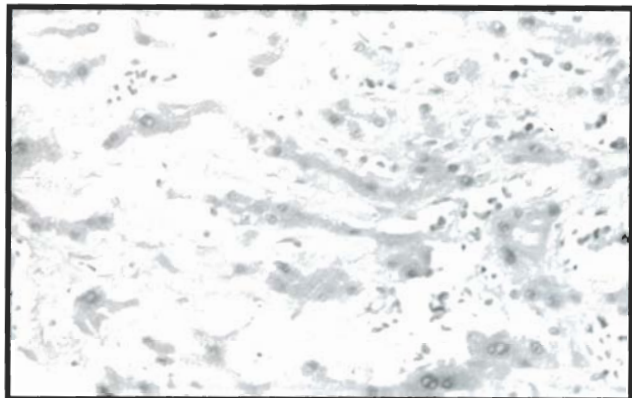
Em 90-95% dos casos há insuficiência renal na altura do diagnóstico. Nos casos com mieloma associado a hipercalemia com ou sem lesões líticas ósseas e a plasmocitose superior a 30% da medula óssea são critérios de diagnóstico de mieloma múltiplo⁷. A forma mais frequente de deposição de substância não amilóide monoclonal de imunoglobulinas é a doença de deposição de cadeias leves do tipo *kappa*⁷.

Clinicamente as doenças que resultam de deposição de imunoglobulinas monoclonais, das suas cadeias ou fragmentos, manifestam-se primariamente por disfunção orgânica, sendo os rins os órgãos mais comumente afectados, embora o coração, pulmões, fígado e nervos possam também estar envolvidos⁸.

Na doença de cadeias leves o seu depósito corresponde à precipitação de um material granular, eosinofílico, PAS

Quadro 1

Clister opaco
Trânsito do intestino delgado
Ecografia da bexiga e próstata
Urografia intravenosa
Cintigrafia osteo-articular
T.A.C. do tórax
Hormonas tiroideias
Serologia para doenças infecciosas
Ecocardiograma
Marcadores tumorais



Compressão e colapso das trabéculas hepatocitárias e distensão sinusoidal (Tricrômico de Masson, x320)

positivo, que não cora com o vermelho do Congo e o violeta de cristal^{3,5,9}.

Em cerca de 15-30% dos doentes não se detecta uma imunoglobulina monoclonal no soro ou na urina. As cadeias *kappa* são mais frequentes que as *lambda*, numa proporção de 4 para 1 nesta doença⁵.

Embora o depósito sistémico de cadeias leves *kappa* seja incomum, os patologistas devem estar atentos à sua ocorrência, uma vez que a biópsia faz o seu diagnóstico³.

Quando a doença se apresenta na ausência de mieloma a evolução depende do grau e natureza do órgão comprometido na altura do diagnóstico e da taxa de deposição da imunoglobulina responsável ou do seu fragmento⁷.

Tem havido uma falta de sucesso desconcertante no tratamento de pacientes com doenças relacionadas com depósitos monoclonais de imunoglobulinas. O prognóstico associado a estas alterações continua pobre. Independentemente da natureza dos depósitos de proteínas, o curso é tipicamente de disfunção orgânica progressiva e, finalmente, morte. Infelizmente, apesar da quimioterapia poder reduzir a produção de proteínas e provavelmente atrasar a progressão da deposição de imunoglobulinas, a insuficiência renal, cardíaca ou hepática desenvolve-se irreversivelmente na maior parte dos doentes^{7,8}.

No nosso doente o diagnóstico de doença de cadeias leves (LCDD) foi baseada na presença, no fígado, de um material amorfo, com as características das figuras 1 e 2. Este caso de LCDD é invulgar pela sua apresentação clínica^{9,10,11}, que consistiu numa hepatomegalia, sem sinais bioquímicos de envolvimento renal e com proteinúria ausente na altura do diagnóstico. A hipertensão portal surgiu no decurso da doença, com ascite e esboço de varizes esofágicas, com baixa concentração de proteínas, tendo a insuficiência renal aparecido apenas 4 semanas antes da morte do doente, assim como a proteinúria.

Bibliografia

- Glenner GG. Amyloid deposits and amyloidosis. The b-fibrilloses. N Engl J Med 1980; 302: 1283-1292,1333-1343.
- Shustik C, Bergsagel DE and Pruzanski W.: κ and λ light chain disease: Survival rates and clinical manifestations. Blood 1976; 48: 41-51.
- Linder J, Crocker BP, Vollmer RT and Shelburne J. Systemic kappa light-chain deposition: An ultrastructural and immunohistochemical study. Am J Surg Pathol 1983; 7: 85-93.
- Randall RE, Williamson WC, Mullinax F, Tung MY, and Still WJS. Manifestations of systemic light chain deposition. Am J Med 1976; 60: 293-299.
- Preud'Homme JL, Aucouturier P, Touchard G, Striker L, Khamlichi AA, Rocca A, Denoroy L, and Cogné M. Monoclonal immunoglobulin deposition disease (Randall type). Relationship with structural abnormalities of immunoglobulin chains. Kidney Int 1994; 46: 965-972.
- Aucouturier P, Khamlichi AA, Touchard G, Justrabo E, Cogné M, Chaffert B, Martin F, and Preud'Homme JL. Brief report: Heavy-chain deposition disease. N Engl J Med 1993; 329, n° 19.
- Buxbaum JN, Chuba JV, Hellman GC, Solomon A, and Gallo GR. Monoclonal immunoglobulin deposition disease: Light chain and light and heavy chain deposition diseases and their relation to light chain amyloidosis. Ann Intern Med 1990; 112: 455-464.
- Solomon A, and Weiss DT. Ominous consequences of immunoglobulin deposition. N Engl J Med 1993; 329: 1422,1423.
- Pelletier G, Fabre M, Attali P, Ldouch-Badr A, Ink O, Martin E, and Etienne JP. Light chain deposition disease presenting with hepatomegaly: na association with amyloid-like fibrils. Postgrad Med J 1988; 64: 804-808.
- Mignon F, Morel-Maroger L, Cerf M, Preud'Homme JL, & Richet G. Depots hépatiques et rénaux de chaînes légères kappa révélateurs d'une dysglobulinémie. Nephrologie 1980; 1: 167-170.
- Hoffman-Guilaine C, Nochy D, Tricottet V, Mallet L, Bariety J, & Camilleri JP. La maladie des dépôts de chaînes légères: une entité anatomoclinique. Ann Pathol 1984; 4: 105-113.