

A NEUROPATIA NA MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTRÖM

J. COIMBRA, A. P. COSTA, F. PITA, P. ROSADO, L. BIGOTTE DE ALMEIDA
Serviços de Neurologia e Hematologia. Hospital Garcia de Orta. Almada.

RESUMO

A associação de uma neuropatia periférica com uma paraproteinémia como a Macroglobulinémia de Waldenström é frequente e não fortuita. Os autores descrevem uma neuropatia predominantemente sensitiva, de evolução crónica, que constituiu a manifestação inicial de uma Macroglobulinémia de Waldenström num homem de 69 anos. A biópsia do nervo safeno externo revelou um processo misto, de desmielinização primária e de degenerescência axonal. Confirmou-se por imunocitoquímica o depósito de Imunoglobulina M nas bainhas de mielina e no perinervo, não havendo infiltração de células inflamatórias sanguíneas nem de substância amilóide. A distribuição da perda axonal em áreas centrais dos fascículos nervosos sugere um mecanismo isquémico para a degenerescência axonal e consequente desmielinização secundária, em complemento da agressão imunológica directa das bainhas de mielina. Efectua-se uma breve revisão das formas de envolvimento do nervo periférico na Macroglobulinémia de Waldenström, dos mecanismos de lesão admitidos e das vias terapêuticas possíveis para esta neuropatia ainda mal esclarecida.

SUMMARY

Neuropathy in Waldenström's Macroglobulinaemia

The association of a neuropathy and a paraproteinaemia such as Waldenström's Macroglobulinaemia is frequent and not fortuitous. This paper reports a slowly progressive, predominantly sensory neuropathy, occurring in a 69 year old man, as the first sign of a Waldenström's Macroglobulinaemia. A sural nerve biopsy revealed a mixed process of primary demyelination and axonal degeneration. Accumulations of immunoglobulin M were observed in the myelin sheets and the perineurium by immunocytochemistry. Infiltrations of inflammatory blood cells and accumulations of amyloid material were absent in the peripheral nerve. The axonal loss was most prominent in central areas of the nerve fascicles. This find supports the hypothesis of an ischemic mechanism for the axonal degeneration plus secondary demyelination, associated to a direct immunological attack against myelin. The various types of peripheral nerve involvement in Waldenström's Macroglobulinaemia, as well as the admitted mechanisms of nerve lesion and the therapeutic approaches to this still unclear neuropathy are briefly reviewed.

INTRODUÇÃO

A Doença de Waldenström está associada a uma polineuropatia em 25% dos casos e esta pode ser até o primeiro sintoma em cerca de 40%¹⁻³. A neuropatia na Doença de Waldenström é mais heterogénea do que a neuropatia que se associa às Paraproteinémias IgM *Benignas*⁴. Uma polineuropatia sensitivo-motora de domínio sensitivo ou uma polineuropatia exclusivamente

sensitiva, com um quadro de evolução lenta que pode incluir ataxia e tremor, são os tipos que com maior frequência acompanham a Doença de Waldenström. Pode aparecer também uma mononeuropatia múltipla, que é contudo bastante mais rara.

Os estudos electrofisiológicos e morfológicos podem revelar um processo lesional do nervo do tipo misto, desmielinizante e axonal (em cerca de 30% dos casos), por vezes com infiltrados celulares inflamatórios (em cerca

de 25%). Uma polineuropatia sensitivo-motora dolorosa e disautonómica, com depósitos de substância amilóide, representa perto de 15% das neuropatias associadas à Doença de Waldenström. As neuropatias axonais puras, sem depósitos de substância amilóide nem infiltrados inflamatórios, são raras.

CASO CLÍNICO

Um homem de 69 anos, de raça branca, foi internado no Serviço de Neurologia em Setembro de 1992 por alteração das sensibilidades nas extremidades, predominando nos membros inferiores, com instalação progressiva e uma evolução lenta desde há 3 anos.

As manifestações iniciais foram disestesias – *na praia sentia a água demasiado fria nos pés*. Um ano depois acrescentaram-se sensações de aperto doloroso em ambos os pés, principalmente à noite e na posição de sentado, com algum alívio durante a marcha, e também parestesias do tipo movimento de reptação na planta do pé direito, que em alguns meses se estenderam ao esquerdo. No último ano iniciou queixas de adinamia.

Nos antecedentes pessoais salientam-se uma espondilite anquilosante, hábitos tabágicos acentuados e impotência sexual desde há dois anos.

No exame objectivo, de anormal apenas se verificava hipocratismo digital e dor à palpação do esterno. Não se observavam alterações cutâneas.

O exame neurológico revelava uma marcha com características de patologia osteoarticular, reflexos osteo-tendinosos normais excepto os aquilianos que estavam abolidos, hipostesia dolorosa e táctil em meia alta e em luva baixa, e alterações da sensibilidade discriminativa nas extremidades. Os fundos oculares eram normais.

No que concerne aos exames complementares realizados, as análises hematológicas de rotina, as da função hepática, renal e da tiroideia, a calcémia, a fosfatémia e o ionograma eram normais. A velocidade de sedimentação era 50 mm.

Um Rx do esqueleto revelou sindesmofitose cervico-dorso-lombar e osteopénia difusa sem lesões osteolíticas.

O despiste de eventual conectivite e de imunocomplexos circulantes foi negativa. A viscosidade plasmática era de 1,9 cg (Valores de Referência 1,5 – 1,7 cg). A Beta 2 microglobulina era normal. A electroforese das proteínas séricas revelou um pico gama de 29,5% e um primeiro doseamento das imunoglobulinas séricas revelou uma concentração de 2160 de IgM, cadeias leves Kappa (Valores de Referência 50 – 370), com cadeias Lambda normais, e ligeira depressão de IgA de 53 (Valores de Referência 55 – 490). Uma imunoelectroforese da urina, efectuada 1 mês depois, revelou positividade da proteína de Bence-Jones, com presença de cadeias Kappa e ausência de cadeias Lambda na Urina.

Um Electromiograma (EMG) efectuada 2 meses antes do internamento, revelava desnervação crónica nos músculos tibiais anteriores e pediosos. O Estudo da Condução Motora do Nervo Ciático Popliteu Externo mostrava: Latência Motora Proximal (TC) – 12 ms; Latência Motora Distal (TR) – 6ms; Velocidade de Condução Motora

(VCM) – 43 m/s. Não foi então efectuado o Estudo da Condução Sensitiva.

O Mielograma mostrou *infiltração da medula óssea por células mononucleares sanguíneas, com a morfologia de pequeno linfócito adulto*.

Uma Biópsia Óssea revelou infiltração por células linfóides monomórficas, tendo então sido admitido o diagnóstico histopatológico de *Linfoma não Hodgkin, de baixo grau de malignidade (Classificação de Kiell) de Fenotipo B*.

Na Biópsia do Nervo Safeno Externo, com utilização de colorações pelos métodos de Klüver-Barrera e de Palmgren, verificou-se uma desmielinização segmentar abundante, com degenerescência flocular da mielina, e uma perda moderada de axónios mielinizados, predominando esta última alteração em zonas centrais dos fascículos nervosos (*Figuras 1, 2 e 3*). Não se observaram anomalias nos capilares sanguíneos do nervo, nem infiltrados de células mononucleares sanguíneas ou acumulações de substância amilóide.

A aplicação de um soro anti-IgM em lâminas desparafinadas (método imunocitoquímico da Peroxidase-Antiperoxidase com Avidina-Biotina) revelou uma intensa positividade de várias zonas das bainhas de mielina e do perinervo, predominando nas camadas internas deste (*Figura 4*), em vários fascículos nervosos. A reacção foi, pelo contrário, negativa para um soro anti-IgG.

A Biópsia do Músculo Tibial Anterior não revelou alterações morfológicas.

Em Janeiro de 1993 foi internado no Serviço de Especialidades Médicas - Hematologia, por dispneia intensa, cianose, edema do pescoço *em estola*, adenopatias generalizadas, hepatoesplenomegália e queda do estado geral.

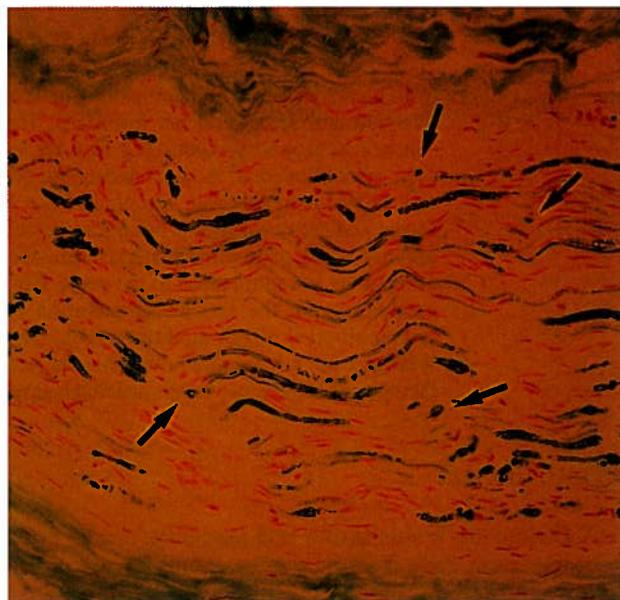


Fig. 1 – Nervo Safeno Externo - Um fascículo nervoso, em secção longitudinal, apresenta perda segmentar das características tintoriais das bainhas de mielina e fragmentação desta em esferóides (setas). A mielina está corada de azul. Método de Klüver-Barrera (Luxol fast blue-Violeta de Cresil).



Fig. 2 – Nervo Safeno Externo - Dois fascículos nervosos, em secção transversal, têm extensas zonas centrais de onde desapareceram os axónios mielinizados (setas). Luxol Fast Blue-Violeta de Cresil.

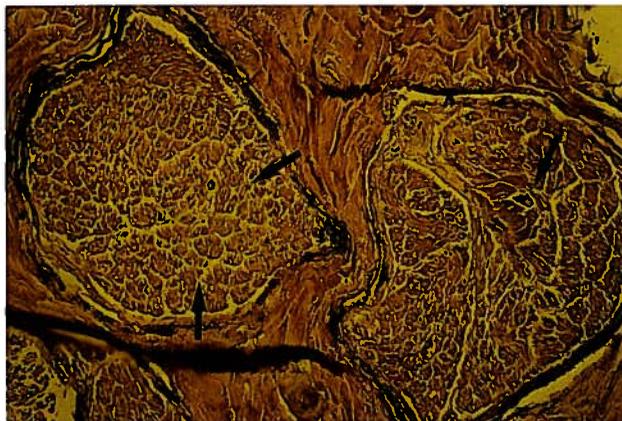


Fig. 3 – Nervo Safeno Externo com Impregnação pela Prata para Axónios - Nos fascículos nervosos, em secção transversal, observam-se vastas áreas de acentuada perda axonal (setas). Palmgren.

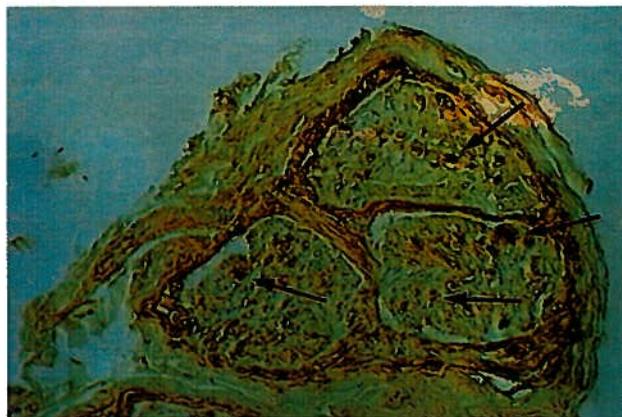


Fig. 4 – Nervo Safeno Externo em Imunocitoquímica para Imunoglobulina M (IgM) - Três fascículos nervosos, em secção transversal, apresentam reacção positiva para a IgM em diversas bainhas de mielina e no perinervo - Coloração castanha (setas). Método da Peroxidase-Antiperoxidase (P.A.P.), com Avidina-Biotina; Diluição 1/1500.

Em Maio de 1993 reinternou-se no mesmo Serviço, devido ao reaparecimento das adenopatias, acompanhadas de febre.

DIAGNÓSTICO

No caso que relatamos, a neuropatia foi a reveladora da paraproteinémia. A observação do doente, quando do primeiro internamento, revelou apenas uma polineuropatia de predomínio sensitivo, uma discreta hiperviscosidade sanguínea e sinais relacionáveis com espondilite anquilosante. Cerca de cinco meses depois associaram-se porém outras manifestações, como poliadenopatias, hepatoesplenomegália e queda do estado geral. Este síndrome clínico, com a detecção de uma paraproteinémia monoclonal Ig M, de cadeias leves Kappa, e a observação de proliferação de células linfóides na medula óssea, consubstanciam o diagnóstico de Macroglobulinémia de Waldenström (M.W.).

Ao contrário do que acontece no Mieloma Múltiplo, a M.W. não se caracteriza por lesões osteolíticas ou osteoclásticas, não decorre com alteração do metabolismo cálcico, nem a lesão renal é habitual, porque o elevado diâmetro da molécula IgM impede que esta infiltre o glomérulo renal.

Há autores que consideram importante uma concentração plasmática de IgM superior a 3g/l para diferenciar a M.W. das denominadas Paraproteinémias IgM Benignas. No entanto sabe-se que cerca de 15% dos doentes que têm na fase inicial da doença o último diagnóstico, evoluem para uma M.W. declarada, nos 20 anos subsequentes⁵.

TERAPÊUTICA E EVOLUÇÃO

O doente fez terapêutica inicial com Carbamazepina e Amitriptilina, sem melhoria significativa das queixas sensitivas. Como apresentava uma hiperviscosidade plasmática de apenas 1,9 cg, não foi ponderada a hipótese de o submeter a plasmaferese^{6,7}.

Em Outubro de 1992 iniciou terapêutica com Clorambucil (2mg/dia), a que posteriormente se associou Prednisolona 30mg/dia, assistindo-se então a uma melhoria das queixas disestésicas.

Quando em Janeiro de 1993 foi internado no Serviço de Hematologia, com dispneia marcada, cianose, edema em estola, adenopatias generalizadas e hepatoesplenomegália, iniciou quimioterapia com Ciclofosfamida, Vincristina e Prednisolona (CVP), tendo mostrado uma excelente resposta, com desaparecimento de todo o quadro clínico, pelo que teve alta.

Em regime de Hospital de Dia cumpriu mais 4 ciclos de CVP, que foram bem tolerados.

Uma recidiva das adenopatias, com febre, motivou o reinternamento em Maio de 1993. Fez então Ciclofosfamida, Adriamicina, Vincristina e Prednisolona, mas esta terapêutica não surtiu efeito.

Ao fim de 3 semanas, dado o agravamento da situação, iniciou Ciclofosfamida, Vincristina, Prednisolona, Bleomicina, Adriamicina e Metotrexato (COP-BLAM). Obteve-se uma excelente resposta, permitindo ao doente estar hoje em aparente remissão completa do quadro sistémico, com um razoável estado geral e hematologicamente bem, sem qualquer terapêutica citostática.

Mantém contudo um exame neurológico sobreponível ao do internamento inicial, pelo que se pondera iniciar terapêutica com altas doses de Imunoglobulina Humana em perfusão e. v., com base em bibliografia recente que refere resultados animadores em situações cujo processo lesional do nervo periférico tenha acentuado componente desmielinizante⁸.

Um Electromiograma efectuado 8 meses depois do internamento, revelou uma desnervação subaguda e crónica grave nos músculos distais. O Estudo da Condução Motora do Nervo Mediano esquerdo revelou: TR – 4,2 ms, TC – 9,2 ms, VCM – 48 m/s, amplitude do potencial de acção motor (PAM) – 0,5 mV. O Estudo da Condução Motora do Nervo Ciático Popliteu Interno esquerdo mostrou: TR – 7,9 ms, TC – 16,5 ms, VCM – 38,4 m/s, amplitude do PAM – 0,1 mV. Havia abolição do potencial de acção sensitivo (PAS) do Nervo Safeno Externo. Concluiu-se que as alterações descritas eram compatíveis com uma Polineuropatia Sensitivo-Motora Axonal, com Desmielinização Secundária.

DISCUSSÃO

A Neuropatia Periférica pode associar-se a uma Paraproteinémia do tipo *Benigno*, denominada também Gamapatia Monoclonal de Significado Indeterminado, ou do tipo *Maligno*, como a Doença de Waldenström, o Mieloma Múltiplo, a Doença das Cadeias Pesadas, a Crioglobulinémia ou a Amiloidose Sistémica Primária⁴. A distinção entre as formas *Benignas* e *Malignas* pode ser muito difícil e somente a evolução a longo prazo permitirá efectivamente diferenciá-las. A forma da neuropatia pode variar consoante a natureza da paraproteinémia e até na mesma afecção pode assumir diversos tipos.

Este caso clínico relata uma neuropatia predominantemente sensitiva, de evolução crónica, que foi o primeiro sintoma de uma Macroglobulinémia de Waldenström (M.W.). Realçamos que no exame objectivo inicial apenas encontramos alterações do foro osteoarticular, condizentes com o diagnóstico de espondilite anquilosante nos antecedentes pessoais, e estando ausentes sintomas como adenopatias, hepatoesplenomegália, anemia, diátese hemorrágica ou queda do estado geral, que ajudam habitualmente ao diagnóstico da doença^{9,10}.

O achado da paraproteinémia monoclonal IgM, com predomínio das suas cadeias leves Kappa, na imuno-electroforese das proteínas séricas, foi decisivo para a determinação da etiologia da neuropatia periférica.

São diversos os mecanismos possíveis para o compromisso do nervo periférico, isto é, para o desenvolvimento de uma neuropatia nas paraproteinémias: a compressão por depósitos de amiloide ou por alterações ósseas, as alterações vasculares com isquémia, por vasculite ou por hiperviscosidade sanguínea, ou com hemorragia, ou ainda a agressão imunológica da mielina pela imunoglobulina^{2, 4, 11, 12, 13}.

A etiopatogenia autoimune da neuropatia da M.W. é fortemente sugerida por investigações recentes com métodos imunocitoquímicos^{3, 11-14}. Tal como no caso que descrevemos, as biópsias do nervo periférico dos

doentes têm demonstrado depósitos de IgM em contacto com as bainhas de mielina. Os raros estudos ultraestruturais disponíveis revelam um alargamento focal das lamelas de mielina e uma periodicidade aumentada das lamelas mais externas¹³.

Descobriu-se recentemente que a IgM monoclonal possui actividade de autoanticorpo dirigida contra certos constituintes da mielina, de natureza glicoproteica e glicolípida, nomeadamente a Glicoproteína Associada à Mielina (MAG), os Glicolípidos Sulfatados Ácido Glucorónico (GLSG) e os Condroitino-Sulfatos, que funcionam assim como determinantes antigénicos^{3, 7, 11, 13, 14}.

No caso que relatamos, o estudo neuropatológico de um nervo sensitivo, o safeno externo, demonstrou dois processos patológicos concomitantes com topografia não sobreponível: uma desmielinização segmentar em actividade, dispersa, e uma degenerescência dos axónios, que predominava em zonas centrais dos fascículos nervosos.

A distribuição da degenerescência axonal no centro dos fascículos tem sido considerada por vários autores a tradução de um mecanismo de isquémia intrafascicular com etiologia diversa^{15, 16}. Na neuropatia da M.W. o depósito da imunoglobulina no lúmen dos capilares do nervo poderá ser o causador da isquémia.

É admissível que neste doente tenha havido uma perda predominante dos axónios não mielinizados e de pequeno calibre, responsáveis pela condução das sensibilidades superficiais, o que é concordante com o maior compromisso destas sensibilidades verificado também sob o ponto de vista clínico.

À data da biópsia, não encontramos sinais histopatológicos de compromisso por desnervação do músculo tibial anterior. Este facto parece estar em correspondência com o então acentuado predomínio sensitivo das queixas, cuja tradução neuropatológica se verificava no nervo sensitivo. Apesar disso, no primeiro estudo electromiográfico verificavam-se já sinais electrofisiológicos de desnervação crónica de alguns músculos, os quais se acentuaram claramente num segundo exame efectuado 8 meses depois.

A reacção imunocitoquímica positiva para a IgM na mielina e no perinervo e a inexistência de outros sinais inflamatórios no nervo, permitem conjecturar sobre uma possível etiopatogenia autoimune, de tipo humoral, para a desmielinização primária. Isto implica contudo também a admissão de uma lesão prévia da barreira de difusão sangue-nervo, que possibilitasse a passagem da imunoglobulina para se depositar no perinervo e nas bainhas de mielina.

A M.W. é mais frequente no sexo masculino e o seu diagnóstico é habitualmente realizado durante a 6ª ou 7ª décadas. Quando a doença se manifesta por uma neuropatia periférica, há uma média de 6 a 8 anos entre os primeiros sinais neurológicos e o seu diagnóstico. As manifestações sensitivas, frequentemente parestesias ou disestesias nos membros inferiores, são inaugurais em cerca de 70% desses casos. As alterações motoras aparecem até seis anos depois do início das queixas sensitivas⁵.

A intervenção terapêutica hoje disponível é relativamente eficaz nos componentes sistémicos da M.W., com

recurso a drogas antimitóticas ou alquilantes e corticosteróides, como aconteceu no caso relatado, ou ainda à plasmáfereze, quando há uma hiperviscosidade plasmática marcada^{6,7}. A recuperação do compromisso do nervo periférico é mais difícil, especialmente quando este resulta de acentuada degenerescência axonal¹⁷. Nos casos em que predomina o processo autoimune com a conseqüente desmielinização primária, a plasmáfereze ou a infusão e. v. de imunoglobulina humana em altas doses têm sido utilizadas com algum êxito⁶⁻⁸.

Na investigação etiológica de neuropatias sem causa aparente que se manifestem em doentes com mais de 50 anos, a avaliação do proteinograma e da imuno-electroforese sérica e urinária deve ser feita de um modo sistemático e seriado, para permitir a detecção e a caracterização da imunoglobulina monoclonal, já que a simples electroforese das proteínas é habitualmente insuficiente, dada a baixa concentração da proteína monoclonal^{4,8}.

Na presença de uma neuropatia por desmielinização predominante, com evolução lenta, será igualmente desejável a pesquisa sistemática de anticorpos anti-MAG que, mesmo na ausência de paraproteinemia detectável, podem estar presentes no sangue, provavelmente por a imunoglobulina monoclonal ser em escassa quantidade.

Sempre que seja detectada uma gamapatia monoclonal acompanhando uma neuropatia, deve realizar-se um estudo hematológico completo, um Rx do esqueleto, a pesquisa de crioglobulinas, uma biópsia da medula óssea e uma punção lombar.

Para concluir, salientamos o interesse da biópsia do nervo periférico, com o exame histopatológico completo e a aplicação de métodos de imunocitoquímica, em complemento dos estudos neurofisiológicos, para caracterizar o tipo etiopatogénico da neuropatia e seleccionar a atitude terapêutica mais conveniente.

BIBLIOGRAFIA

1. KELLY JJ Jr, KYLE RA, O'BRIEN PC et al: Prevalence of monoclonal protein in peripheral neuropathy. *Neurology* 1981; 31:1480-1483.
2. JULIEN J, VITAL C, VALLAT JM et al: Polyneuropathy in Waldenström's Macroglobulinemia. *Arch Neurol* 1978; 35: 423-425.
3. QUARLES RH, ILYAS AA, WILLISON JH et al: Antibodies to Glycolipids in Demyelinating diseases of the Human Peripheral Nervous System. *Chem Phys Lipids* 1986; 42:235-248.
4. DELATTRE JY, SAID G: Neuropathies périphériques au cours des dysglobulinémies. *Rev Prat (Paris)* 1991; 41 n.º 24: 2476-2481.
5. KYLE RA: Benign monoclonal gammopathy: a misnomer? *JAMA* 1984; 251: 1849-1854.
6. FRAYNE J, STARK RJ: Peripheral neuropathy with gammopathy responding to plasmapheresis. *Clin Exp Neurol* 1985; 21:195-200.
7. HAAS DC, TATUN AH: Plasmapheresis alleviates neuropathy accompanying IgM anti-Myelin-associated glycoprotein paraproteinemia. *Ann Neurol* 1988; 23:394-396.
8. COOK D, DALAKAS M, GALDI A et al: High-dose intravenous immunoglobulin in the treatment of demyelinating neuropathy associated with monoclonal gammopathy. *Neurology* 1990; 40:212-214.
9. PROPP RP, MEANS E, DEIBEL R et al: Waldenström's macroglobulinemia and neuropathy. *Neurology* 1975; 25: 980-988.
10. IWASHITA H, ARGYRAKIS A, LOWITESCH et al: Polyneuropathy in Waldenström's Macroglobulinaemia. *J Neurol Sc* 1974, 21:341-354.
11. NEMNI R, FELTRI ML, QUATTRINI A et al: Axonal neuropathy with monoclonal IgGK that binds to a neurofilament protein. *Ann Neurol* 1990; 28:361-374.
12. VALLAT JM, JAUBERTEAU MO, ARBO-OZE-DE-ORVIL C et al: Polyneuropathies et Gammopathies Monoclonales, dites bénignes. *Rev Prat (Paris)* 1992; 421:42-45.
13. STECK AJ, MURRAY N, MEIER C et al: Demyelinating neuropathy and monoclonal IgM antibody to myelin-associated glycoprotein. *Neurology* 1983; 33:19-23.
14. JAUBERTEAU MO, HENIN D, BOUCHE P et al: Étude des anticorps antiglycolipides au cours des dysglobulinémies monoclonales a IgM associées a une neuropathie périphérique. *Rev Neurol (Paris)* 1988; 144: 474-480.
15. DYCK PJ, CONN DL, OKAZAKI H: Necrotizing angiopathic neuropathy: three dimensional morphology of fiber degeneration related to sites of occluded vessels. *Mayo Clin Proc* 1972; 4:461.
16. RAFF MC, ASBURY AK: Ischemic mononeuropathy and mononeuropathy multiplex in diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1968; 17:279.
17. KYLE RA: Monoclonal proteins in neuropathy. In: *Peripheral Neuropathy: New Concepts and Treatments*. *Neurol Clin* 1992; 10: 713-734.