

AMILOIDOSE PRIMÁRIA ASSOCIADO A MIELOMA De Cadeias Leves Kappa

Raquel G. MARTINS, Roberto RONCON-ALBUQUERQUE JR, Raquel CABRAL,
João FRAZÃO, Pedro VON HAFE

RESUMO

Introdução: O espectro clínico da discrasia de plasmócitos inclui a amiloidose primária e o mieloma múltiplo. Estas duas entidades estão presentes no momento do diagnóstico em 10% dos casos.

Caso clínico: Uma doente de 72 anos foi admitida na nossa Instituição por insuficiência renal oligoanúrica. A ecografia revelou rins de dimensões normais, com discreta diminuição da diferenciação parenquimo-sinusal. O estudo complementar identificou cadeias leves livres kappa na urina (73,9 mg/dL) e o estudo da medula óssea apresentou critérios de mieloma múltiplo. Os níveis séricos de β 2-microglobulina estavam aumentados (26mg/L). A pesquisa de substância amilóide no tecido adiposo subcutâneo abdominal foi positiva. O ecocardiograma trans-torácico não apresentou alterações. Posteriormente, verificou-se bacteremia a *Staphylococcus aureus* meticilina-sensível com ponto de partida em infecção do cateter venoso central de hemodiálise.

Discussão: A amiloidose primária associada a mieloma de cadeias leves é um diagnóstico raro, muitas vezes tardio e com prognóstico reservado. A insuficiência renal constitui uma forma de apresentação frequente, sendo as complicações infecciosas causa importante de mortalidade.

SUMMARY

PRIMARY AMYLOIDOSIS ASSOCIATED With Kappa Light Chain Myeloma

Introduction: The clinical spectrum of plasma cell dyscrasias includes primary amyloidosis and multiple myeloma. These two entities are present at the time of diagnosis in 10 percent of cases.

Case Report: A 72 years old female was admitted to our Institution with oligoanuric renal failure. Renal ultrasonography revealed normal kidney dimensions, with a slight decrease in the normal parenchyma-sinus differentiation. The complementary study identified free kappa light chains in urine (73,9 mg/dL) and bone marrow study fulfilled the criteria for multiple myeloma. Search for amyloid fibrils in abdominal subcutaneous fat was positive. The serum beta-2 microglobulin level was elevated (26mg/L). Transthoracic echocardiogram did not reveal pathologic findings. Treatment initiation was complicated by hemodialysis catheter-associated *Staphylococcus aureus* infection.

Discussion: Primary amyloidosis associated with light chain myeloma is a rare, and often late, diagnosis with a dismal prognosis. Renal failure is a frequent initial presentation of the disease and infection an important cause of death.

R.G.M.: Serviço de Endocrinologia. Instituto Português de Oncologia do Porto. Porto
R.R.A., P.V.H.: Serviço de Medicina Interna. Hospital de S. João. Porto
R.C., J.F.: Serviço de Nefrologia. Hospital de S. João. Porto

© 2010 CELOM

INTRODUÇÃO

As discrasias de plasmócitos apresentam um espectro clínico alargado¹. A amiloidose primária (AL) é uma expansão clonal de plasmócitos caracterizada pela deposição tecidual extracelular de fibrilas amilóides formadas a partir de fragmentos monoclonais de cadeias leves de imunoglobulinas². Em 10% dos casos o diagnóstico de amiloidose AL sobrepõe-se ao de mieloma múltiplo.

CASO CLÍNICO

Doente do género feminino, caucasiana, 72 anos, com hipertensão arterial e insuficiência renal (diagnóstico bioquímico três meses antes da admissão). Medicada com lercanidipina 10mg (qd), furosemida 40mg (qd), valsartan 160mg (qd), lovastatina 20 mg (qd) e lansoprazol 30mg (qd). Sem história de cólicas renais, infecções do tracto urinário ou alterações macroscópicas da urina.

Admitida no Serviço de Urgência do Hospital de S. João referenciada do Internamento do Hospital de Barcelos por insuficiência renal oligoanúrica. Na admissão optou-se por iniciar terapêutica de substituição da função renal (hemodiálise) pela presença de sintomatologia urémica. Analiticamente verificou-se anemia (Hb-72 g/L), azotemia grave (ureia plasmática de 51 mmol/L e creatinina de 488 µmol/L), sem hipercalemia nem elevação significativa dos biomarcadores de infecção/inflamação. A ecografia renovesical demonstrou rins de dimensões normais com discreta diminuição de diferenciação parenquimo-sinusal, sem hidronefrose. A doente foi internada no Serviço de Medicina Interna.

Os exames complementares para esclarecimento etiológico da insuficiência renal revelaram a presença de cadeias leves kappa na urina (73,9 mg/dL). A imunoelectroforese das proteínas séricas demonstrou diminuição das cadeias lambda integrais (77,2 mg/dL) e aumento da razão kappa/lambda (2,81), com aparente ausência de gamapatia monoclonal. Estas alterações justificaram o estudo da medula óssea que revelou a presença de abundante população de plasmócitos com expressão selectiva de cadeias leves kappa. A radiografia do esqueleto não identificou lesões líticas. Os níveis de cálcio sérico não apresentaram alterações. O doseamento da β_2 microglobulina mostrou valores elevados (26 mg/L). O doseamento de autoanticorpos ANAs, anti-dsDNA, ANCA-PR3 e -MPO não apresentou alterações. Os marcadores de infecção pelo VIH e VHC foram negativos, os marcadores VHB revelaram Atg HBs e Atc HBc negativos com Atc HBs positivo (73,8 UI/L).

O diagnóstico de mieloma de cadeias leves justificou a pesquisa de substância amilóide na gordura abdominal, que foi positiva. Efectuou-se igualmente ecocardiograma transtorácico e ecografia abdominal, que não evidenciaram alterações. A presença de acroparestesias com hipostesia justificou a realização de electromiografia dos membros inferiores que identificou polineuropatia sensitiva e motora.

Foi instituída terapêutica com pulsos de dexametasona, para diminuir a produção de cadeias leves. Decidiu-se não efectuar plasmaférese nem realizar biópsia renal diagnóstica. Paralelamente, verificou-se a instalação de sepsis com ponto de partida no catéter venoso central (CVC) de hemodiálise com isolamento de estirpe de *Staphylococcus aureus* metilina-sensível em hemoculturas (punção venosa) e no exame cultural da extremidade do CVC. A evolução clínica foi desfavorável, mesmo após a retirada do acesso vascular e a instituição de antibioterapia dirigida, acabando por a doente falecer ao 30º dia de internamento. Não foi efectuada autópsia anátomo-clínica.

DISCUSSÃO

O mieloma de cadeias leves é uma doença rara, correspondendo a cerca de 20% dos casos de mieloma múltiplo³. Nesta doença, a proteína monoclonal (M) é constituída por cadeias leves de imunoglobulinas e não por imunoglobulinas completas. Frequentemente, o componente M é pequeno ou está ausente no soro, verificando-se a excreção da proteína M na urina onde pode ser quantificada por imunofixação. Os doentes com mieloma de cadeias leves apresentam uma elevada incidência de insuficiência renal e de amiloidose primária, comparativamente com os restantes tipos de mieloma múltiplo⁴. As principais causas de insuficiência renal nesta doença são o rim mieloma (ou nefropatia de cilindros) e a hipercalemia, sendo que a amiloidose e a disfunção tubular proximal podem igualmente contribuir para a disfunção renal⁵. Em cerca de 10% dos casos, o diagnóstico de amiloidose primária acompanha o de mieloma múltiplo. De facto, estas duas entidades clínicas têm uma base fisiopatológica comum com produção monoclonal de imunoglobulinas. Na amiloidose primária, os fragmentos de cadeias leves de imunoglobulinas formam uma estrutura fibrilar amilóide que se deposita no meio extracelular de vários tecidos, condicionando disfunção orgânica progressiva. Na presença de mieloma múltiplo, a identificação de substância amilóide é suficiente para formular o diagnóstico de amiloidose primária, não sendo necessária a caracterização molecular². Os locais de deposição tecidual clinicamente importante mais frequentemente atingidos são o rim, o coração e o fígado.

O caso descrito ilustra a associação clínica entre duas doenças raras embora associadas – a amiloidose primária e o mieloma de cadeias leves. O diagnóstico simultâneo destas duas entidades no presente caso clínico não permite, no entanto, definir a sua relação temporal. Nomeadamente, não é possível afirmar se a amiloidose primária precedeu no tempo o aparecimento de mieloma múltiplo ou se este último foi a causa directa da amiloidose primária. A insuficiência renal oligoanúrica constituiu a apresentação clínica da doença. Apesar de não se ter efectuado biópsia renal diagnóstica, vários factores poderão ter contribuído para a disfunção renal: a nefropatia de cilindros e a amiloidose. Tendo em conta tratar-se de um mieloma de cadeias leves, não se pode, no entanto, excluir a presença de disfunção tubular proximal. Nesta doente, a presença de substância amilóide foi identificada na gordura subcutânea abdominal. Paralelamente, verificou-se a presença de neuropatia sensitivomotora que neste contexto clínico pode ser atribuída igualmente à amiloidose. O estudo imagiológico e analítico cardíaco e hepático não sugeriu envolvimento destes órgãos, sendo que a ausência de biópsia renal não permite afirmar a deposição amilóide neste órgão. No seu conjunto, os dados clínicos permitiam estabelecer um prognóstico muito reservado, nomeadamente a presença de valores elevados de β 2microglobulina, hipoalbuminemia, anemia grave, insuficiência renal terminal e idade avançada.³ Em 10% dos casos de mieloma múltiplo recém-diagnosticados está descrita uma mortalidade precoce (até 60 dias após o diagnóstico), frequentemente no contexto de intercorrências infecciosas⁶. Esta complicação ocorreu no presente caso clínico, com a instalação de sepsis com ponto de partida em cateter venoso central com bacteremia a *Staphylococcus aureus*.

Neste caso, a abordagem terapêutica do mieloma de cadeias leves foi individualizada em função de vários aspectos clínicos nomeadamente, a faixa etária da doente, a presença de disfunção renal e de amiloidose primária. Tendo em conta a ausência de benefício comprovado da plasmáfereze na insuficiência renal aguda secundária ao mieloma múltiplo, decidiu-se não instituir esta modalidade terapêutica⁷, tendo-se optado pela corticoterapia com dexa-

metasona. Relativamente à terapêutica primária do mieloma de cadeias leves, a faixa etária contraindicou o autotransplante de células estaminais hematopoiéticas. O início da quimioterapia foi impedido pela instalação de sepsis que culminou na morte da doente.

CONCLUSÃO

A amiloidose primária associada a mieloma de cadeias leves é um diagnóstico raro, muitas vezes tardio e com prognóstico reservado. A insuficiência renal constitui uma forma de apresentação frequente, sendo as complicações infecciosas causa importante de mortalidade. O presente caso clínico ilustra o desafio diagnóstico e as controvérsias associadas ao seu tratamento.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

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

BIBLIOGRAFIA

1. KYLE RA, RAJKUMAR SV: Multiple myeloma. N Engl J Med 2004; 351: 1860-73
2. WECHALEKAR AD, HAWKINS PN, GILLMORE JD: Perspectives in treatment of AL amyloidosis. Br J Haematol 2008;140:365-377
3. KYLE RA, GERTZ MA, WITZIG TE et al: Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. Mayo Clin Proc 2003;78:21-33
4. BLADE J, LUST JA, KYLE RA: Immunoglobulin D multiple myeloma: presenting features, response to therapy, and survival in a series of 53 cases. J Clin Oncol 1994;12:2398-404
5. KORBET SM, SCHWARTZ MM: Multiple myeloma. J Am Soc Nephrol 2006;17:2533-45
6. AUGUSTSON BM, BEGUM G, DUNN JA et al: Early mortality after diagnosis of multiple myeloma: analysis of patients entered onto the United Kingdom Medical Research Council trials between 1980 and 2002 – Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. J Clin Oncol 2005;23:9219-26
7. CLARK WF, STEWART AK, ROCK GA et al: Plasma exchange when myeloma presents as acute renal failure: a randomized, controlled trial. Ann Intern Med 2005;143:777-784



Instituto Português de Oncologia. Porto