

Amiloidose sistémica associada a mieloma múltiplo

Systemic amyloidosis multiple myeloma-associated

A. João*, P. Serrano*, E. Bártolo*, A. Neves**, F. Menezes Brandão*

Serviços de *Dermatologia e **Hematologia do Hospital Garcia de Orta.

Correspondência:

Alexandre João

Serviço de Dermatologia do Hospital Garcia de Orta

Av. Prof. Torrado da Silva, 2801-951 Almada, Portugal

Tel. +351 21 2940294 ext. 2141

Fax: +351 21 2957004

e-mail: miguel.joao@oninet.pt

Resumo

A amiloidose AL é uma doença que resulta da deposição tecidual de cadeias leves de imunoglobulinas, ocorrendo em 15% dos doentes com mieloma múltiplo. As manifestações mucocutâneas frequentemente antecedem o aparecimento de outros sintomas de gamapatia monoclonal, possibilitando um diagnóstico mais precoce.

Descrevemos o caso de um doente de 71 anos que recorreu à consulta por lesões cutâneas nas pálpebras, sulcos retroauriculares e dorso, cuja biópsia revelou depósitos amilóides. A investigação subsequente identificou a existência de mieloma múltiplo.

(A. João, P. Serrano, E. Bártolo, A. Neves, F. Menezes Brandão. Amiloidose sistémica associada a mieloma múltiplo. Med Cutan Iber Lat Am 2008;36:84-87)

Palavras chave: amiloidose sistémica, manifestações cutâneas, mieloma múltiplo.

Summary

AL amyloidosis results from tissue deposition of immunoglobulin light chains, occurring in 15% of patients with multiple myeloma. Mucocutaneous lesions are often the first manifestations, helping in earlier recognition of monoclonal gamopathy.

A 71-year-old man who with cutaneous lesions on the eyelids, retroauricular folds and upper back, which proved to be due to amyloid deposition is reported. Further investigation revealed multiple myeloma.

Key words: *systemic amyloidosis, cutaneous manifestations, multiple myeloma.*

As amiloidoses representam um grupo heterogéneo de doenças caracterizadas por depósitos extracelulares de proteínas fibrilares, os quais demonstram birrefringência verde característica à luz polarizada, quando corados pelo vermelho do Congo[1]. Classificam-se em sistémicas ou localizadas de acordo com a distribuição dos depósitos amilóides e subdividem-se em diferentes subtipos, atendendo à proteína fibrilar envolvida (Quadro 1)[2, 3].

A amiloidose sistémica associada a discrasias plasmocitárias, caracteriza-se por depósitos, em diferentes órgãos, de material amilóide, com origem nas cadeias leves das imunoglobulinas (proteína amilóide L)[1, 2]. Este tipo de amiloi-

dose que também se denomina de amiloidose AL, surge em cerca de 15% dos doentes com mieloma múltiplo [4]. As manifestações mucocutâneas são frequentes e alguns casos podem anteceder o aparecimento de outros sintomas de discrasia plasmocitária, possibilitando diagnóstico mais precoce da mesma[2-5].

Caso clínico

Descrevemos o caso clínico de um doente de 71 anos de idade, do sexo masculino, que recorreu à consulta de Dermatologia por lesões alaranjadas nas pálpebras, pregas

Quadro 1. Classificação das amiloidoses com expressão cutânea

Tipo clínico	Proteína amilóide	Substância precursora
Amiloidoses Sistémicas		
Amiloidoses associadas ás cadeias leves das imunoglobulinas	AL	Cadeias leves das imunoglobulinas
Amiloidose primária sistémica (discrasia oculta)		
Amiloidose associada a mieloma múltiplo		
Amiloidose associada a doenças crónicas activas (amiloidose secundária ou reactiva sistémica)	AA	Proteína amilóide A sérica
Amiloidoses associadas a síndromas hereditários		
Polineuropatía amiloidótica familiar	Prealbumina	
Febre mediterrânica familiar	AA	Proteína amilóide A sérica
Síndroma de Muclke-Wells	AA	Proteína amilóide A sérica
Amiloidoses Localizadas Cutâneas		
Primárias		
Nodular (plasmocitoma extramedular)	AL	Cadeias leves das imunoglobulinas
Amiloidose macular e líquen amilóide	Queratina degenerada?	Filamentos de queratina?
Secundárias (depósitos microscópicos secundários a diversas lesões cutâneas)	Queratina degenerada?	Filamentos de queratina?

retroauriculares e dorso, com cerca de 2 anos de evolução. Para além das lesões cutâneas referia astenia e cansaço para médios esforços, com 10 meses de duração e agravamento recente. Observavam-se placas eritemato-alaranjadas nas pálpebras superiores e inferiores de ambos os olhos, nos sulcos retroauriculares e na região escapular esquerda (Figuras 1, 2). O restante exame objectivo não revelou alterações.

Realizou-se avaliação analítica da qual se destaca elevação da velocidade de sedimentação eritrocitária (30 mm/1ª hora), hipergamaglobulinémia (2,29 g/dL), com pico monoclonal no espectro das gamaglobulinas e elevação da imunoglobulina G (IgG) 3.107 mg/dL (normal: 100-1.600 mg/dL). A imunoelectroforese da urina não revelou alterações e a proteína de Bence Jones foi negativa.

**Figura 1.** Pápulas de coloração alaranjada nas pálpebras.

A biópsia cutânea da lesão do dorso revelou massas amorfas eosinofílicas, com fendas, a preencher a derme, correspondendo a depósitos amilóides (Figura 3).

O mielograma revelou elevação dos plasmocitos (11,3%), com distribuição irregular e dismorfias, e a biópsia óssea confirmou o diagnóstico de mieloma múltiplo, revelando infiltração de plasmocitos atípicos, CD138 positivos, cadeias kapa (κ) positivas e cadeias lambda (λ) negativas.

O doente foi encaminhado para consulta de Hematologia, onde foi repetida imunolectroforese do sangue que revelou elevação das cadeias leves κ 1.030 mg/dL (normal: 170-370 mg/dL). Realizou radiografia do esqueleto que excluiu presença de lesões líticas.

Com o diagnóstico de mieloma múltiplo IgG/cadeias κ , associado a amiloidose sistémica, iniciou quimioterapia com

**Figura 2.** Lesões no sulco retroauricular esquerdo.

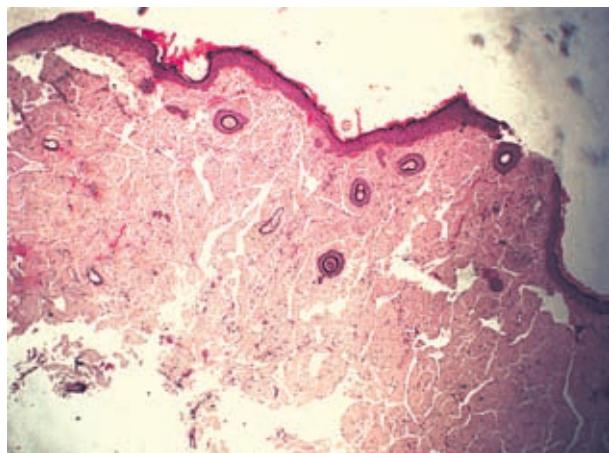


Figura 3. Depósitos de substância amilóide a preencherem a derme (hematoxilina e eosina; X 40).

idarubicina e dexametasona, tendo cumprido um total de 4 ciclos. Posteriormente, por má tolerância a esta terapêutica, efectuou 6 ciclos de melfalan e prednisolona, mantendo desde então apenas vigilância.

O doente manteve as lesões iniciais, as quais ocasionalmente adquirem uma tonalidade mais purpúrica. Verificou-se o aparecimento, ao fim de 3-4 meses, de macroglossia e de novas lesões no couro cabeludo, embora não haja evidência de envolvimento de outros órgãos. Actualmente, após um período de seguimento de 18 meses, há aparente estabilização do mieloma (normalização da IgG e cadeias leves κ), embora se verifique elevação das cadeias λ livres.

Comentário

A amiloidose AL ocorre em cerca de 15% dos doentes com mieloma múltiplo[3, 4]. As cadeias leves λ são mais frequentemente envolvidas, em particular as do subtipo λVI, o que sugere que se associem a um potencial amiloidogénico mais elevado[3, 6].

A amiloidose AL surge habitualmente em idosos ou doentes de meia idade, (média de 65 anos), havendo uma discreta predominância do sexo masculino[7]. Os sintomas iniciais são frequentemente inespecíficos, pelo que o diagnóstico de amiloidose se estabelece habitualmente quando já há sintomas de órgão[8]. Classicamente, os doentes na altura do diagnóstico têm sintomas de síndroma dos canal cárпico, macroglossia, lesões mucocutâneas, hepatomegalia e edema.

Os órgãos mais frequentemente atingidos ao longo da evolução da doença são o rim (com proteinúria e síndroma

nefrótico) e o coração (com insuficiência cardíaca congestiva, rapidamente progressiva).

As manifestações mucocutâneas ocorrem em cerca de 40% dos casos e como ocorreu no nosso doente, podem surgir antes do diagnóstico de discrasia plasmocitária, alertando para a sua presença[2-5]. A macroglossia é uma manifestação comum caracterizando-se por aumento de tamanho e consistência da língua, na qual se observam frequentemente indentações imprimidas pelos dentes [2, 3]. Na pele observam-se, com frequência, manchas purpúricas que atingem sobretudo as pregas, tais como pápebras, sulcos nasogenianos, região cervical, axilas, umbigo e área ano-genital. Estas lesões surgem de forma espontânea ou após pequenos esforços e resultam de deposição de substância amilóide na parede dos vasos, a qual condiciona fragilidade vascular[2, 3]. As lesões cutâneas mais características são pápulas, nódulos e placas, de superfície lisa, brilhantes, não dolorosas, localizadas habitualmente em pregas de flexão (pápebras, região retroauricular, região cervical, etc.), mas também em áreas centrais da face, lábios, língua ou mucosa bucal. Podem ser de côr da pele, âmbar ou amareladas, adquirindo ocasionalmente, como no caso do nosso doente, aparência hemorrágica[2]. Outras manifestações cutâneas menos frequentes podem ser lesões verrucosas genitais, lesões bolhosas, infiltração cutânea esclerodermiforme da face, mãos e pés, distrofia ungueal ou lesões cutis laxa-like[2].

O diagnóstico de amiloidose é confirmado num doente com suspeita clínica pela biópsia de um tecido ou órgão afectado, que no caso de não estar acessível poderá ser substituída pela biópsia de gordura subcutânea abdominal[3].

A investigação inicial de um doente com amiloidose, sobretudo quando se manifesta por lesões cutâneas, deverá incluir a pesquisa de discrasia plasmocitária, uma vez que o tipo mais comum deste grupo de doenças e o que mais se associa a envolvimento cutâneo é a amiloidose AL. A imuno-eletroforese do sangue ou da urina identifica imunoglobulinas ou cadeias leves monoclonais em 90% dos doentes com amiloidose AL. Nos restantes a identificação da gamapatia será apenas possível através de biópsia óssea ou mesmo estudos de rearranjo genético[3].

O tratamento da amiloidose AL consiste no tratamento da discrasia plasmocitária subjacente, associado a controlo dos sintomas relacionados com o envolvimento de órgão, não existindo terapêuticas dirigidas aos depósitos já estabelecidos nos tecidos.

O regime de quimioterapia mais utilizado consiste em ciclos mensais de melfalan e prednisolona “per os”[9]. Está

também descrita a utilização de melfalan em altas doses com transplante de medula óssea, abordagem limitada pela sua toxicidade, particularmente em doentes idosos e com mau estado geral[10].

A amiloidose AL é classicamente descrita com uma doença de mau prognóstico, com uma sobrevida média de 1

a 2 anos[8]. O prognóstico depende da extensão dos depósitos, sendo particularmente severo quando há doença multissistémica com envolvimento cardíaco[3]. No entanto, mesmo nestes doentes, a quimioterapia pode permitir sobrevidas prongadas, caso resulte em remissão da gama- patia subjacente[11].

Referências

- Glenner GG. Amyloid deposits and amyloidosis. The B-fibrilloses. *N Engl J Med* 1980;302:1283-92.
- Breathnach SM. Amyloid and amyloidosis. *J Am Acad Dermatol* 1988;18:1-16.
- Falk RH, Comenzo RL, Skinner M. The Systemic Amyloidosis. *N Engl J Med* 1997; 25:898-908.
- Kois JM, Sexton FM, Lookingbill. Cutaneous Manifestations of Multiple Myeloma. *Arch Dermatol* 1991;127:69-74.
- Gutiérrez JV, Fernández MM, Sambucety PS, Valiente JS, Prieto MA. *Med Cutan Iber Lat Am* 2004;32:211-214.
- Solomon A, Frangione B, Franklin EC. Bence Jones proteins and light chains of immunoglobulins: preferential association of the V λ .VI subgroup of human light chains with amyloidosis AL (I). *J Clin Invest* 1982; 70:453-60.
- Kyle RA, Greipp PR. Amyloidosis (AL): clinical and laboratory features in 229 cases. *Mayo Clin Proc* 1983;58:665-83.
- Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Hematol* 1995;32:45-59.
- 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;336:1202-7.
- Comenzo RL, Vosburgh E, Simms RW, et al. Dose-intensive melphalan with blood stem cell support for treatment of AL amyloidosis: one year follow-up in five patients. *Blood* 1996;88:2801-6.
- Dubrey SW, Mendes L, Skinner M, Falk RH. Resolution of heart failure in patients with AL amyloidosis. *Ann Intern Med* 1996;125: 481-4.