

Alterações pulmonares na macroglobulinemia de Waldenström*

RENATO DE ALBUQUERQUE MEDEIROS¹, JUCINEIDE ARAÚJO², JOSÉ KERBAUY³, MIGUEL BOGOSSIAN⁴

DESCRIÇÃO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 69 anos, branca, do lar, natural e procedente de São Paulo.

Foi internada na enfermaria de Pneumologia do Hospital São Paulo em 18 de março de 1996 com quadro de dispnéia progressiva e astenia havia quatro meses, tendo este quadro se agravado com piora da dispnéia, dor torácica e febre nos últimos sete dias. Apresentava emagrecimento de quatro quilos em dois meses e anorexia. Não havia história de tabagismo ou etilismo.

Nos antecedentes pessoais, era portadora de macroglobulinemia de Waldenström diagnosticada havia um ano da presente internação, tendo sido submetida em dezembro de 1995 a quimioterapia com bussulfan (três ciclos). Ao final do primeiro ciclo, em janeiro de 1996, apresentou quadro de dispnéia intensa, sendo diagnosticado derrame pleural bilateral. A paciente foi internada em outro serviço para drenagem torácica, tendo alta após cinco dias, com melhora do quadro.

Ao exame físico, a paciente apresentava-se em estado geral regular, com descoloramento de mucosas (+++/++++), dispnéica (+/++++), febril (38,3 C), acianótica, normotensa, com frequência cardíaca de 100 batimentos por minuto. Ao exame do tórax, evidenciou-se em ambas as bases pulmonares frêmito toracovocal diminuído, macicez e murmúrio vesicular abolido; no abdome, observou-se esplenomegalia de aproximadamente três centímetros do rebordo cos-

tal esquerdo; em membros inferiores havia edema mole, frio e indolor, com sinal do cacifo positivo (++/++++).

Os exames realizados pela Disciplina de Hematologia em 1995 revelaram mielograma rico em células, com 68,4% de células linfóides, sendo 28% de células linfóides maduras, 28% de plasmócitos, estando em sua maioria com características de células MOTT. As imunoglobulinas tinham os seguintes valores: IgA: 0,25g/dl; IgG: 0,4g/dl e IgM: 2,57g/dl.

Os exames atuais eram os seguintes:

Hemograma: hemoglobina: 6,5g/dl; hematócrito: 21%; leucócitos: 8.200/mm³ (mielócitos: 2,5%; bastões: 20,5%; segmentados: 32,5%; eosinófilos: 1%; basófilos: 0%; linfócitos: 28,5%; monócitos: 2,5%); plaquetas: 150.000/mm³;

Gasometria arterial: pH: 7,47; PaCO₂: 32mmHg; PaO₂: 62mmHg; HCO₃: 23mEq/l; CO₂T: 24mM/l; BE: +1; saturação de O₂: 93%; proteinograma: proteínas totais: 7,8g/dl; albumina: 3,35g/dl (43,0%); alfa-um: 0,38g/dl (4,8%); alfa-dois: 0,48g/dl (6,2%); beta: 0,62g/dl (7,9%); gama: 2,97g/dl (38,1%).

O radiograma simples do tórax evidenciava presença de derrame pleural bilateral, sendo maior à esquerda, e infiltrado intersticial em ambas as regiões para-hilares e basais.

EVOLUÇÃO

Durante a internação, a paciente recebeu concentrado de hemácias, com melhora dos níveis de hemoglobina. Após avaliação da hematologia, resolveu-se não introduzir novo ciclo de citostáticos tendo em vista a falta de condições clínicas da paciente naquele período. Realizou-se toracocentese de alívio, com retirada de 800 mililitros de líquido amarelo-citrino, cuja análise laboratorial revelou coloração amarelo-opalescente; presença de coágulo-fibrina; células: 181/mm³; hemácias: 1.173/mm³; glicose: 87mg/dl; adenosina deaminase: 34,4U/l; desidrogenase láctica: 408U/l.

Devido ao derrame pleural ter recidivado em intervalo de dois meses, a paciente foi submetida a toracosopia video-assistida para fins de diagnóstico e terapêutica, obtendo-se como achado macroscópico grande quantidade de aderências pleurais, que foram desbridadas. Realizou-se pleurodesse com talco após adequada reexpansão pulmonar. A biópsia pleural mostrou fragmentos irregulares de tecido de co-

* Caso acompanhado na enfermaria de Pneumologia do Hospital São Paulo-Unifesp-EPM.

1. Médico Pós-Graduando da Disciplina de Pneumologia da Escola Paulista de Medicina-Unifesp; Plantonista da Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Universitário Onofre Lopes-Universidade Federal do Rio Grande do Norte.
2. Médica Estagiária da Disciplina de Pneumologia da Escola Paulista de Medicina-Unifesp.
3. Professor Titular e Chefe da Disciplina de Hematologia da Escola Paulista de Medicina-Unifesp.
4. Professor Adjunto da Disciplina de Pneumologia da Escola Paulista de Medicina-Unifesp.

Endereço para correspondência – Hospital São Paulo, Rua Botucatu, 740, 3º andar – Disciplina de Pneumologia – 04023-062 – São Paulo, SP.

Recebido para publicação em 25/2/97. Reapresentado em 28/4/97. Aprovado, após revisão, em 29/4/97.



Figura 1

loração acastanhada, com consistência firme e elástica, cujo laudo anatomopatológico foi pleurite crônica com infiltrado linfoplasmocitário. No sexto dia de pós-operatório, a paciente apresentou calafrios e tremores periféricos, tendo sido colhida hemocultura. O líquido do dreno torácico tornou-se purulento no oitavo dia após a cirurgia, quando se colheu material para cultura e se introduziram ceftriaxona e clindamicina. Após resultado da hemocultura ser positivo para *Acinetobacter baumannii* resistente à ceftriaxona, o esquema antibiótico foi substituído por metronidazol e ciprofloxacina. Esta foi trocada por ceftazidima devido à cultura do líquido pleural ser positiva para *Proteus mirabilis* e *Enterobacter sp* resistentes à referida quinolona. No nono dia de pós-operatório, a paciente apresentou quadro depressivo, cujo laudo psiquiátrico foi de reação depressiva. No 18º dia, teve início quadro de febre alta, hipotensão grave (40 x 00mmHg), torpor e dispnéia grave, cujo diagnóstico foi de choque séptico com insuficiência respiratória aguda. Internada na unidade de terapia intensiva (UTI), acrescentou-se amicacina e vancomicina ao esquema em curso na enfermaria (ceftazidima e metronidazol), e foi instituída ventilação mecânica, porém o quadro evoluiu insatisfatoriamente, ocorrendo o óbito após 12 horas de sua entrada na UTI.

COMENTÁRIOS

A macroglobulinemia de Waldenström é doença caracterizada pela presença de quantidades anormais da imunoglo-

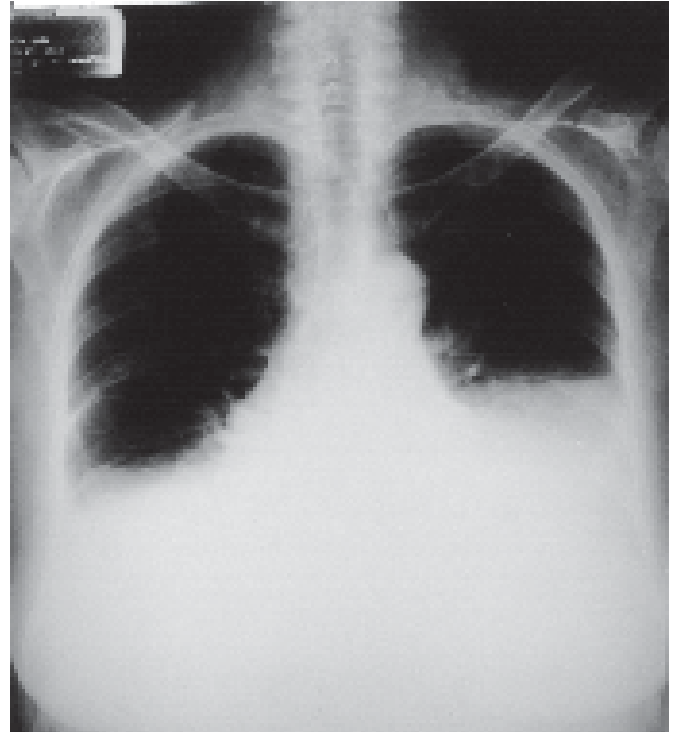


Figura 2

bina IgM na circulação; foi descrita pela primeira vez por Waldenström em 1944, sendo sugestivo da doença um pico de IgM monoclonal, com valores variando de 1,5 a 3,0g/dl^(1,2,4-6).

A doença tem incidência de 0,53/100.000 indivíduos na população geral, predominando na faixa etária acima dos 60 anos, porém podendo atingir ampla faixa que vai dos 18 aos 88 anos.

Sua etiologia é incerta, parecendo haver associação de macroglobulinemia e aberração da função imune, tal como a síndrome de Sjögren, em que há tendência para o desenvolvimento de linfomas, alguns dos quais secretam IgM.

Reconhece-se que há incidência maior em indivíduos da mesma família, havendo múltiplas anormalidades nas imunoglobulinas desses doentes. Rearranjos nos cromossomos 10, 11 e 12 – trissomia 12 – foram sugeridos como mudança cariotípica primária⁽¹⁾.

Seu quadro clínico caracteriza-se por fadiga e astenia (80 a 90% dos casos), síndrome de hiperviscosidade (que pode resultar em sangramentos oculares, neurológicos e cardiovasculares em aproximadamente 10 a 30%), linfadenopatias (40%) e hepatoesplenomegalia (25%)^(1,4).

Laboratorialmente, pode-se observar anemia (hemoglobina abaixo de 12g/dl em 70% dos casos e abaixo de 8,5g/dl em 30 a 34%), leucopenia (10%) e plaquetopenia (abaixo de 120.000 em 30% dos casos e abaixo de 50.000 em menos de 10%); a leucocitose é rara; proteinúria de Bence-Jones é detectada em 10% dos casos por testes bioquímicos.

cos, aumentando para 70% quando técnicas imunológicas são utilizadas⁽¹⁾.

As imunoglobulinas comportam-se da seguinte maneira: a IgM está geralmente acima de 1,5g/dl, com pico monoclonal; IgG e IgA podem estar elevadas, porém com menos frequência do que no mieloma múltiplo^(1,3-5).

A doença envolve vários órgãos, como vemos a seguir – medula óssea: está envolvida em 98% dos casos, com infiltrado linfoplasmocitóide em 47% dos casos (o que confere sobrevida média de 74 meses), infiltrado linfoplasmático em 42% (sobrevida de 25 meses) e infiltrado de neutrófilos (polimorfonucleares), em 11% (sobrevida de 12 meses); linfonodos: infiltrado pleomórfico celular; baço e fígado: infiltrado linfóide peritrabecular e periarteriolar e em cápsula de Glisson, não havendo, entretanto, destruição arquitetural dos órgãos; rins: seu envolvimento é raro, podendo levar a síndrome nefrótica e insuficiência renal; trato digestivo: pode levar a diarreia esteatótica, sendo também raro^(1,4).

O comprometimento do sistema nervoso central tem grande variação clínica, podendo apresentar-se como síndrome focal aguda, neuropatia periférica, hemorragia subaracnóide, síndrome de Guillain-Barré e encefalopatia, sendo seus principais sinais e sintomas a cefaléia, vertigem, ataxia, parrestesia, nistagmo, diplopia e coma^(1,4).

A síndrome de hiperviscosidade pode levar a sangramentos em diversos órgãos e sistemas, como olhos (borramento da visão, diplopia, amaurose), sistema nervoso central (cefaléia, ataxia, coma, morte) e cardiovascular (raro), mucosas gengival, nasal e do trato digestivo, sendo geralmente de difícil controle⁽¹⁾.

O envolvimento do pulmão é raro, podendo manifestar-se por infiltrado (31% dos casos), massa (22%) e derrame pleural (19%). Vários fatores contribuem para dificultar o diagnóstico, pois tais doentes geralmente apresentam infecções de repetição, o que pode vir a mascarar as lesões pulmonares da doença; tumores pulmonares podem manifestar-se como síndromes paraneoplásicas elevando os níveis de IgM, além de existir associação freqüente entre macroglobulinemia primária e tumores. Os principais sinais e sintomas são dispnéia (presente em mais da metade dos casos), tosse seca (30%), e dor torácica em minoria dos doentes. Casos assintomáticos ocorrem em 15%. Em 75% dos casos com envolvimento pulmonar, há outros dados compatíveis com a doença, como linfadenopatia, hepatomegalia ou hepatoesplenomegalia. A biópsia transbrônquica revela

infiltrado linfocítico denso. O pulmão como a única sede das lesões é muito raro⁽¹⁻⁶⁾.

O diagnóstico muitas vezes não é conclusivo, pois o estudo anatomopatológico descrito não é patognomônico da doença, podendo mimetizar outras pneumopatias intersticiais. Entretanto, a correlação dos dados clínicos, radiológicos, laboratoriais (principalmente a eletroforese de proteínas) e histopatológicos geralmente é suficiente para selar o diagnóstico.

Antunha *et al.* descreveram um caso de macroglobulinemia de Waldenström com envolvimento pulmonar, cujo diagnóstico inicial era de processo infeccioso e, após tratamento específico, permaneceram as lesões radiológicas, sob a forma de infiltrado reticulonodular nas bases, evoluindo com derrame pleural. O estudo conjunto da história clínica, a apresentação típica da eletroforese protéica e demais exames laboratoriais fecharam o diagnóstico, porém a biópsia por toracotomia foi incharacterística⁽⁶⁾.

A terapia da macroglobulinemia de Waldenström é realizada com o uso de drogas imunossupressoras, tais como clorambucil, melfalan e ciclofosfamida. A sobrevida é variável, podendo-se obter média de 48 a 50 meses quando há resposta ao tratamento, e 24 meses sem esta. A apresentação da doença pode ser indolente, com evolução que dura 20 anos ou mais^(1,4).

Tendo em vista que não encontramos nenhuma outra doença que justificasse a etiologia do derrame pleural, é sugerido pelos autores que ele se enquadra como alteração pleuropulmonar da doença de base (macroglobulinemia de Waldenström).

REFERÊNCIAS

1. Wiernick PH, Carrelos GP, Kyle RA, Schiffer CA, Mackenzie MR. Macroglobulinemias. In: Neoplastic disease of the blood, 2nd ed., USA, 1991; 501-511.
2. Major D, Meltzer MH, Nedwich A et al. Waldenström's globulinemia presenting as a pulmonary mass. Chest 1973;64:760-762.
3. Neiman HL, Wolson AH, Berenson JE. Pulmonary and pleural manifestations of Waldenström's macroglobulinemia. Radiology 1973;107:301-302.
4. Rausch PG, Herion JC. Pulmonary manifestations of Waldenström macroglobulinemia. Am J Hematol 1980;9:201-209.
5. Winterbauer RH, Riggins RCK, Bauerweiser DE. Pleuropulmonary manifestations of Waldenström's macroglobulinemia. Chest 1974;66:368-375.
6. Antunha AJ, Santos ML, Saad FA, Bogossian M, Ratto OR. Alterações pulmonares na doença de Waldenström. J Pneumol 1976;2:19-24.