

Associação entre gamopatia monoclonal de significado indeterminado e hiperparatireoidismo primário no diagnóstico diferencial das hipercalcemias - Relato de Caso

Unknown significance monoclonal gammopathy (USMG) and primary hyperparathyroidism (PH) on differential diagnosis of hypercalcemia - Case Report

Autores

Cristianne da Silva Alexandre¹

Fabyan Esberard Beltrão²

Gilson Espinola Guedes Filho³

Sâmia Marques Lourenço⁴

Nardell José da Costa Freitas⁴

Raniere Nobre Fonseca⁴

¹ Doutorado (Professora Universitária).

² Especialista em Endocrinologia (Chefe da Divisão de Clínica Médica do HULW-UFPB).

³ Especialista em Hematologia (Médico do HULW-UFPB).

⁴ Acadêmica Medicina (Acadêmica Medicina).

RESUMO

A gamopatia monoclonal de significado indeterminado (GMSI) é uma doença pré-maligna rara assintomática, definida por uma concentração de imunoglobulina monoclonal no soro menor que 3 g/dL e uma proporção de células plasmocitárias na medula óssea menor que 10%, na ausência de lesões líticas ósseas, anemia, hipercalcemia e insuficiência renal relacionadas com a proliferação de células plasmáticas monoclonais. O hiperparatireoidismo primário (HP) é uma doença relativamente frequente, afetando aproximadamente um em cada 1000 indivíduos. Alguns trabalhos sugerem que a frequência de HP está aumentada em neoplasias, ampliando o espectro da etiologia da hipercalcemia nesses pacientes. Relata-se, aqui, um caso de paciente de 63 anos admitido para investigação de anemia, parestesias e dores em membros inferiores, além de insuficiência renal. Durante investigação, verificou-se hipercalcemia, pico monoclonal sérico de IgA/lambda, sem critérios para mieloma múltiplo, e adenoma de paratireoide. O mesmo foi submetido à paratireoidectomia, cujo anatomopatológico revelou adenoma de paratireoide. Após a cirurgia, houve retorno dos níveis de cálcio e de função renal ao normal.

Palavras-chave: gamopatia monoclonal de significância indeterminada, hipercalcemia, hiperparatireoidismo primário.

ABSTRACT

The monoclonal gammopathy of undetermined significance (USMG) is a pre-malignant rare asymptomatic disease, defined by a concentration of immunoglobulin in serum monoclonal more than 3 g/dL and a proportion of plasma cells in bone marrow more than 10% in the absence of lytic bone lesions, anemia, hypercalcemia and renal failure related to monoclonal cell proliferation. Primary hyperparathyroidism (PH) is a relatively frequent disease, affecting approximately one in 1,000 individuals. Some studies suggest that the frequency of PH is increased in cancer, broadening the spectrum of etiology of hypercalcemia in these patients. We report here a case of a 63 years-old patient admitted for investigation of anemia, paresthesias, pain in the lower limbs and kidney failure. During investigation, there was hypercalcemia, serum monoclonal peak of IgA/lambda without criteria for multiple myeloma and with parathyroid adenoma. Patient was submitted to parathyroidectomy, which anatomicopathological revealed parathyroid adenoma. After surgery, levels of calcium and kidney function returned to normal.

Keywords: hypercalcemia, hyperparathyroidism, primary, monoclonal gammopathy of undetermined significance.

Data de submissão: 06/11/2011.
Data de aprovação: 29/02/2012.

Correspondência para:

Cristianne da Silva Alexandre.
Universidade Federal da Paraíba.

Rua Poeta Luiz Raimundo Batista de Carvalho, nº 500, apto 801, Jardim Oceania. João Pessoa, PB, Brasil. CEP: 58037-530.
Email: cristiannesa@gmail.com

INTRODUÇÃO

As gamopatias monoclonais são doenças associadas à proliferação monoclonal de plasmócitos, também conhecidas como paraproteinemias, disproteinemias ou imunoglobulinopatias. Caracterizam-se pela produção e secreção de uma proteína monoclonal - imunoglobulina (Ig) ou um fragmento de Ig. Dentre elas, a gamopatia

monoclonal de significado indeterminado (GMSI) é a forma mais comum, com aumento da prevalência em idades mais avançadas. Apresenta prevalência em torno de 3% da população acima de 50 anos (sendo 1,7% em pacientes entre 50-59 anos e acima de 5% a em pacientes acima de 70 anos). A GMSI é definida pela presença de proteína M sérica < 3,0 g/dL

e/ou urinária < 1g em amostra de urina de 24 horas, infiltração plasmocitária medular menor que 10% e ausência de danos a órgãos e tecidos.¹

O hiperparatireoidismo primário (HP), por sua vez, é uma doença metabólica decorrente da hiperfunção autônoma de uma ou mais das glândulas paratireoides, resultando em aumento progressivo do nível sérico do hormônio paratireoideano (PTH) e do cálcio plasmático. A prevalência de HP é relatada em alguns estudos como sendo da ordem de 1-4 casos para cada 1.000 indivíduos, ocorrendo mais frequentemente em mulheres (relação 3:1) e com um pico de incidência entre 50 e 60 anos de idade. A etiologia mais comum é o adenoma de uma das quatro glândulas paratireoides, correspondendo a aproximadamente 85% dos casos.²

O adenoma de paratireoide caracteriza-se por proliferação predominante das células principais da paratireoide, formando nódulo tumoral, em geral, solitário, sendo raro acontecer em mais de uma glândula. Tal doença é inicialmente assintomática, com evolução clínica lenta e progressiva e com manifestações variadas. Dentre as principais manifestações clínicas destacam-se: náuseas, diarreia ou constipação, úlceras gastrointestinais, cálculos urinários ou biliares de repetição, nefrocalcinose, fratura óssea sem causa aparente ou por traumatismo leve, alterações psíquicas, fadiga e fraqueza neuromuscular e hipercalcemia.³

O HP parece ter frequência aumentada em neoplasias tanto benignas quanto malignas.⁴ Assim, a associação de HP e GMSI deve ser lembrada em casos de hipercalcemia. Devido à raridade dessa associação, apresenta-se aqui um relato de caso de paciente da Enfermaria de Clínica Médica do Hospital Universitário Lauro Wanderley - Universidade Federal da Paraíba.

RELATO DO CASO

B.E.L., 63 anos, sexo masculino, 54 kg, casado, agricultor, foi admitido no Hospital Universitário Lauro Wanderley (HULW) com queixa de adinamia, anorexia e perda ponderal de 10 kg em cinco meses. Associadamente, apresentava parestesia e dor em membros inferiores, além de constipação intestinal. Os sintomas foram progressivamente se intensificando e limitando suas atividades. De antecedentes, referia apenas hipertensão arterial sistêmica havia cinco anos.

No início dos sintomas, o paciente procurou assistência médica em outra cidade, onde foi diagnosticada anemia normocítica normocrômica e iniciado tratamento com complexos vitamínicos. Como não houve melhora, foi encaminhado para o HULW.

Durante a investigação inicial, verificou-se a presença de insuficiência renal (ureia = 100 mg/dL e creatinina = 2,5 mg/dL), hipercalcemia (cálcio sérico = 14 mg/dL), fósforo plasmático no limite inferior da normalidade (2,5 mg/dL) e anemia normocítica normocrômica (hemoglobina = 9 g/dL, hematócrito 27%, VCM 92% e CHCM 33,8%). Após uso de hidratação venosa e diurético de alça, os níveis de cálcio sérico permaneceram em torno de 12 mg/dL e a creatinina em torno de 1,9 mg/dL. Com esses achados, foi iniciada a investigação para mieloma múltiplo, cujos principais resultados estão descritos na Tabela 1.

TABELA 1 DADOS LABORATORIAIS NA INVESTIGAÇÃO HEMATOLÓGICA

Exame	Resultado
Eletroforese de proteínas séricas	Pico monoclonal em gama
Imunofixação proteínas séricas	Padrão monoclonal IgA/lambdas
Imunofixação proteínas urinárias	Ausência de proteínas monoclonais em urina de 24 hs
Raios x de ossos longos	Sem lesões líticas
Mielograma	< 10% de plasmócitos

Concluiu-se, então, não tratar-se de mieloma múltiplo e sim de gamopatia monoclonal de significado incerto (GMSI), que não justificava a ocorrência de hipercalcemia.

Durante a investigação da hipercalcemia, obteve-se o valor de paratormônio de 1240 pg/mL, ultrasonografia (USG) de rins e vias urinárias com nefrocalcinose bilateral e calciúria de 450 mg em 24 horas (8,3 mg/kg/dia). A USG de paratireoides revelou imagem nodular no terço inferior direito da tireoide sugestivo de aumento da paratireoide. A cintilografia de paratireoides demonstrou área hipercaptante na paratireoide inferior direita, tendo sido o paciente encaminhado para cirurgia de cabeça e pescoço. O mesmo foi submetido à paratireoidectomia, cujo anatomopatológico revelou adenoma de paratireoide. Após a cirurgia, houve retorno dos níveis de cálcio e

de função renal ao normal (cálcio plasmático = 9,8 mg/dL, creatinina plasmática = 1,5 mg/dL e fósforo plasmático = 3,5 mg/dL).

DISCUSSÃO

A GMSI é uma doença pré-maligna assintomática, definida por uma concentração de imunoglobulina monoclonal no soro de pelo menos 3 g/dL e proporção de células plasmocitárias na medula óssea menor que 10%, na ausência de lesões líticas ósseas, anemia, hipercalcemia e insuficiência renal relacionadas com a proliferação de células plasmáticas monoclonais.¹ É uma doença relativamente frequente, afetando aproximadamente 1% da população adulta geral, com aumento de prevalência em alguns pacientes, especialmente aqueles portadores de hepatite C quando a prevalência alcança 10%. O HP apresenta prevalência em torno de um em cada 10000 indivíduos, a maioria dos quais apresenta doença assintomática e sem complicações, sendo identificados devido à descoberta fortuita do aumento do nível de cálcio sérico.⁵

Alguns trabalhos sugerem que a frequência de hiperparatireoidismo primário (HP) está aumentada em neoplasias, ampliando o espectro da etiologia da hipercalcemia nesses pacientes.⁴

Apesar de rara, a associação de hiperparatireoidismo primário e gamopatia monoclonal não é excepcional e, apesar de ainda não esclarecida, acredita-se que esta associação se deva ao fato de que a imunoglobulina monoclonal pode atuar como um fator de crescimento para as células da paratireoide, de forma semelhante ao que acontece na estimulação de células da tireoide por imunoglobulina G na doença de Basedow Graves.^{6,7} Por outro lado, alguns autores sugerem que o aumento do paratormônio sérico estimula células osteoblásticas estromais a secretarem interleucina 6 (IL6) e essa interleucina seria responsável pelo desenvolvimento de células plasmáticas clonais.^{8,9}

Em um estudo prospectivo realizado entre 1997 e 1998, observou-se a presença de imunoglobulina monoclonal em 10% de 101 pacientes com HP em comparação com 2% de 127 pacientes submetidos a outras cirurgias e com 3% de 101 pacientes com doenças benignas da tireoide, reforçando a associação entre hiperparatireoidismo e paraproteinemias.⁴ Em relato de caso publicado por um grupo francês em 1996, foi descrita a associação de HP com GMSI com imunoglobulina tipo A, como no nosso caso.⁶ Apesar desses achados, alguns autores consideram

que devido à elevada prevalência de GMSI na população em geral (3%), a associação dessa entidade com patologias malignas e não malignas seja apenas coincidência.¹⁰

A insuficiência renal aguda (IRA) associada à hipercalcemia já é bem descrita na literatura, sendo atribuída à vasoconstricção renal. No caso das nefropatias decorrentes de gamopatias monoclonais, a lesão renal aguda ocorre principalmente devido à deposição intratubular de cadeias leves. Embora esta lesão ocorra principalmente em pacientes portadores de gamopatias monoclonais malignas, como o mieloma múltiplo, também tem sido relatada em pacientes com GMSI.¹¹ O tratamento definitivo da hipercalcemia com a paratireoidectomia resultou na resolução do quadro de IRA nesse paciente. Atualmente, o paciente permanece em seguimento nefrológico devido à nefrocalcinose e em seguimento hematológico.

O reconhecimento da associação de gamopatias monoclonais e HP é importante no diagnóstico diferencial de pacientes portadores de hipercalcemia, prevenindo o retardo no diagnóstico e sequelas evitáveis por meio do tratamento cirúrgico.

REFERÊNCIAS

1. Faria RMD, Silva ROP. Gamopatias monoclonais - critérios diagnósticos e diagnósticos diferenciais. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2007;29:17-22.
2. Shinjo SK, Pereira RMR, Borssatto AGF, Kochen JAL. Manifestações musculoesqueléticas no hiperparatireoidismo primário. *Rev Bras Reumatol* 2009;49:703-11.
3. Prospero JD, Baptista PPR, Amary MFC, Santos PPC. Paratireóides: estrutura, funções e patologia. *Acta Ortop Bras* 2009;17:53-7.
4. Arnulf B, Bengoufa D, Sarfati E, Toubert ME, Meignin V, Brouet JC, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy in patients with primary hyperparathyroidism: a prospective study. *Arch Intern Med* 2002;162:464-7.
5. Bida JP, Kyle RA, Therneau TM, Melton LJ 3rd, Plevak MF, Larson DR, et al. Disease associations with monoclonal gammopathy of undetermined significance: a population-based study of 17,398 patients. *Mayo Clin Proc* 2009;84:685-93.
6. Bellou A, Blain H, Guerci A, Jeandel C. Monoclonal gammopathy and primary hyperparathyroidism. Apropos of 2 cases and review of the literature. *Rev Med Interne* 1996;17:325-8.
7. Weetman AP, Yateman ME, Ealey PA, Black CM, Reimer CB, Williams RC Jr, et al. Thyroid-stimulating antibody activity between different immunoglobulin G subclasses. *J Clin Invest* 1990;86:723-7.
8. Roodman GD. Interleukin-6: an osteotropic factor? *J Bone Miner Res* 1992;7:475-8.
9. Treon SP, Anderson KC. Interleukin-6 in multiple myeloma and related plasma cell dyscrasias. *Curr Opin Hematol* 1998;5:42-8.
10. Rao DS, Antonelli R, Kane KR, Kuhn JE, Hetnal C. Primary hyperparathyroidism and monoclonal gammopathy. *Henry Ford Hosp Med J* 1991;39:41-4.
11. Ramos R, Poveda R, Bernís C, Ara J, Sunyer M, Arrizabalaga P, et al. Renal involvement in benign monoclonal gammopathies: an underdiagnosed condition. *Nefrologia* 2008;28:525-9.