

Tratamento da doença de depósito de cadeia leve idiopática: remissão completa com bortezomib e dexametasona

Treatment of idiopathic light chain deposition disease: complete remission with bortezomib and dexamethasone

Autores

João Tadeu Damian Souto Filho^{1,2}

Jorge Murilo Grillo Monteiro¹

Inêz Barcellos de Andrade^{1,2}

¹ Faculdade de Medicina de Campos (FMC).

² Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Fluminense (IFF).

Data de submissão: 17/02/2016.

Data de aprovação: 25/04/2016.

Correspondência para:

João Tadeu Damian Souto Filho.

Faculdade de Medicina de Campos, Campos dos Goytacazes-RJ.

Rua Barão da Lagoa Dourada, nº 320/1202, Centro, Campos dos Goytacazes, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
CEP: 28035-212

E-mail: drjoaotadeu@yahoo.com.br

DOI: 10.5935/0101-2800.20160071

RESUMO

A doença de deposição de cadeia leve (DDCL) é uma entidade clínica rara caracterizada pela deposição de cadeias leves das imunoglobulinas em diferentes tecidos e afeta principalmente os rins, seguido pelo fígado e coração. Manifesta-se frequentemente como síndrome nefrótica com proteinúria marcante e rápida deterioração da função renal. Mais de 50% dos casos são secundários ao mieloma múltiplo ou outras doenças linfoproliferativas, tendo seu tratamento bem estabelecido, voltado para o controle da doença de base. Em casos raros, não há detecção de uma doença hematológica associada, sendo referida como DDCL idiopática. Nestes casos, não há um consenso baseado em evidências sobre a abordagem terapêutica, tendo sua conduta baseada na experiência clínica dos casos relatados. Aqui, nós relatamos um caso de DDCL idiopática tratado com bortezomib e dexametasona atingindo resposta hematológica completa, redução significativa da proteinúria e recuperação da função renal.

Palavras-chave: cadeias leves de imunoglobulina; paraproteínas; síndrome nefrótica.

ABSTRACT

Light chain deposition disease (LCDD) is a rare clinical entity characterized by the deposition of light chain immunoglobulins in different tissues and primarily affects the kidneys, followed by the liver and heart. This disease often manifests as nephrotic syndrome with marked proteinuria and rapid deterioration of renal function. More than 50% of cases are secondary to multiple myeloma or other lymphoproliferative diseases, with a well-established treatment aimed at controlling the underlying disease. In rare cases, there is no detection of an associated hematological disease, referred to as idiopathic LCDD. In these cases, there is no evidence-based consensus on the therapeutic approach, and management is based on the clinical experience of reported cases. Here we report a case of idiopathic LCDD treated with bortezomib and dexamethasone with complete hematologic responses, significant reduction of proteinuria, and improved renal function.

Keywords: immunoglobulin light chains; nephrotic syndrome; paraproteins.

INTRODUÇÃO

Doença de depósito de cadeias leves (DDCL) pertence à família de doenças de deposição de imunoglobulina monoclonal, causada por uma discrasia de clones de células plasmáticas subjacentes, em que as cadeias leves de imunoglobulinas monoclonais são secretadas e depositadas nos tecidos, resultando em graus variados de perda de função do órgão.^{1,2}

Mais de 50% dos casos são secundários ao mieloma múltiplo (MM)

ou outra doença linfoproliferativa, tendo seu tratamento bem estabelecido, voltado para o controle da doença de base. Várias alternativas podem ser utilizadas, sendo que cada uma delas possui sua característica: corticosteroides, quimioterapia, imunomoduladores e transplante autólogo de células tronco hematopoéticas.³⁻¹¹

Entretanto, nos infreqüentes casos nos quais não há detecção de uma doença hematológica associada, denominados de doença de depósito de cadeia leve

idiopática, não existe um consenso sobre sua abordagem terapêutica, tendo sua conduta baseada na experiência de casos relatados. Devido a esse fato, o presente artigo objetiva relatar um caso de DDCL idiopática e discutir o tratamento empregado e sua boa resposta evolutiva.

RELATO DE CASO

Paciente masculino, 55 anos, cor parda, casado, técnico de produção de refino de petróleo, brasileiro, iniciou há cerca de 6 meses quadro de edema de membros inferiores, dispneia aos esforços e hipertensão arterial de difícil controle. Durante esse período, seu diagnóstico clínico e laboratorial era compatível com síndrome nefrótica, fazendo uso de prednisona 80 mg/dia, clonidina 0,1 mg 12/12h, espironolactona 25 mg 8/8h, furosemida de 40 mg 12/12h, losartan 50 mg 12/12h, captopril 50 mg 8/8h e alopurinol 100 mg.

Negava diabetes, cirurgias anteriores, etilismo e tabagismo. Apresentava história familiar de hipertensão arterial (pai).

Ao exame, o paciente apresentava-se hipocorado +/4+, anictérico, acianótico, afebril. Aparelho cardiovascular: ritmo cardíaco regular em dois tempos com bulhas normofonéticas sem sopros; pressão arterial: 220x120 mmHg; frequência cardíaca: 86 bpm. Aparelho respiratório: murmúrios vesiculares universalmente audíveis, com crepitações bibasais e SpO₂: 94%. Abdome: flácido, indolor, sem visceromegalias e peristalse presente. Membros inferiores: edema ++++/4+ com cacifo até a coxa.

Exames laboratoriais iniciais: hemoglobina: 10,9 g/dL; hematócrito: 33,5%; leucócitos: 16.200 com predomínio de neutrófilos, sem desvio à esquerda; plaquetas: 254.000/mm³; ureia: 164,9 mg/dL; creatinina: 1,98 mg/dL; ácido úrico: 9,8 mg/dL; cálcio: 8,7 mg/dL; sódio: 140 mEq/L; potássio: 5,1 mEq/L; eritropoetina: 10,5 U/mL; proteínas: 5,7 g/dL; albumina: 2,2 g/dL; ferritina: 238 mg/mL; triglicérides: 377 mg/dL; colesterol: 309 mg/dL; LDL: 140 mg/dL; HDL: 94 mg/dL; bilirrubinas totais: 0,56 mg/dL; TGO: 25 mg/dL; TGP: 31 mg/dL; fosfatase alcalina: 55 mg/dL; GGT: 28 mg/dL; FAN: 1/80; C3: 102 mg/dL; C4: 18 mg/dL; CH50: 90 U/mL; VHS: 20 mm/hr; PCR: 0,08 mg/dL; LDH: 658 U/L; B2-microglobulina: 3,0 mcg/ml.

Imunofixação de proteínas negativa; dosagem de cadeias leve kappa: 187 mg/L (normal: 170 a

370 mg/L); e lambda: 106 mg/L (normal: 90 a 210 mg/L); dosagem de cadeias leve livres kappa: 44,2 mg/L (normal: 5,71 a 26,3 mg/L) e lambda: 15,9 mg/L (normal: 3,3 a 19,4 mg/L). Resultados negativos para Anti-HCV, Anti-HBc, Anti-HBs, HBsAg, Anti-HIV, VDRL, Anti-SM, Anti-DNA, ANCA e fator reumatoide.

A avaliação de urina de 24h revelava uma progressiva elevação dos níveis de proteinúria: 7.215 mg/24h (6 meses antes), 8.128 mg/24h (2 meses antes) e 12.100 mg/24h.

Foi realizada biopsia renal por agulha, com resultado histopatológico indicando 18 glomérulos com aumento de volume, exibindo difuso alargamento nodular hialino a nível mesangial com celularidade moderada nesta área, distribuída, em sua maioria, na periferia dos nódulos.

Na imunofluorescência foi feita pesquisa de anticorpos para cadeia leve kappa, com resultado fortemente positivo na região mesangial glomerular e na periferia de capilar glomerular. Além disso, C3 foi evidenciado em localização mesangial de padrão granular. A coloração Vermelho Congo foi negativa. Assim, a conclusão diagnóstica foi de glomerulopatia nodular com identificação de cadeia leve kappa na análise por imunofluorescência.

Em decorrência da presença de nefropatia associada ao depósito de cadeia leve, havia a necessidade de se avaliar a associação com MM, além de se investigar o depósito de cadeias leves em outros órgãos.

Realizados exames de tomografia computadorizada de tórax, abdome e pelve, sem alterações dignas de nota. Ecocardiograma e eletrocardiograma permitindo caracterizar uma avaliação cardiovascular normal.

O inventário ósseo com radiografias de tórax, crânio, bacia, membros superiores e inferiores, assim como a ressonância magnética da coluna, não mostraram evidências de lesões líticas.

Realizada biópsia de medula óssea, com resultado de padrão habitual, livre de neoplasia. Também realizada biópsia de gordura abdominal para avaliação de amiloidose, tendo resultado negativo com coloração Vermelho Congo.

Assim, a presença de lesão renal com evidência de depósito tecidual de cadeia leve kappa concomitante com a elevação dos níveis sanguíneos de cadeia leve kappa, associado aos resultados negativos para MM e amiloidose, foram determinantes para se estabelecer o diagnóstico de DDCL.

O paciente foi submetido ao tratamento para DDCL com bortezomib e dexametasona, associado à profilaxia com sulfametoxazol-trimetoprim e aciclovir, tendo como objetivo a prevenção da infecção por *Pneumocystis jirovecii* e herpes vírus, respectivamente.

No decorrer do tratamento, evoluiu com queixas de dores epigástricas e hiporexia, sendo realizada endoscopia digestiva alta, que apresentava sinais de sangramento recente com úlcera gástrica em atividade, sendo iniciado tratamento com omeprazol.

Durante os ciclos de tratamento, o paciente evoluiu com parestesias de extremidades. De forma progressiva, o paciente apresentou astenia importante, dispneia aos esforços, anemia e hipotensão arterial. Suspeitado de efeito colateral associado ao bortezomib, com acometimento neurológico periférico tanto sensitivo quanto motor. Assim, foi suspenso o tratamento quimioterápico e os anti-hipertensivos.

Para confirmação do desenvolvimento da neuropatia periférica, foi realizada eletro-neuromiografia, tendo como conclusão polineuropatia periférica, adquirida, crônica, simétrica, focal e difusa, do tipo mielínica e axonal, sensorial e motora. Assim, foi iniciado tratamento com gabapentina e analgésicos. A evolução foi de melhora lenta e progressiva.

Após seis meses do término da quimioterapia, o paciente descrevia melhora importante das parestesias, fazendo uso esporádico de analgésicos. Neste momento, seu *clearance* de creatinina era de 101 mL/min e sua proteinúria de 24 horas era de 180 mg/24h, ambos resultados normais.

Paciente evoluiu favoravelmente, tendo retornado a suas atividades de trabalho após um ano do tratamento. Após 36 meses de acompanhamento, encontra-se em bom estado geral, fazendo uso de omeprazol, artovastatina e cálcio. Sua pressão arterial encontra-se dentro dos padrões de normalidade, sem sinais de edema, permanecendo discreta parestesia residual de extremidades.

Sua avaliação laboratorial encontra-se dentro da normalidade, com hemoglobina: 13,3 g/dL, hematócrito: 40,7%, ureia: 35 mg/dL, creatina: 1,02 mg/dL, *clearance* de creatina de 128,4 ml/min e proteinúria de 24 horas: 112 mg/24h.

DISCUSSÃO

A DDCL é uma rara entidade clínico-patológica caracterizada por deposição tecidual de cadeias leves

(kappa ou lambda) de imunoglobulina não amiloide, de forma granular e que não são marcadas pelo Vermelho Congo.² Essas cadeias leves irão se depositar primeiramente nos rins, porém fígado, coração, baço, intestino delgado, pele e sistema nervoso podem ser afetados também.¹ Desta forma, as manifestações clínicas resultantes dependem de quais tecidos estão envolvidos com a deposição desta substância e a consequente disfunção orgânica provocada.²

A idade média para diagnóstico de DDCL é 58 anos, representando uma população jovem se comparada com a população do MM.¹ Além disso, os homens são 2,5 vezes mais afetados do que as mulheres. Aproximadamente, 65% dos casos estão associados ao MM e 3% a outras desordens linfoproliferativas (leucemia linfocítica crônica). Além disso, 32% dos casos são de origem idiopática.³

As cadeias leves produzidas são filtradas pelos glomérulos e reabsorvidas nos tubos proximais através de endocitose mediada pelo receptor, portanto, o rim se torna um alvo importante para a deposição destas cadeias leves. A lesão renal apresenta-se por proteinúria e hematúria microscópica, evoluindo com declínio e progressão para uma glomerulonefrite ou para uma nefrite túbulo intersticial.

No fígado, local frequentemente afetado em 23% dos casos, os pacientes podem desenvolver insuficiência hepática e hipertensão porta. No coração, pode ocorrer um aumento da área cardíaca, cardiopatias restritivas e uma grave insuficiência cardíaca congestiva. Nos pulmões, há envolvimento preferencial do parênquima. E, por fim, no sistema nervoso há o desenvolvimento de neuropatia, devido à deposição de proteína tecidual.^{1,2}

É uma condição de difícil diagnóstico porque, em 40% dos casos, os pacientes podem não ter um distúrbio linfoproliferativo conhecido. Se as cadeias leves monoclonais estão presentes no soro e/ou urina, o diagnóstico torna-se mais fácil. Entretanto, a confirmação do diagnóstico de DDCL só se faz com a análise imunohistológica do tecido afetado.¹

Para excluir os diagnósticos diferenciais, são necessários o aspirado e biópsia de medula óssea para exclusão de MM e/ou amiloidose de cadeia leve. Tomografia computadorizada e PET Scan também podem ser feitos para avaliação de doenças sistêmicas.^{1,2}

O tratamento para a DDCL idiopática ainda é motivo de controvérsia, não havendo estudos clínicos

ou consenso, em decorrência de sua raridade.^{4,6} O tratamento depende do número e da natureza dos órgãos afetados, sendo que a deposição de cadeias leves diferentes não parece afetar sua evolução clínica.²

O prognóstico dos pacientes com essa entidade clínica depende da idade, da presença de MM e da presença de deposição de cadeias leves em outros órgãos, além do rim. Sendo assim, o tratamento é indicado quando há manifestação de doença sistêmica, disfunção renal sintomática e grave e quando há atividade concomitante do MM.²

Vários tratamentos são propostos, todos com o intuito de suprimir a produção das cadeias leves e melhorar a função renal do paciente. No caso relatado, o tratamento empregado foi o uso de bortezomib associado à dexametasona.

O bortezomib, um inibidor de proteassoma, atua, em parte, inibindo a ação do NFκB. A ativação do NFκB induz uma cascata pró-inflamatória com deposição de colágeno e alteração da matriz mesangial, cujo resultado em alterações patológicas na forma de glomeruloesclerose.^{1,4,5} Desta forma, a ação deste medicamento é voltada para a diminuição do dano renal e a melhora de sua função.

A associação desse quimioterápico com a dexametasona reduz a proteinúria de forma significativa, promove uma rápida resposta hematológica e melhora na função renal. Além disso, essa associação melhora os níveis pressóricos, promovendo a redução da quantidade de medicamentos anti-hipertensivos administrados ao paciente.^{3,4} Isso pode ser demonstrado no paciente apresentado. Seus níveis de proteinúria reduziram de 12.100 mg/24h para 112 mg/24h após o tratamento, concomitante à suspensão dos anti-hipertensivos e normalização da pressão arterial.

O principal efeito colateral observado do bortezomib foi o desenvolvimento de neuropatia periférica tanto sensitiva quanto motora. É um problema considerável, mas manejável na prática clínica, com redução da dose, mudança para administração subcutânea ou sua suspensão. Outros efeitos possíveis de ocorrer incluem uma leve e transitória hipotensão ortostática, transitória elevação das enzimas hepáticas e constipação.³⁻⁶

A associação de bortezomib e dexametasona mostra-se eficaz para o tratamento de pacientes com DDCL.³⁻⁶ O paciente que se encontrava com sua função deteriorada no começo do tratamento, evoluiu

com a melhora de sua filtração glomerular, com queda dos valores de proteinúria de 24h e com normalização do *clearance* de creatinina. Soma-se, a isso, o fato de que os efeitos colaterais desenvolvidos pelo foram os esperados para indivíduos que são tratados com bortezomib e dexametasona.

Em caso de não evolução favorável do paciente, outros tratamentos são propostos, dentre eles o transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas. Esse tratamento produz resultados benéficos de longo prazo, com redução da proteinúria e um aumento da taxa de filtração glomerular. Porém, os efeitos colaterais encontrados foram: bacteremia, diarreia, mucosite e óbitos.⁵⁻⁹

O tratamento com fármacos imunomoduladores, dentre eles a talidomida e lenalidomida, também é possível. A combinação desse agente com dexametasona é capaz de causar uma resposta hematológica durável e uma melhora da insuficiência renal.^{10,11}

Por fim, um tratamento empregado somente em últimas circunstâncias é o transplante renal. Nesse caso, deve ser reservado para aqueles pacientes com relativo curso benigno de sua doença e cuja produção de cadeias leves possa ser controlada.^{1,2}

CONCLUSÃO

A DDCL é ocasionada pela presença de cadeias leves de imunoglobulina nos diferentes órgãos. Dentre eles, o mais comum são os rins, o que ocasionará uma síndrome nefrótica com proteinúria marcante e deterioração rápida da função renal. A maioria dos casos são secundários ao MM ou outra doença linfoproliferativa, tendo seu tratamento bem estabelecido, voltado para o controle da doença de base.

Entretanto, nos infrequentes casos nos quais não há detecção de uma doença hematológica associada, denominados de DDCL idiopática, não existe um consenso sobre sua abordagem terapêutica, tendo sua conduta baseada na experiência de casos relatados. O paciente relatado foi tratado com bortezomib e dexametasona, mas, apesar dos efeitos colaterais, evoluiu com melhora clínica e resolução da proteinúria e recuperação da função renal de forma duradoura.

REFERÊNCIAS

1. Jimenez-Zepeda VH. Light chain deposition disease: novel biological insights and treatment advances. *Int J Lab Hematol* 2012;34:347-55.

2. Pozzi C, D'Amico M, Fogazzi GB, Curioni S, Ferrario F, Pasquali S, et al. Light chain deposition disease with renal involvement: clinical characteristics and prognostic factors. *Am J Kidney Dis* 2003;42:1154-63. PMID: 14655186 DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2003.08.040>
3. Gharwan H, Truica CI. Bortezomib-based chemotherapy for light chain deposition disease presenting as acute renal failure. *Med Oncol* 2012;29:1197-201. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s12032-011-9938-4>
4. Kastiris E, Migkou M, Gavriatopoulou M, Ziropiannis P, Hadjikonstantinou V, Dimopoulos MA. Treatment of light chain deposition disease with bortezomib and dexamethasone. *Haematologica* 2009;94:300-2. PMID: 19066331 DOI:<http://dx.doi.org/10.3324/haematol.13548>
5. Tovar N, Cibeira MT, Rosiñol L, Solé M, de Larrea CF, Escoda L, et al. Bortezomib/dexamethasone followed by autologous stem cell transplantation as front line treatment for light-chain deposition disease. *Eur J Haematol* 2012;89:340-4. PMID: 22690902 DOI:<http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0609.2012.01821.x>
6. Jimenez-Zepeda VH, Trudel S, Winter A, Reece DE, Chen C, Kukreti V. Autologous stem cell transplant for light chain deposition disease: incorporating bortezomib to the induction therapy. *Am J Hematol* 2012;87:822-3. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.23235>
7. Petrakis I, Stylianou K, Mavroei V, Vardaki E, Stratigis S, Stratakis S, et al. Biopsy-proven resolution of renal light-chain deposition disease after autologous stem cell transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:2020-3. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfq023>
8. Royer B, Arnulf B, Martinez F, Roy L, Flageul B, Etienne I, et al. High dose chemotherapy in light chain or light and heavy chain deposition disease. *Kidney Int* 2004;65:642-8. PMID: 14717936 DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00427.x>
9. Matsuzaki K, Ohsawa I, Nishitani T, Takeda Y, Inoshita H, Ishii M, et al. Marked improvement by high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in a case of light chain deposition disease. *J Nephrol* 2011;24:246-9.
10. Fujita H, Hishizawa M, Sakamoto S, Kondo T, Kadowaki N, Ishikawa T, et al. Durable hematological response and improvement of nephrotic syndrome on thalidomide therapy in a patient with refractory light chain deposition disease. *Int J Hematol* 2011;93:673-6. DOI:<http://dx.doi.org/10.1007/s12185-011-0829-4>
11. Gkotszamanidou M, Terpos E, Kastiris E, Dimopoulos MA. Hematologic response and stabilization of renal function in a patient with light chain deposition disease after lenalidomide treatment: a novel therapeutic approach? *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2014;14:e179-81. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clml.2014.06.002>