

CASO CLÍNICO

Amiloidose gastrointestinal



Maria João Pereira^{a,*}, Joana Raposo^b, Joana Carneiro^a, Zita Romão^a,
Lígia Prado^b, Luís Tomé^a e Carlos Sofia^a

^a Serviço de Gastreterologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

^b Serviço de Anatomia Patológica, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

Recebido a 9 de abril de 2013; aceite a 5 de setembro de 2013

Disponível na Internet a 22 de novembro de 2013

PALAVRAS-CHAVE

Hemorragia digestiva
baixa;
Amiloidose primária;
Mieloma múltiplo

KEYWORDS

Lower
gastrointestinal
bleeding;
Primary amyloidosis;
Multiple myeloma

Resumo A amiloidose primária (AL) é uma gamopatia monoclonal de envolvimento sistémico.

O envolvimento do trato gastrointestinal manifesta-se com sinais e sintomas variados e inespecíficos, podendo apresentar-se de forma distinta consoante a sua localização e mimetizar clínica e endoscopicamente outras doenças do foro digestivo, sendo o diagnóstico final estabelecido pelo exame histológico.

Os autores apresentam o caso clínico de um doente com hemorragia digestiva baixa, que apresentava várias sufusões hemorrágicas subepiteliais dispersas pela mucosa do cólon, como manifestação inicial de AL e mieloma múltiplo. Salienta-se a relevância deste caso pela sua raridade e pela iconografia endoscópica e histológica recolhida.

© 2013 Sociedade Portuguesa de Gastreterologia. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

Gastrointestinal amyloidosis

Abstract Primary (AL) amyloidosis is a monoclonal gammopathy of systemic involvement.

The involvement of the gastrointestinal tract is manifested by varied and nonspecific signs and symptoms, may present itself differently depending on their location, and clinically and endoscopically mimic other diseases of the digestive tract. The final diagnosis is established by histological examination.

The authors present the case of a patient with lower gastrointestinal bleeding who presented several subepithelial hemorrhagic suffusions distributed across the colonic mucosa, as the initial manifestation of primary AL amyloidosis and Multiple myeloma. We emphasize the relevance of this case for its rarity and the endoscopic and histological iconography collected.

© 2013 Sociedade Portuguesa de Gastreterologia. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: mariajoao.80@hotmail.com (M.J. Pereira).

Introdução

A amiloidose é uma entidade rara caracterizada pela deposição extracelular de proteínas fibrilares anormais insolúveis em vários tecidos ou órgãos e que caracteristicamente coram com o Vermelho do Congo. A classificação dos tipos de amiloidose baseia-se na identificação da proteína precursora que forma os respectivos depósitos¹⁻³.

A amiloidose primária (imunoglobulinas monoclonais de cadeias leves, AL) constitui o tipo mais comum de amiloidose e está associada a discrasia de células plasmáticas e à presença de cadeias leves monoclonais no soro e/ou na urina⁴. Os órgãos mais comumente afetados são o coração e os rins⁵. Cerca de 15% destes doentes apresentam mieloma múltiplo, sendo este o tipo de amiloidose que mais frequentemente envolve o trato gastrointestinal, podendo afetar qualquer parte do tubo digestivo e apresentar-se de forma distinta consoante a sua localização^{2,4}. As manifestações clínicas e endoscópicas são inespecíficas, podendo mimetizar outras doenças do foro digestivo^{2-4,6}.

A amiloidose primária (AL) raramente se apresenta com hemorragia gastrointestinal aguda, especialmente na ausência de doença noutra parte do organismo⁵. O diagnóstico definitivo é estabelecido pelo exame histológico^{2,3}.

Caso clínico

Doente do sexo masculino, de 76 anos de idade, caucasóide, internado com um quadro de hematoquezias e vômitos, com um dia de evolução. Concomitantemente apresentava queixas de dorso-lombalgias, astenia, fraqueza muscular global e tonturas, com cerca de 4 meses de evolução. Negava febre, alterações dos hábitos intestinais, dores abdominais, anorexia ou emagrecimento.

Internamento recente (há um mês) no serviço de medicina para estudo de lesões ósseas da coluna de provável natureza lítica, mialgias das cinturas escapular e pélvica e parestesias dos membros, tendo alta com o diagnóstico de polimialgia reumática e medicado com prednisolona. Neste último internamento constatou-se também a elevação da fosfatase alcalina, transaminases e LDH, e hipogamaglobulinemia.

Ao exame objetivo destacava-se a presença de sinais de desidratação e edemas periféricos ligeiros. Hemodinamicamente estável, sem febre, alterações à auscultação cardiopulmonar, adenopatias ou organomegalias. Ao toque retal constatou-se a presença de sangue vivo no dedo de luva.

Antecedentes de insuficiência cardíaca, hipertensão arterial (HTA), bloqueio completo de ramo direito (BCRD), bloqueio auriculoventricular (BAV) de 1.º grau, cirurgia à coluna lombar em 2010 (laminectomia de L3 e L4 e artrodese laterotransversa por estenose da coluna vertebral), doença do refluxo gastroesofágico, dislipidemia e adenomas do cólon. Medicado com lansoprazol, valsartan e hidroclorotiazida, pregabalina, diazepam, sinvastatina, bioflavonóides, ranelato de estrôncio e prednisolona.

Analicamente, apresentava hemoglobina 16 g/dL, leucocitose de 25.000 células/μL, com neutrofilia de 22.250 células/

μL, plaquetas 243.000 células/μL, tempo de protrombina 11,5 (controlo 10) segundos, tempo de trombolastina parcial ativado 27 (controlo 30) segundos, velocidade de sedimentação 4 mm/1.ª hora, ureia 11,7 mmol/L, creatinina 64,4 μmol/L, sódio 139 mmol/L, potássio 4,14 mmol/L, cálcio 2,21 mmol/L, proteínas totais 60,5 g/L, albumina 40 g/L, bilirrubina total 23,1 μmol/L, fosfatase alcalina 211 U/L, TGO 67 U/L, TGP 71 U/L, LDH 916 U/L e proteína c reativa 7,7 mg/dL. A radiografia do tórax revelou aumento do índice cardiotorácico. A ecografia abdominal não mostrou alterações do fígado nem dos restantes órgãos avaliados.

Realizou colonoscopia que revelou presença de sangue e coágulos no lúmen em todo o trajeto a jusante do ângulo hepático, áreas de mucosa congestiva e friável, com sufusões subepiteliais de coloração arroxeada pericentimétricas a nível do ângulo hepático, transversa e sigmoide, onde foram realizadas biopsias.

Pela hipótese diagnóstica inicial de colite isquémica, o doente realizou fluidoterapia endovenosa e restante terapêutica médica de suporte, contudo, sem necessidades transfusionais de concentrado eritrocitário.

A endoscopia digestiva alta mostrou, similarmente, a presença de sufusões subepiteliais no antro. O estudo histológico identificou depósitos de amiloide nas mucosas do cólon e gástrica.

Constatou-se evolução clínica favorável, com remissão espontânea da hemorragia digestiva e sem recorrência das perdas hemáticas.

Com o intuito de identificar uma etiologia subjacente à amiloidose realizou estudo complementar. Efetuou medulograma que revelou a presença de 20% de plasmócitos de origem monoclonal, compatível com o diagnóstico de mieloma múltiplo, confirmado posteriormente pela imunofenotipagem medular. Diminuição das imunoglobulinas séricas, nomeadamente G 2,5 g/L (7,0-15,0), A <0,24 g/L (0,6-4,0), M <0,16 g/L (0,6-3,0). Cadeias leves livres no soro Kappa 0,18 g/L (0,33-1,90), Lambda 0,62 g/L (0,57-2,63). Eletroforese das proteínas séricas sem alterações e urinárias com vestígios de proteinúria tipo tubular. Imunofixação sérica com acentuada hipogamaglobulinemia. Sem alterações na imunofixação urinária. Cadeias leves livres na urina Kappa 2,6 mg/dL (0,135-2,42) e Lambda 0,8 mg/dL (0,024-0,666). Clearance da creatinina 46,3 ml/min e proteinúria das 24 horas de 103 mg (42,0-255,0). Realizou ressonância magnética à coluna que revelou vários focos hipointensos sugestivos de infiltração mielomatosa a nível cervical, torácico e lombar. Além das alterações referidas, identificaram-se alterações degenerativas da coluna com unco-discartroses e protusões disco-osteofitárias, motivando ligeira compressão da medula a nível cervical. A TAC do tórax, abdómen e pélvis não mostrou alterações de relevo. O ecocardiograma transtorácico identificou hipertrofia moderada do septo basal anterior e acentuada do septo interventricular, com ligeiro aumento da refração e padrão de disfunção diastólica do tipo pseudonormal.

Pelo diagnóstico de mieloma múltiplo, não secretor, sintomático, iniciou quimioterapia com melfalan e prednisolona. Foi orientado para reabilitação e pelo elevado risco de fraturas ósseas colocado colete dorso-lombostato.

A reavaliação por colonoscopia esquerda, realizada 4 meses depois de diagnóstico de amiloidose gastrointestinal, e ainda durante o tratamento com quimioterapia, revelou a nível do sigmoide a persistência das lesões descritas previamente.

O doente não apresentou recidiva da hemorragia digestiva. Contudo, registaram-se 2 internamentos posteriores por intercorrências infecciosas, nomeadamente infeções respiratórias.

Discussão

A amiloidose não é uma doença única, mas sim um grupo de doenças que partilham a característica comum de depósito de proteínas na matriz extracelular¹.

Pode ser adquirida ou hereditária, sistémica ou localizada a um único órgão, como o trato gastrointestinal^{3,6}. A verdadeira incidência da amiloidose é desconhecida pois apenas os doentes sintomáticos são investigados⁸.

A nomenclatura atual da doença consiste na primeira letra – A (de amiloide) – seguida pela descrição da natureza da proteína precursora que forma os respetivos depósitos^{1,2}.

Existem 6 tipos diferentes de amiloidose. A AL, com deposição de cadeias leves, é a forma mais comum. A amiloidose secundária (AA) é causada pela deposição de fragmentos de proteína de fase aguda, a proteína amiloide A sérica (SAA), causada por distúrbios inflamatórios crónicos ou infeções^{3,6,7}. Outros tipos de amiloidose são: a amiloidose relacionada com a diálise (A β 2MG), causada pela deposição de β 2-microglobulina; a amiloidose hereditária, nomeadamente a polineuropatia amiloidótica familiar (FAP), causada pela deposição de transtirretina; a amiloidose senil; e as formas localizadas de amiloidose no esófago, estômago, intestino delgado e/ou no cólon^{2,6-8}.

O envolvimento gastrointestinal na AL é comum, sendo estimado em 98% em algumas séries de autópsias⁵. Contudo, a apresentação inicial da AL como hemorragia digestiva é raramente reportada na literatura^{5,9}.

Os sinais e sintomas dependem da localização do trato gastrointestinal que está envolvida². O envolvimento do estômago e do duodeno é incomum, sendo a maioria dos doentes assintomáticos. Os sintomas podem incluir náuseas, vômitos, epigastralgias e hematemeses². No presente caso o doente apresentou um episódio de vômitos coincidente temporalmente com a hemorragia digestiva baixa.

A hepatomegália é comum nos doentes com AL¹. Na presença de insuficiência cardíaca pode ser difícil diferenciar a congestão hepática da infiltração por amiloide, contudo, a presença de hepatomegália dura e irregular, particularmente se associada a elevação da fosfatase alcalina, fortemente sugere esta última entidade¹. No presente caso, o doente apresentava elevação da fosfatase alcalina e das transaminases, mas sem alterações da imagiologia hepática.

A deposição de amiloide, quando presente, é maior a nível do intestino delgado. Clinicamente pode traduzir-se por diarreia, esteatorreia, enteropatia perdedora de proteínas, isquemia mesentérica, hemorragia, intussusceção, pneumatose intestinal, obstrução ou pseudo-obstrução^{4,6,9-11}. Os achados endoscópicos mais frequentes

incluem aparência granular fina, pólipos, erosões, ulcerações ou friabilidade da mucosa^{10,12-14}.

As manifestações clínicas da amiloidose do cólon podem mimetizar outras doenças, tais como doença inflamatória intestinal, neoplasias, colite isquémica ou colite colagenosa. Endoscopicamente podemos encontrar protusões polipoides, úlceras, hematomas da submucosa, nódulos, colite bolhosa hemorrágica, estreitamento luminal, perda das haustrações e espessamento das pregas mucosas do cólon^{3,4,15-17}.

A hemorragia digestiva baixa, que pode ser a manifestação inicial da amiloidose do cólon em cerca de 25-45% dos doentes, tal como aconteceu no presente caso clínico, pode ser causada por isquemia, enfarte, ulceração, lesão infiltrativa ou secundária a hemorragia em babamento generalizada sem uma fonte identificável. Geralmente ocorre na ausência de distúrbios da coagulação^{4,9}. Contudo, as doenças hemostáticas são comuns na AL, estando descritas na história de 28% destes doentes. Equimoses cutâneas e púrpura são as alterações mais frequentemente registadas. Hemorragias significativas são mais comuns a partir do trato digestivo e renal. A frequência da deficiência de fator x nestes doentes foi estimada em 14%¹⁸. No presente caso, perante a normalidade dos tempos de coagulação não se efetuou doseamento de fatores de coagulação.

Perante esta diversidade de aspetos clínicos e endoscópicos, o diagnóstico da amiloidose requer um elevado nível de suspeita por parte dos endoscopistas.

O diagnóstico requer a confirmação histológica da presença de amiloide. No presente caso clínico e atendendo aos achados clínicos e endoscópicos, a hipótese diagnóstica colocada inicialmente foi a de uma colite isquémica, quando na realidade, e de forma surpreendente, se tratavam de depósitos de amiloide na mucosa.

O órgão classicamente a ser biopsado com o intuito de se diagnosticar amiloidose tem sido o reto e a gordura submucosa, contudo, o restante trato gastrointestinal, o fígado, a medula óssea e os rins também podem ser utilizados para esse fim². Os depósitos de amiloide aparecem homogêneos e amorfos à microscopia ótica. Coram de rosa pela hematoxilina e eosina e exibem metacromasia com o metil violeta. A coloração pelo Vermelho do Congo é a mais específica, produzindo a característica coloração avermelhada à microscopia ótica e birrefringência verde-maçã à luz polarizada^{2,7}. A imunohistoquímica, por sua vez, permite a determinação do tipo específico de amiloide^{2,4,6}.

O tratamento depende do tipo de amiloidose. O objetivo do tratamento da amiloidose AL é suprimir a síntese de cadeias leves de imunoglobulinas mediante o controlo do distúrbio hematológico subjacente com quimioterapia. Recentemente, a quimioterapia em altas doses com melfalan e prednisolona e o transplante (autólogo) de células estaminais têm sido realizados neste tipo de amiloidose, com resultados encorajadores, além das medidas de suporte gerais e nutricionais². Com a resposta hematológica ocorre regressão dos depósitos de amiloide, resultando em estabilização e melhoria da função orgânica^{2,6}. No presente caso, o doente não apresentou recidiva da hemorragia digestiva baixa após iniciar quimioterapia dirigida ao mieloma múltiplo.

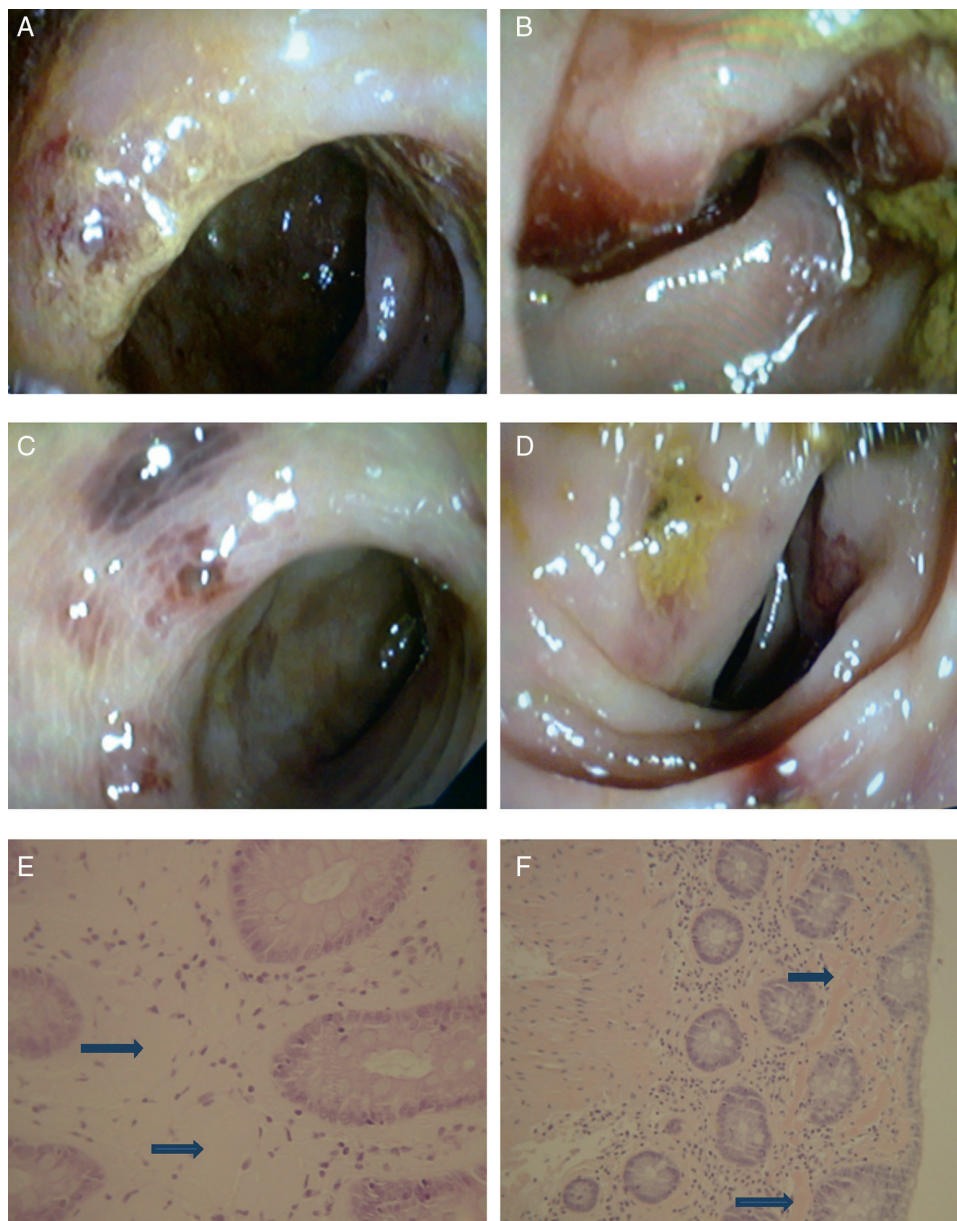


Figura 1 A colonoscopia mostrou áreas de mucosa congestiva e friável, com sufusões subepiteliais de coloração arroxeada pericentimétricas (A, B, C, D) a nível do ângulo hepático, transverso e sigmoide. O estudo histológico revelou na mucosa cólica deposição de material eosinofílico claro com aspeto amorfo (Figura 1E – hematoxilina e eosina, ampliação 400x). Este material cora pelo Vermelho do Congo (Figura 1F, ampliação 200x) e apresenta birrefringência verde à luz polarizada – depósitos de amiloide na mucosa cólica (setas).

Conclusão

Em conclusão, a AL com envolvimento gastrointestinal é uma entidade pouco frequente na prática clínica diária, manifesta-se clínica e endoscopicamente de forma inespecífica, podendo mimetizar outras doenças do foro digestivo. A deteção endoscópica de sufusões hemorrágicas subepiteliais ou hematomas petequiais no contexto de hemorragia gastrointestinal deve levar à suspeita diagnóstica desta doença, conferindo à histologia o papel diagnóstico final. Portanto, os autores pretendem salientar a relevância da realização de biópsias perante a presença de achados

inespecíficos na endoscopia e sempre que a clínica o justifique (figs. 1 e 2).

Responsabilidades éticas

Proteção de pessoas e animais. Os autores declaram que para esta investigação não se realizaram experiências em seres humanos e/ou animais.

Confidencialidade dos dados. Os autores declaram ter seguido os protocolos de seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de pacientes e que todos os pacientes

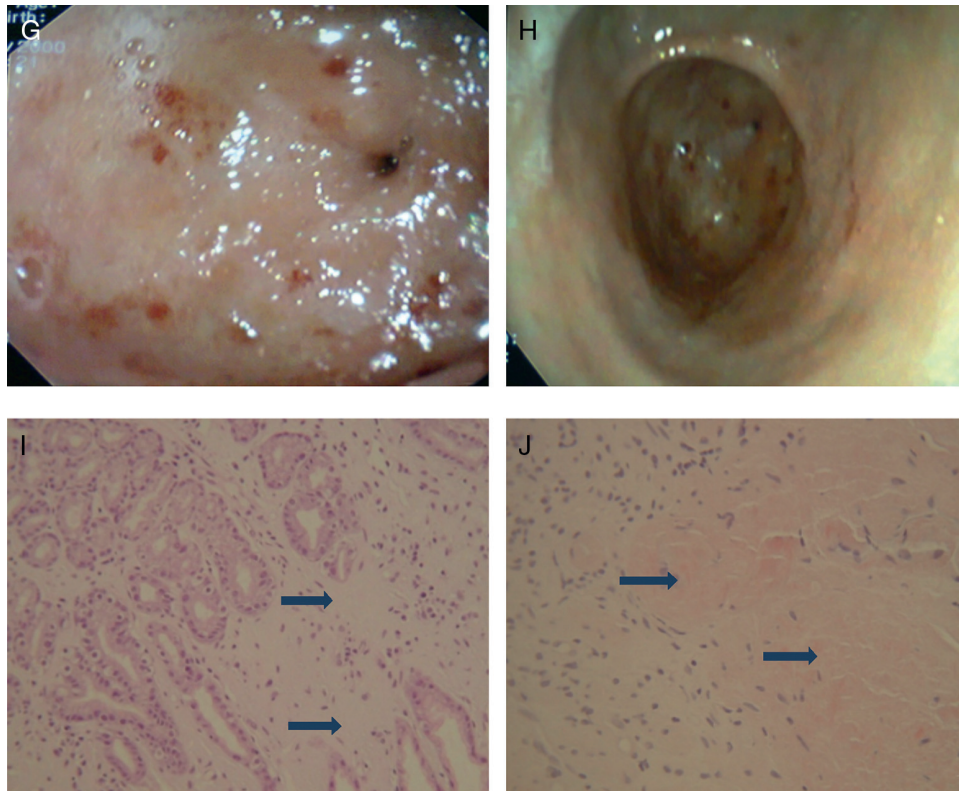


Figura 2 A endoscopia digestiva alta mostrou a presença de sufusões subepiteliais no antro (G, H). No estudo histológico observou-se na lâmina própria da mucosa gástrica depósitos de substância eosinofílica clara, de aspecto amorfo (Figura 2 I – hematoxilina e eosina, ampliação de 200x). Os depósitos descritos coram com Vermelho do Congo (Figura 2 J, ampliação 400x) e apresentam birrefringência verde à luz polarizada – depósitos de amiloide na mucosa gástrica (setas).

incluídos no estudo receberam informações suficientes e deram o seu consentimento informado por escrito para participar nesse estudo.

Direito à privacidade e consentimento escrito. Os autores declaram ter recebido consentimento escrito dos pacientes e/ou sujeitos mencionados no artigo. O autor para correspondência deve estar na posse deste documento.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Bibliografia

- Falk RH, Comenzo RL, Skinner M. The systemic amyloidoses. *N Engl J Med.* 1997;337:898-909.
- Ebert EC, Nagar M. Gastrointestinal manifestations of amyloidosis. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:776-87.
- Hokama A, Kishimoto K, Kobashigawa C, Tetsuo H, Kinjo N, Kinjo F, et al. Endoscopic and histopathological features of gastrointestinal amyloidosis. *World J Gastrointest Endosc.* 2011;3:157-61.
- Maza I, Vlodavsky E, Eliakim RA. Rectal Bleeding as a presenting symptom of AL amyloidosis and multiple myeloma. 2010;2:44-6.
- Spier BJ, Einstein M, Johnson EA, Zurcicik 3rd AO, Hu JL, Pfau PR. Amyloidosis presenting as lower gastrointestinal hemorrhage. *WMJ.* 2008;107:40-3.
- Sattianayagam PT, Hawkins PN, Gillmore JD. Systemic amyloidosis and the gastrointestinal tract. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2009;6:608-17.
- Petre S, Shah IA, Gilani N. Review article: Gastrointestinal amyloidosis - clinical features, diagnosis and therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27:1006-16.
- Ebert EC. Two Cases of Gastric and Esophageal Amyloidosis. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2009;5(8):575-6.
- Kim SH, Kang EJ, Park JW, Jo JH, Kim SJ, Cho JH, et al. Gastrointestinal amyloidosis presenting with multiple episodes of gastrointestinal bleeding. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2009;32:577-80.
- Tada S, Lida M, Yao T, Kawakubo K, Yao T, Okada M, et al. Endoscopic features in amyloidosis of the small intestine: Clinical and morphologic differences between chemical types of amyloid protein. *Gastrointest Endosc.* 1994;40:45-50.
- James DG, Zuckerman GR, Sayuk GS, Wang HL, Prakash C. Clinical recognition of AL type amyloidosis of the luminal gastrointestinal tract. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5: 582-8.
- Bellutti M, Weigt J, Mönkemüller K, Röcken C, Wieners G, Dombrowski F, et al. Localized primary AL-type amyloidosis of the jejunum diagnosed by double-balloon enteroscopy. *Endoscopy.* 2007;39 Suppl 1:E134-5.
- Mandelli G, Radaelli F, Amato A, Terreni N, Paggi S, Spinzi G, et al. The spectrum of small-bowel lesions of AL-type amyloidosis at capsule endoscopy. *Endoscopy.* 2009;41 Suppl 2: E51-2.
- Pollack MJ, Isenberg GA. Isolated small bowel amyloidosis seen with capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2007;66: 829-30.

15. Hokama A, Kishimoto K, Azama K, Chinen H, Kinjo F, Kato S, et al. An unusual cause of haematochezia. *Gut*. 2010;59:793.
16. Dray X, Treton X, Joly F, Lavergne-Slove A, Uzunhan Y, Chiche A, et al. Hemorrhagic bullous colitis as a primary manifestation of AL amyloidosis. *Endoscopy*. 2006;38 Suppl 2: E15-6.
17. Hui YT, Lam TW, Yee Lam PW, Yan Wu WH, Lam WM. Narrow-band imaging system with magnifying endoscopy for rectal amyloidosis. *Gastrointest Endosc*. 2008;68:400-1.
18. Munford AD, O'Donnel J, Gillmore JD, Manning RA, Hawkins PN, Laffan M. Bleeding symptoms and coagulation abnormalities in 337 patients with AL-amyloidosis. *Br J Hematol*. 2000;110:454-60.