

# Caso Clínico

## Case Report

Raquel Cavaco\*  
Célia Machado\*\*  
J. Gorjão Clara\*\*\*

### Não fosse no pé o calcanhar de Aquiles – A propósito de um caso clínico

#### *Shouldn't the Achilles' Heel be on the foot – Regarding a clinical case*

Recebido para publicação/received for publication: 08.07.26  
Aceite para publicação/accepted for publication: 08.07.24

#### Resumo

A suspeição está na base de uma investigação clínica completa, sendo de extrema importância a revisão dos casos clínicos nos quais não conseguimos estabelecer um diagnóstico definitivo. Desta revisão surgem hipóteses diagnósticas que contemplam doenças raras, como a macroglobulinemia de Waldenstrom, doença linfoproliferativa de células tipo B, caracterizada por infiltração medular e produção de IgM monoclonal. Em 1% destas gamopatias são diagnosticadas formas biclonais. Apresentamos o caso clínico de um doente com 74 anos, internado em Outubro/04 por colecistite aguda, tendo os exames pré-operatórios revelado derrame pleu-

#### Abstract

Clinical suspicion is the bedrock of a thorough clinical work-up, and a review of the clinical files with no definitive diagnosis is a must. Such a review can uncover rare diagnoses, such as Waldenstrom's macroglobulinaemia, a proliferative B-cell disease characterised by medular infiltration and monoclonal IgM production. 1% of these are biclonal. We present a case of a 74 year old patient diagnosed in October 2004 with acute cholecystitis. Surgical evaluation revealed bilateral pleural effusion with an inconclusive aetiology. Patient underwent a right pleurodesis in May

\* Interna do Internato Complementar de Medicina Interna

\*\* Assistente Graduada de Medicina Interna

\*\*\* Director do Serviço de Medicina Interna II

Serviço de Medicina Interna II do Hospital de Pulido Valente

#### Correspondência / Correspondence to:

Raquel Avelãs Nunes Silvestre Cavaco  
Rua de Arrozeiras Lote 1 A 9, 1685 – 058 Caneças  
TM: 969410552  
Email: raquelcavacopt@yahoo.com

ral bilateral. Durante o internamento foi feita minuciosa investigação etiológica, que foi contudo inconclusiva. Em Maio/05 foi internado, tendo sido submetido a talcagem pleural direita e a investigação clínica, também esta inconclusiva. Em Julho/05 foi reinternado num serviço de medicina interna, por anasarca e dor nos pés. Fez-se nova investigação e o diagnóstico final foi de macroglobulinemia de Waldenstrom.

**Rev Port Pneumol 2008; XIV (6): 869-874**

**Palavras-chave:** Macroglobulinemia de Waldenstrom, hemato-oncológico, hiperviscosidade, electroforese de proteínas séricas, imunoserologia, infiltração medular, critérios diagnósticos.

2005 and the aetiology remained inconclusive. The third evaluation, in July 2005, led to a final diagnosis of Waldenstrom's macroglobulinaemia.

**Rev Port Pneumol 2008; XIV (6): 869-874**

**Key-words:** Waldenstrom's macroglobulinemia, hemato-oncology, hyperviscosity, protein electrophoresis, immune serology, medullar infiltration, diagnostic criteria's.

## Introdução

A macroglobulinemia de Waldenstrom, descrita pela primeira vez em 1944 por Jan Waldenstrom, é uma doença linfoproliferativa de células tipo B, caracterizada por infiltração medular e produção de imunoglobulina (Ig) M monoclonal. É uma doença rara, constituindo 2% das doenças hemato-oncológicas. Tem, caracteristicamente, um início clínico insidioso e inespecífico, sendo o curso clínico indolente na maioria das situações. Contudo, em 6% dos casos há evolução para uma variante imunoblástica agressiva. Os sintomas são secundários à presença e propriedades da IgM ou à infiltração tumoral propriamente dita. Os sintomas tipicamente associados à IgM são: hiperviscosidade sanguínea, crioglobulinemia, amiloidose (depósito de cadeias frias); e neuropatia periférica. Os resultados da infiltração tumoral são: citopenias (por infiltração medular), febre, suores nocturnos e per-

da ponderal, adenopatias e organomegalias. Constituem critérios de diagnóstico: presença de IgM monoclonal em qualquer concentração, infiltração da medula óssea por pequenos linfócitos com diferenciação plasmocitóide; e documentação por biópsia óssea de padrão intertrabecular. As formas bi ou triclonais de doença linfoproliferativa são muito raras e é pouco conhecida a real patogénese e o prognóstico destas situações.

## Caso clínico

Doente do sexo masculino, 74 anos, raça branca, estucador reformado, com antecedentes de hipertensão arterial, medicado com furosemido e captopril, hiperuricemia, litíase vesicular e hábitos alcoólicos moderados (70g álcool/dia). Sem hábitos tabágicos ou outros hábitos medicamentosos. Aparentemente bem até Outubro/04, altura em que foi internado por colecistite aguda.

A preparação pré-cirúrgica revelou derrame pleural bilateral. Da avaliação realizada salienta-se: toracocenteses e biópsias pleurais inconclusivas, com ausência de granulomas ou células neoplásicas e broncofibroscopia com cultura em meio Lowenstein-Jensen positiva. A esta altura foi colocada a hipótese diagnóstica de tuberculose pulmonar e foi iniciada terapêutica antibacilar quádrupla, que interrompeu três meses depois por isolamento de *Mycobacterium fortuitum* nas secreções brônquicas cultivadas. Durante o internamento o doente desenvolveu, concomitantemente, ascite e marcados edemas dos membros inferiores, salientando-se ainda da restante investigação realizada: provas de função renal e hepática sem alterações, marcadores tumorais, HCV, HBV e HIV 1,2 negativos, ecocardiograma e tomografia (TC) abdominal sem alterações. Teve alta em Março/05, referenciado à consulta de pneumologia.

Em Maio foi referenciado para um serviço de cardiotorácica com indicação para realizar biópsia pleural por videoscopia, que revelou: pleurite inespecífica, com infiltrados linfoplasmocitários, pneumonia intersticial inespecífica e citologia negativa para neoplasia. Após realização de pleurodese com talco à direita, foi transferido para um serviço de pneumologia. Neste, foi apurado, de novo, em termos de exame objectivo, anasarca, conglomerados adenopáticos axilares e inguinais e equimoses dispersas no tronco e face, salientando-se da investigação realizada:  $\beta$ 2-microglobulina 4,78, electroforese de proteínas sem alterações, com excepção de hipoalbuminemia, estudo de trombofilias – APTT prolongado, D-dímeros aumentados e função tiroideia sem alterações; TC tórax revelou abundantes derrames

pleurais bilaterais com colapso pulmonar e adenomegalias mediastínicas e axilares; biópsia adenopatia axilar – gânglios linfáticos com regressão adiposa, sem neoplasia. Teve alta um mês depois, sem diagnóstico estabelecido e referenciado à consulta de medicina interna.

Foi internado passado oito dias, no nosso serviço de Medicina, por anasarca de novo, refractária à terapêutica antidiurética instituída. Da história clínica apurou-se ainda parestesias e dor tipo picada na planta dos pés, com cerca de três anos de evolução, que agravava com a marcha, com o decúbito e com o calor. De referir ainda perda ponderal quantificada em cerca de 20 kg em um ano, astenia e anorexia.

Ao exame objectivo apresentava-se letárgico e com discurso arrastado, normotenso, pele com livedo *reticularis* mais evidente ao nível do tronco e membros superiores, com lesões bulhosas que evoluíram com transformação progressiva em úlceras em placa, acrocianose e isquemia digital (Fig. 1). Mucosas pálidas, hidratadas. Escleróticas anictéricas. Apresentava conglomerado adenopático axilar esquerdo de consistência dura, móvel, indolor à palpação. À auscultação cardiopulmonar, abolição do murmúrio vesicular nos dois terços inferiores de ambos os hemitóraxes e à palpação abdominal ascite volumosa, sem organomegalias. Edema do terço inferior de ambas as pernas. Do exame neurológico realizado salienta-se: hipotonia generalizada, mais marcada ao nível dos membros inferiores, com força muscular grau IV em todos os segmentos musculares testados, neuropatia periférica com hipostesia algica e vibratória e alterações da sensibilidade proprioceptiva em ambos os pés (não foi possível testar a marcha).



**Fig. 1** – Imagem de livedo *reticularis* da perna e pé e isquemia do primeiro dedo do pé esquerdo

Dos exames laboratoriais realizados salienta-se: anemia normocítica normocrômica, APTT prolongado, VS aumentada, insuficiência renal, hiperuricemia, padrão de hepatocolestase (Quadro I). A electroforese de proteínas séricas revelou pico monoclonal  $\gamma$ -globulina e a paracentese revelou líquido

**Quadro I** – Resultados da avaliação laboratorial realizada no internamento no serviço de medicina interna

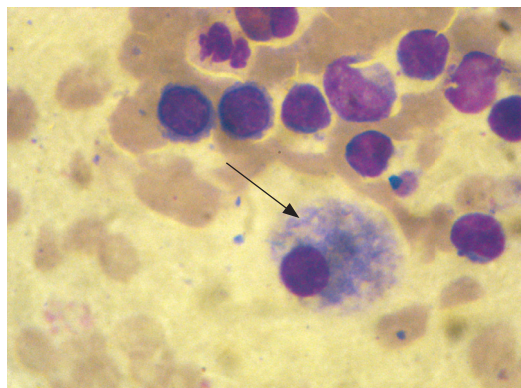
Hb 12,5g/dl	Cálcio total/ ioniz. 9,9/4,27mg/dL
VGM 85,6fL	AST 30U/L
HGM 29,5pg	ALT 41U/L
Leucócitos 7890x109/L	Bil. Total 1,0mg/dL
73%N; 13%L; 12% M; 0,8%E; 0,6% B	FA 440U/L
Plaquetas 403000x109/L	$\gamma$ -GT 149U/L
TP 12,1/10seg	LDH 761U/L
APTT 38,4/28,4	Proteínas totais 6,6g/dL
VS ↑	PCR 2,2mg/dL
Ureia 66mg/dL	Urina II sem alterações
Creatinina 1,46mg/dL	Na 134mEq/L
Ácido úrico 7,7mg/dL	K 4,2mEq/L

ascítico amarelo-citrino, exsudado com abundantes células (72% linfócitos, 3% plasmócitos, 19% polimorfonucleados), citologia e microbiologia negativas.

Dos métodos de imagens realizados salienta-se: ecografia abdominal – “(...) hepatomegalia ligeira de contornos regulares e ecoestrutura homogênea. Litíase vesicular. Esplenomegalia com 13 cm e estrutura homogênea. Ascite (...)”; TC toracoabdominopélvica – “(...) volumoso derrame pleural bilateral, septado, condicionando atelectasias passivas. Volumosa ascite. Volumosas e numerosas adenopatias axilares bilaterais, retrocrurais e retroperitoneais adjacentes à aorta e veia cava”.

Com base no quadro clínico e nos achados laboratoriais, foi colocada a hipótese diagnóstica de gamapatia. A imunologia geral mostrou uma IgM aumentada (2180mg/dL – valores de referência 62-277mg/dL), com IgG e IgA normais e no doseamento de cadeias leves um aumento da lambda (1100mg/dL – valores de referência <638mg/dL). Na imunoserologia, a imunofixação de proteínas urinárias revelou cadeias leves lambda, mas a de proteínas séricas revelou gamapatia biclonal IgM lambda/IgA Kappa. O mielograma mostrou: “medula de celularidade normal, com relação leucoeritoblástica mantida. Séries granulosa, eritoblástica e megacariocítica em número normal. Linfócitos de tamanho pequeno em número aumentado (...) observadas células de pseudo-Gaucher” (Fig. 2). A biópsia óssea revelou infiltração medular com padrão inter e intratrabecular por linfoma de fenótipo B plasmocítico.

A presença de IgM monoclonal aumentada na imunologia geral, a infiltração medular por pequenos linfócitos com diferenciação plasmocitóide e a documentação por biópsia



**Fig. 2** – Imagem microscópica da medula óssea de grande ampliação evidenciando grande número de pequenos leucócitos e célula de núcleo excêntrico, abundante citoplasma basófilo claro e de textura fina – Célula pseudo-Gaucher (seta)

óssea de infiltração com padrão intertrabecular, constituem os três critérios diagnósticos de macroglobulinemia de Waldenstrom. Contudo, a imunossorologia de proteínas séricas revelou gamapatia biclonal IgM lambda/IgA Kappa. Casos de gamopatias biclonais, apenas identificados nesta fase de investigação, já haviam sido descritos na literatura.

O doente foi ainda submetido a: electro-miograma que revelou severa polineuropatia sensitivo-motora com marcada dismielinização, fundoscopia, radiografia e RMN do esqueleto e cintigrafia óssea sem alterações. Teve alta melhorado e referenciado a hospital de dia de hematologia com intenção de realização de quimioterapia. Acabou por falecer após o primeiro ciclo de quimioterapia, em Setembro 2005.

## Discussão e conclusões

A macroglobulinemia de Waldenstrom é uma doença linfoproliferativa rara, que afecta doentes com idade avançada, apresentando um curso relativamente benigno<sup>1,2</sup>.

O quadro clínico é insidioso e inespecífico e caracterizado por fenómenos de hiperviscosidade, de autoimunidade e por sintomas resultantes da infiltração tumoral directa<sup>3,4</sup>. A incidência do envolvimento pleuropulmonar tem sido descrita entre os 0 e 3% e o derrame pleural raramente precede o desenvolvimento do quadro clínico completo, pelo que este constitui um caso raro de derrame pleural enquanto manifestação primária de macroglobulinemia<sup>5</sup>. Apesar de mais frequente enquanto manifestação clínica de macroglobulinemia, a neuropatia periférica, sintoma precoce no caso clínico apresentado, acontece em apenas 14% das situações, sendo, na grande maioria das vezes, secundária a processos de autoimunidade<sup>6,7,8</sup>.

Alguns autores consideram que a macroglobulinemia de Waldenstrom deve ser considerada uma entidade clinicopatológica distinta confinada aos doentes com linfoma linfoplasmocitóide e demonstração de IgM sérica monoclonal<sup>9</sup>. Contudo, casos raros de macroglobulinemia de Waldenstrom bi ou triclonaal já haviam sido descritos na literatura<sup>10,11</sup>, constituindo formas clínicas muito raras da doença, nas quais o quadro clínico e a resposta à terapêutica parecem ser idênticos aos da gamapatia monoclonal, sendo aqueles identificados apenas por imuno-electroforese. A associação de IgM e IgA é a mais rara<sup>12</sup>. A patogénese destes casos é ainda pouco clara, estando em dúvida a real biclonalidade linfocitária.

## Bibliografia

1. Moura e Sá J. Derrame pleural recidivante com macroglobulinemia – caso clínico com revisão da literatura. Rev Port Pneumol 2004; X(2): 165-171.



2. Pangalis GA *et al.* Differential diagnosis of Waldenstrom's macroglobulinemia and other B-cell disorders. *Clin Lymphoma* 2005; 5(4): 235-240.
3. Singhal N, *et al.* Waldenstrom's macroglobulinemia. *J Assoc Physicians India* 2004; 52: 981-985.
4. Bjorkholm M, *et al.* Patterns of clinical presentation, treatment, and outcome in patients with Waldenstrom's macroglobulinemia: a two-case institution study. *Semin Oncol* 2003; 30(2): 226-230.
5. Reichenberger F, *et al.* Pulmonary infiltrate, pleural effusion and IgM macroglobulinaemia. *Pneumologie* 2004; 58(1):33-35.
6. T Levine, *et al.* Peripheral neuropathies in Waldenstrom's macroglobulinemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77:224-228.
7. Drappatz J and Batchelor T. Neurologic complications of plasma disorders. *Clin Lymphoma* 2004; 5(3): 163-171.
8. Massengo S, *et al.* Nervous system lymphoid infiltration in Waldenstrom macroglobulinemia. A case report. *J Neurooncol* 2003; 62(3):353-358.
9. Jonsson V, *et al.* Autoimmunity in Waldenstrom's macroglobulinaemia. *Leuk Lymphoma* 1999; 34(3-4): 373-379.
10. Dimopoulos MA, *et al.* Diagnosis and management of Waldenstrom's macroglobulinemia. *J Clin Oncol* 2005; 23(7): 1564-1577.
11. Weinstein S, *et al.* Biclinal IgA and IgM gammopathy in lymphocytic lymphoma. *Clin Chem* 1984; 30(10): 1710-1712.
12. Schultz R, *et al.* Molecular analysis in a patient with Waldenstrom's macroglobulinemia reveals a rare case of biclonality. *Clin Cancer Res* 2007; 13(7):2005-13.