

Insuficiência Hepática Grave Associada à Amiloidose Hepática: Relato de Caso

Severe Liver Failure and Hepatic Amyloidosis: Case Report

VERÔNICA MELO BENEVIDES QUEIROGA¹, MARIANA ROLIM FERNANDES MACÉDO², TICIANA MARIA DE LAVOR ROLIM³, FRANCISCO SÉRGIO RANGEL DE PAULA PESSOA⁴, DALGIMAR BESERRA DE MENESES⁵

TRABALHO REALIZADO NO HOSPITAL GERAL DE FORTALEZA, CEARÁ

RESUMO

A amiloidose primária é uma doença sistêmica que resulta do depósito de fibrilas amiloides em vários órgãos e tecidos. É usualmente uma doença rapidamente progressiva que se apresenta com síndromes clínicas características. O envolvimento hepático sintomático está presente em 16% dos pacientes, sendo a apresentação mais comum a hepatomegalia e elevação de fosfatase alcalina. Insuficiência hepática é incomum. A colestase é usualmente um achado pré-terminal. A biópsia hepática mostra depósito amiloide perisinusoidal e portal com envolvimento vascular das tríades portais. A sobrevida média após o diagnóstico é de 8 meses e meio. O prognóstico de pacientes com colestase hepática parece ser pior (sobrevida média 3 meses). As terapias atuais baseiam-se no uso de melfalan e corticoide, com pouca resposta hematológica, mínima melhora na função de órgãos acometidos e pequeno aumento da sobrevida. Relatamos um caso de uma mulher de 34 anos, há 2 meses com adinamia, náuseas, vômitos, dor epigástrica e icterícia, além de hepatomegalia. A paciente apresentou piora da função hepática, encefalopatia e hipotensão refratária, evoluindo para óbito 7 dias após admissão hospitalar. A biópsia hepática transcutânea revelou amiloidose maciça.

Unitermos: Insuficiência Hepática, Amiloidose, Colestase.

SUMMARY

Primary amyloidosis is a systemic disease that results from the deposition of amyloid fibrils in various organs and tissues. It is usually a rapidly progressive disease which presents characteristic clinical syndromes. Symptomatic liver involvement accounts for 16% of patients, the most common presentation being hepatomegaly and elevated alkaline phosphatase. Liver failure is uncommon. Cholestasis is usually a pre-terminal finding. Liver biopsy discloses portal and perisinusoidal amyloid deposition with vascular involvement in the portal spaces. Median survival after diagnosis is 8 and a half months. Prognosis of patients with cholestatic liver seems to be worse (median survival 3 months). Current therapies are based on the use of melphalan and corticosteroids, with little hematological response, minimal improvement in function of organs affected and small increase in survival. A case of 34 year-old woman is reported with adynamia, nausea, vomiting, epigastric pain, jaundice and hepatomegaly for two months, followed by worsening liver dysfunction, encephalopathy, and refractory hypotension, progressing to death 7 days after hospital admission. A transcutaneous liver biopsy revealed massive amyloidosis.

Keywords: Liver Failure, Amyloidosis, Cholestasis.

1. Médica residente do Serviço de Gastroenterologia do Hospital Geral de Fortaleza. **2.** Médica residente do Serviço de Endoscopia do Hospital Geral de Fortaleza. **3.** Médica Gastroenterologista do Hospital Geral de Fortaleza. **4.** Médico Gastroenterologista e Hepatologista, Chefe da Residência Médica de Gastroenterologia do Hospital Geral de Fortaleza. **5.** Médico Patologista do Hospital Geral de Fortaleza. **Endereço para correspondência:** Verônica Melo Benevides - Rua Monsenhor Catão 948 - apt. 402 - Bairro Aldeota - CEP 60175-000 - Fortaleza - Ceará/e-mail: vmbenevides@yahoo.com.br. **Recebido em:** 02/02/2012. **Aprovação em:** 01/03/2012.

INTRODUÇÃO

Amiloidose primária é uma doença sistêmica que resulta do depósito de fibrilas amiloides constituídas por cadeias leves de imunoglobulinas em vários órgãos e tecidos.

A amiloidose sistêmica é usualmente uma doença rapidamente progressiva que se apresenta com síndromes clínicas características. Sintomas iniciais de fadiga e perda de peso são comuns, mas o diagnóstico é raramente feito até que sintomas relacionados a órgãos específicos apareçam. Os rins são os órgãos mais comumente afetados (80%), havendo proteinúria frequentemente nefrótica.

Os sintomas cardíacos são a segunda apresentação mais comum (40%). Podem também ocorrer neuropatia periférica, síndrome do túnel do carpo, disfunção autonômica com distotilidade gastrointestinal e hipotensão ortostática. Macroglossia ocorre em 10% dos casos. Hepatomegalia é vista em 34% dos pacientes, podendo vir associada à colestase, porém insuficiência hepática é incomum. O baço é frequentemente envolvido, sendo que hipoesplenismo pode ocorrer na ausência de esplenomegalia significativa¹.

Envolvimento hepático sintomático está presente em 16% dos pacientes. A apresentação mais comum é a hepatomegalia e a elevação de fosfatase alcalina. Há elevada concordância entre envolvimento hepático e renal, e se o fígado estiver envolvido, o rim é o próximo órgão mais comumente afetado. Proteinúria em um paciente com hepatomegalia e elevação de fosfatase alcalina é uma importante pista para o diagnóstico de amiloidose sistêmica.

A hepatomegalia também pode ter outras causas que não seja a infiltração direta do órgão, como congestão secundária ao envolvimento cardíaco².

Elevação isolada da fosfatase alcalina é o mais comum na maioria dos pacientes. As transaminases são tipicamente menores que duas vezes o limite superior da normalidade ao diagnóstico. As bilirrubinas são normais. O achado de bilirrubinas elevadas em pacientes com amiloidose hepática é usualmente um achado pré-terminal².

Hipertensão portal com varizes e hemorragia é raramente vista. Ascite é comum, mas, usualmente, é consequência da síndrome nefrótica concomitante.

O diagnóstico requer a demonstração de proteína amiloide em histopatológico e evidência de que o amiloide resulta de proliferação plasmocitária clonal, o que a diferencia das outras

formas de amiloidose¹. O depósito é perisinusoidal e portal na maioria dos pacientes. Envolvimento vascular das tríades portais é comum, mas não clinicamente importante.

A sobrevida média após o diagnóstico é de 8 meses e meio². As terapias atuais têm com alvo os clones plasmocitários e baseiam-se no uso de melfalan e corticoide, com pouca resposta hematológica, mínima melhora na função de órgãos acometidos e pequeno aumento de sobrevida¹.

RELATO DE CASO

K.A.F., 34 anos, sexo feminino, manicure, casada, procedente de Fortaleza. Foi admitida no serviço de Gastroenterologia do Hospital Geral de Fortaleza em julho de 2008, com relato de que há 2 meses passou a apresentar adinamia, náuseas, vômitos não relacionados à alimentação e dor epigástrica.

Após 1 mês, passou a evoluir com icterícia, não associada à colúria, acolia fecal ou prurido, tremor de extremidades, aumento de volume abdominal e edema de membros inferiores.

No dia anterior ao internamento havia apresentado um episódio de hematêmese. Não havia relato de patologias progressas.

A paciente havia sido tabagista e etilista, tendo cessado o uso há 5 meses e era usuária de drogas ilícitas (maconha, crack e cocaína). Não havia casos semelhantes na família, nem outras patologias relevantes.

Ao exame físico da admissão, apresentava estado geral comprometido, hipocorada (2+/4+), icterícia (4+/4+), taquidispneica, orientada. Pressão arterial em decúbito dorsal de 100 x 60 mmHg, frequência cardíaca de 92 bpm. Ausculta cardíaca e pulmonar fisiológica.

O abdome era globoso por adiposidade, doloroso à palpação em epigástrio, e havia fígado palpável a 4cm do RCD, sem ascite. Extremidades edemaciadas (2+/4+), com presença de *flapping*.

Os exames solicitados mostraram: anemia (Hb 8,9g/dl e Ht 27,5%) macrocítica (VCM 101,47) e normocrômica, leucocitose (12.4060/mm³) às custas de neutrófilos (8722/mm³), plaquetas normais (216.000/mm³), função renal levemente alterada (Cr 1,2 mg/dl e Ur 76), enzimas hepáticas aumentadas (AST 312, ALT 115, FA 2148 e GGT 854), bilirrubinas elevadas (BT 23,02, BD 20,04 e BI 2,98), albumina

baixa (2,4) e TAP normal (atividade de 73%). O sumário de urina apresentava proteinúria de 2+. A ultrassonografia de abdome revelou fígado aumentado de volume, consistência homogênea, baço discretamente aumentado, ausência de dilatação de vias biliares. EDA mostrou lesão de Dieulafoy, tendo sido realizada esclerose. Ecocardiograma mostrou cavidades cardíacas de dimensões normais, função sistólica preservada, válvulas e pericárdio normais.

Durante internação, paciente evoluiu com piora dos níveis de ureia e creatinina (Cr 4,7 e Ur 111) e queda da hemoglobina anemia (Hb 7,91). Os níveis de bilirrubinas e transaminases se elevaram (BT 26,47 e AST 461 e ALT 145) e houve alargamento do TAP (24%). As sorologias para hepatites A, B e C e HIV 1 e 2 foram negativas.

A paciente passou a fazer uso de medicações para encefalopatia hepática e corticoide 1mg/Kg devido à hipótese de doença autoimune.

Evoluiu com desorientação, agitação psicomotora, rebaixamento do sensório e dispneia, necessitando de suporte ventilatório, tendo evoluído com hipotensão refratária após intubação e necessidade de uso de droga vasoativa.

A gasometria mostrava pH 6,88; HCO_3^- 5,0; pCO_2 27 Sat O_2 80 BE -30. Iniciou hemodiálise devido à piora de escórias nitrogenadas, oligúria e acidose metabólica e foi transferida para Unidade de Terapia Intensiva.

Evoluiu com choque refratário e óbito 7 dias após admissão hospitalar. Após confirmação de morte encefálica, foi realizada biópsia hepática transcutânea para elucidação diagnóstica, que revelou amiloidose maciça (figuras 1, 2, 3 e 4).

Figura 1: Deposição de substância amorfa e fibrilar, que se cora por Vermelho Congo, em meio às trabéculas hepáticas, em caráter maciço. Vermelho Congo 10x.

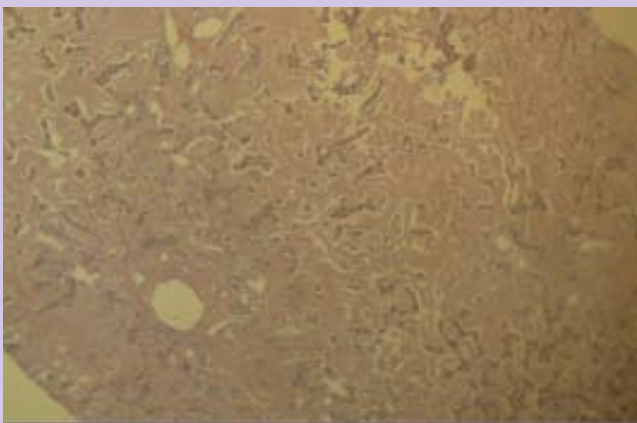


Figura 2: Aspecto símile com aumento de magnitude. Vermelho Congo 20x.

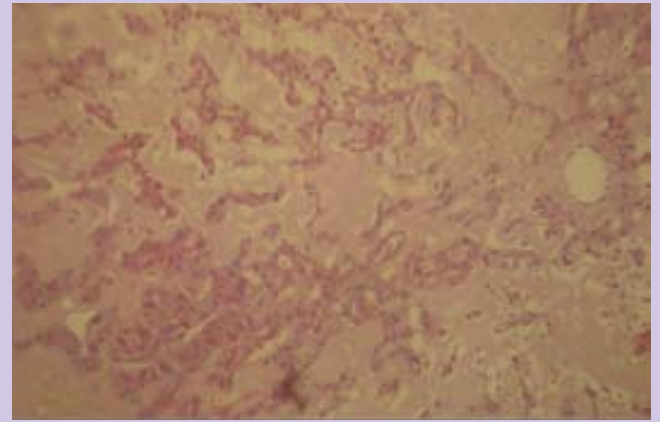


Figura 3: Depósitos amiloides corados por Vermelho Congo 40x.

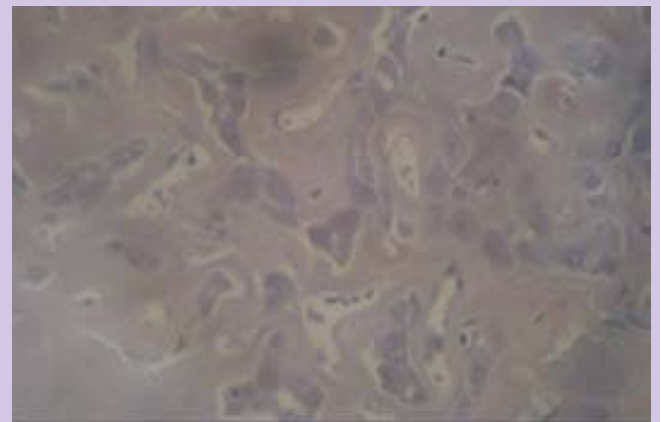


Figura 4: Envolvimento de espaço portal, inclusive de parede vascular. Vermelho Congo 20x.



DISCUSSÃO

Amiloidose é uma desordem do metabolismo das proteínas que leva ao depósito extracelular de material proteínico insolúvel. Os depósitos amiloides são produzidos por várias

doenças de diversas etiologias, e podem estar presentes em um ou múltiplos órgãos³.

Clinicamente, existem vários tipos de amiloidose, cuja classificação se baseia no maior componente amiloide presente⁴. A classificação mais popular subdivide a amiloidose em primária (uma síndrome sem doenças preexistentes ou coexistentes) e secundária (associada a doenças inflamatórias crônicas); amiloidose localizada, familiar e associada ao mieloma múltiplo³. A amiloidose sistêmica resulta de uma desordem clonal dos plasmócitos, que leva ao depósito de imunoglobulinas de cadeias leves².

A idade média ao diagnóstico é 65 anos, com apenas 1% dos pacientes apresentando menos de 40 anos. Dois terços são homens⁴.

Os sintomas iniciais mais comuns são fadiga, dispneia, perda de peso, edema e parestesia². Amiloidose pode causar sintomas gastrointestinais que se estendem desde a boca até o ânus, incluindo macroglossia, disfagia, gastroparesia, constipação, diarreia, sangramento². Quase um terço dos pacientes apresenta síndrome nefrótica. Síndrome do túnel do carpo, insuficiência cardíaca, neuropatia periférica e hipotensão ortostática são outras síndromes inicialmente vistas⁴.

Na amiloidose primária, o fígado pode estar envolvido em mais de 70% dos casos, porém não é frequente haver manifestação clínica. O envolvimento hepático confere pobre prognóstico, refletindo doença mais avançada⁵.

A clínica Mayo reportou sua experiência em 98 pacientes com amiloidose hepática, acompanhados no período de 22 anos, e concluíram que hepatomegalia foi o sinal clínico mais comum, encontrada em 81% dos pacientes. A alteração laboratorial mais comum foi a elevação do fosfatase alcalina, que ocorreu em 86% dos casos, sendo superior a 500U/l em 61%. A concentração de aspartato aminotransferase foi maior que duas vezes o limite superior da normalidade em 37%. Proteinúria foi encontrada em 89% dos pacientes. A sobrevida média dos doentes foi de 8,5 meses. Os preditores de prognóstico reservado nestes pacientes foram insuficiência cardíaca, elevada concentração de bilirrubinas e de plaquetas⁶.

As manifestações clínicas de envolvimento esplênico são infrequentes, mas incluem dor, infarto, ruptura e hipoesplenismo², que resulta do depósito maciço de amiloide no baço, interferindo na função fagocítica esplênica, resultando na formação dos corpúsculos de Howell-Jolly. No baço, mais de 30% das plaquetas podem ser sequestradas e com a perda da função fagocítica, a trombocitose pode ocorrer.

Portanto, a ocorrência de hipoesplenismo em um paciente com doença hepática pode sugerir amiloidose sistêmica⁷.

Colestase intra-hepática severa é uma característica rara da amiloidose. Há apenas 27 casos descritos na literatura. O mecanismo que leva à colestase não é conhecido, mas é provável que os depósitos amiloides interfiram na passagem de bile. A maioria das obstruções biliares parece ocorrer entre os canalículos biliares e ductos biliares septais^{8,9}.

A presença de colestase intra-hepática em pacientes com amiloidose tem sido associada com pobre prognóstico. Vinte e dois dos 27 pacientes reportados com colestase intra-hepática morreram 6 meses após início da icterícia. Insuficiência renal foi a causa mais comum de mortalidade. A terapia específica com melfalan, prednisolona, ciclofosfamida, colchicina foi instituída em 9 pacientes, mas não houve resposta favorável^{10,11,12}.

Há relatos na literatura da ocorrência de amiloidose secundária em usuários de drogas endovenosas, decorrente do processo inflamatório prolongado presentes nas infecções cutâneas. O processo inflamatório necessita estar presente por muitos anos para ser considerado um fator etiológico importante, com média de 3 anos, segundo estudo realizado^{13,14}.

O diagnóstico é estabelecido através da demonstração de proteína amiloide nos tecidos envolvidos. O depósito amiloide quando ligado ao vermelho congo produz birrefringência verde quando examinado à microscopia óptica com luz polarizada. A biópsia do coxim adiposo é um procedimento simples e seguro que vai resultar positivo em 85% dos pacientes portadores de amiloidose primária³. A biópsia hepática é segura, apresentando risco de sangramento de 4%².

Melfalan e prednisona têm sido o tratamento usado há vários anos, porém os resultados não estão sendo satisfatórios. Melfalan é utilizado na dose de 0,22 mg/kg/dia oral, por 4 dias associado à dexametasona 40mg. Os ciclos são repetidos a cada 28 dias por um período não superior a 9 meses. Resposta hematológica foi observada em 67% em um trial e 33% atingiram remissão hematológica completa.

A melhora na função de órgãos acometidos foi vista em 50% dos pacientes que responderam. Pacientes com bom estado geral, sem comorbidades e com mais de três órgãos acometidos, podem ser candidatos ao transplante de medula óssea, sendo observada remissão em 50% dos pacientes tratados. Um estudo recente mostrou que a talidomida e a dexametasona podem ser tratamento de segunda linha, com resposta

hematológica em 48% e resposta na função dos órgãos em 26%. Porém, a talidomida é pouco tolerada e associada com efeitos adversos significativos¹⁵. O transplante hepático pode ser considerado, porém a supressão da produção de cadeias leves é necessária para prevenir doença recorrente¹⁶.

O tratamento de pacientes com amiloidose sistêmica é insatisfatório e o prognóstico, reservado. A sobrevida de pacientes com amiloidose primária é aproximadamente 20% em 5 anos, com uma sobrevida média de 20 meses. O prognóstico de pacientes com colestase hepática parece ser pior (sobrevida média 3 meses)^{17,18}.

Em conclusão, amiloidose em pacientes jovens, evoluindo com icterícia e manifestações clínicas de envolvimento hepático, é uma característica rara e ainda pouco descrita da amiloidose. A evolução com colestase no caso relatado indicou prognóstico reservado, tendo a paciente evoluído para óbito dois meses após o diagnóstico, confirmando os achados da literatura que descrevem sobrevida inferior a um ano nestes casos.

REFERÊNCIAS

- Braunwald, Fauci, Kasper, Hauser, Longo, Jameson. Harrison, Internal Medicine, 15th ed. México: Mc Graw Hill; 2001. Capítulo 281, Amiloidose; p. 1701-1706.
- Hoffman: Hematology: Basic Principles and Practice, 5th ed. Philadelphia : Elsevier; 2008. Chapter 89, Immunoglobulin light-chain amyloidosis (Primary amyloidosis).
- Sleisenger MH, Friedman SL, Feldman M. Gastrointestinal and Liver Disease. 7 th ed. Philadelphia : Elsevier , 2003. Chapter 34, Gastrointestinal and Hepatic Manifestations of Systemic Disease; p. 1607-1610.
- Lee Goldman, Dennis Ausiello. Cecil Medicine, 23th ed. Philadelphia : Elsevier , 2007. Chapter 198, Plasma cells disorders; p. 2083-2087.
- Buck FS, Koss MN. Hepatic amyloidosis: morphologic differences between systemic AL and AA types. Hum Pathol. 1991;22:904-907.
- Primary (AL) Hepatic Amyloidosis Clinical Features and Natural History in 98 Patients Miguel A. Park, MD, Paul S. Mueller, MD, Robert A. Kyle, MD, Dirk R. Larson, MS, Matthew F. Plevak, BS, and Morie A. Gertz, MD Medicine _ Volume 82, Number 5, September 2003.
- Gertz MA, Kyle RA. Hepatic amyloidosis (primary [AL], immunoglobulin light chain): The natural history in 80 patients. Am J Med. 1988;85:73-80.
- Konikoff F, Mor C, Stern S, Shaklai M, Halevy J, Thedor E. Cholestasis and liver failure with lambda-AL amyloidosis. Gut 1987;28:903-6.
- Hanna Sandberg-Gertze'n, Bo-Go'ran Ericzon, Bjo'rn Blomberg, Primary Amyloidosis With Spontaneous Splenic Rupture, Cholestasis, and Liver Failure Treated With Emergency Liver Transplantation. Am J gastroenterol 1998;93:2254-2256.
- Peters RA, Koukoulis G, Gimson A, Portmann B, Westaby D, Williams R. Primary amyloidosis and severe intrahepatic cholestatic jaundice. Gut 1994;35:1322-5.
- Konikoff F, Mor C, Stern S, Shaklai M, Halevy J, Thedor E. Cholestasis and liver failure with lambda-AL amyloidosis. Gut 1987;28:903-6. Journal of Clinical Gastroenterology:Volume 23(2)September 1996pp 134-136.
- Hepatic Amyloidosis Presenting with Severe Intrahepatic Cholestasis [Case Studies] Goenka, M. K. M.D.; Bhasin, D. K. M.D.; Vasisth, R. K. M.D.; Dhawan, S. .M.D.
- Tan AU, Cohen AH, Levine BS. Renal amyloidosis in a drug abuser. J Am Nephrol. 1995; 5(9):1653-8.
- Osick LA, Lee TP, Pedemonte MB, Jacob L, Chauhan P, Navarro C, Comer GM. Hepatic amyloidosis in intravenous drug abusers and AIDS patients. J Hepatol. 1993; 19(1):79-84.
- Abeloff: Abeloff's Clinical Oncology, 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2008. Chapter 110, Multiple Myeloma and Related Disorders.
- Hoffman: Hematology: Basic Principles and Practice, 5th ed. Philadelphia : Elsevier; 2008. Chapter 89, Immunoglobulin light-chain amyloidosis (Primary amyloidosis).
- Gladimir G, Ratko T, Steva P, Lidija B. The Liver in Systemic Amyloidosis. Arch Gastroenterol, 2000; 19: 54-59.
- Don C. Rockey, MD, Durham, NC. Striking Cholestatic Liver Disease: a distinct manifestation of advanced primary amyloidosis. J South Med. 1999;2: 236-241.