

**CASO CLÍNICO/CLINICAL CASE**

## **Derrame pleural recidivante com macroglobulinemia – caso clínico com revisão da literatura**

### **Recurrent pleural effusion with macroglobulinemia – case report with revision of the literature**

JOÃO MOURA E SÁ\*

#### **RESUMO**

**Descrevemos um caso de derrame pleural recidivante crónico num homem de 73 anos com infiltração pleural linfoplasmocitária e gamopatia monoclonal (IgM k), sem outras manifestações da doença de Waldenström (DW). O doente foi tratado sintomaticamente, mantendo bom estado geral du-**

#### **ABSTRACT**

**We describe a case of chronic relapsing pleural effusion in a 73 year old male with lymphoplasmocytic pleural infiltration and monoclonal gamopathy (IgMk), and no other manifestation of Waldenström's Disease (W.D.). The patient was treated symptomatically and remained in good gen-**

\* Assistente Graduado de Pneumologia – Departamento de Pneumologia.  
Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia

rante um período de três anos. Faleceu de causa não relacionada com a patologia referida, acidente vascular cerebral. Procedemos à revisão da literatura procurando definir as diferentes apresentações da DW.

REV PORT PNEUMOL 2004; X (2): 165-171

**Palavras-chave:** derrame pleural, gamopatia monoclonal, macroglobulinemia de Waldenström's.

eral condition up to his death from unrelated causes after 3 years of evolution. We reviewed the literature trying to define the different presentations of W.D.

REV PORT PNEUMOL 2004; X (2): 165-171

**Key Words:** pleural effusion, monoclonal gamopathy, Waldenström's macroglobulinemia.

## INTRODUÇÃO

A doença de Waldenström (DW) é uma doença linfoproliferativa rara, afectando principalmente os velhos, usualmente com um curso relativamente benigno. Classicamente consiste em manifestações hemorrágicas, anemia, adenopatias generalizadas, infiltração linfocítica da medula óssea e outros órgãos e gamopatia monoclonal IgM<sup>1</sup>. Actualmente a doença é considerada como uma proliferação de células B, secretoras de macroglobulina. A incidência do envolvimento pleuropulmonar nesta doença tem sido descrita com valores entre 0 e 3%<sup>2</sup>; o derrame pleural raramente precede o desenvolvimento do quadro clínico completo de DW<sup>3</sup>.

Assim, parece apropriado e de interesse relatar um caso raro de derrame pleural recidivante associado com infiltração linfóide da pleura e macroglobulinemia significativa, sem outras manifestações da DW.

## CASO CLÍNICO

Homem de 73 anos admitido com derrame pleural esquerdo, de grande volume (Fig.1), diagnos-

ticado 18 meses antes e tratado sem resultado com antibacilares.

O doente tinha trabalhado 30 anos na indústria de moagem, antes de se reformar. Tinha deixado de fumar há 15 anos. Apresentava bom estado geral. Sem história de hemorragias. Não tinha dedos em baqueta de tambor, sem anomalias visuais ou neurológicas, sem hepatoesplenomegalia e sem gânglios linfáticos palpáveis.

O estudo efectuado revelou: prova de Mantoux positiva (12 mm de induração) usando 2 UI – PPD; anemia normocrômica moderada; velocidade de sedimentação aumentada (120 mm na 1.<sup>a</sup> hora); com ferro sérico baixo (0,46mg/l) e vestígios de proteinúria (a pesquisa de proteína de Bence Jones foi positiva apenas numa das amostras). A viscosidade do soro era alta, 6,7 cp. O teste de Coombs directo e crioaglutininas eram negativos. Testes de coagulação, e a actividade do complemento, CH 50 no soro eram normais. A pesquisa de BK na expectoração e líquido pleural foi negativa, em exame directo e cultural, tendo o exame citológico revelado ausência de células tumorais.

A electroforese do soro e líquido pleural mostrou um pico monoclonal B2 (Fig.2), o qual por imunoelectroforese provou ser Ig Mk. A concen-

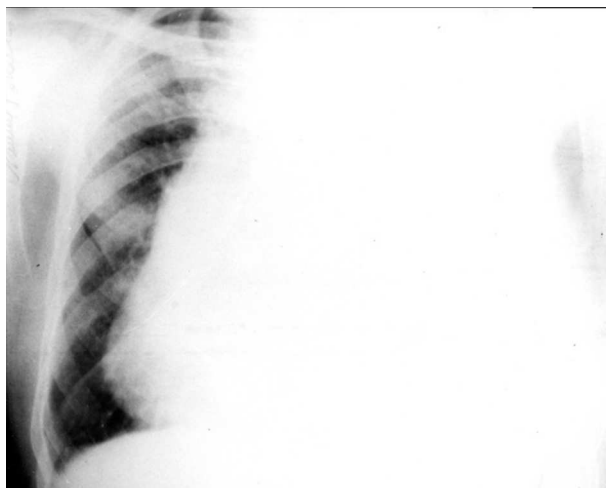
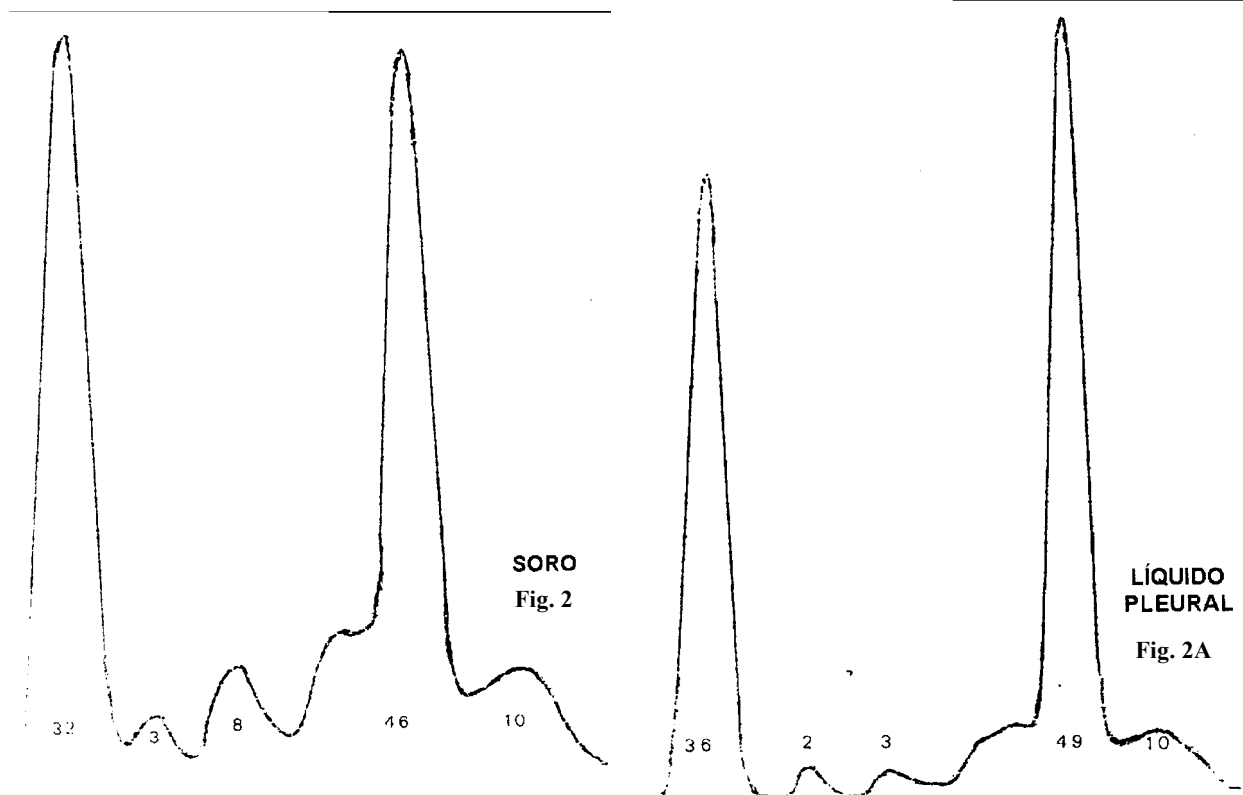


Fig. 1 – Volumoso derrame pleural à esquerda.

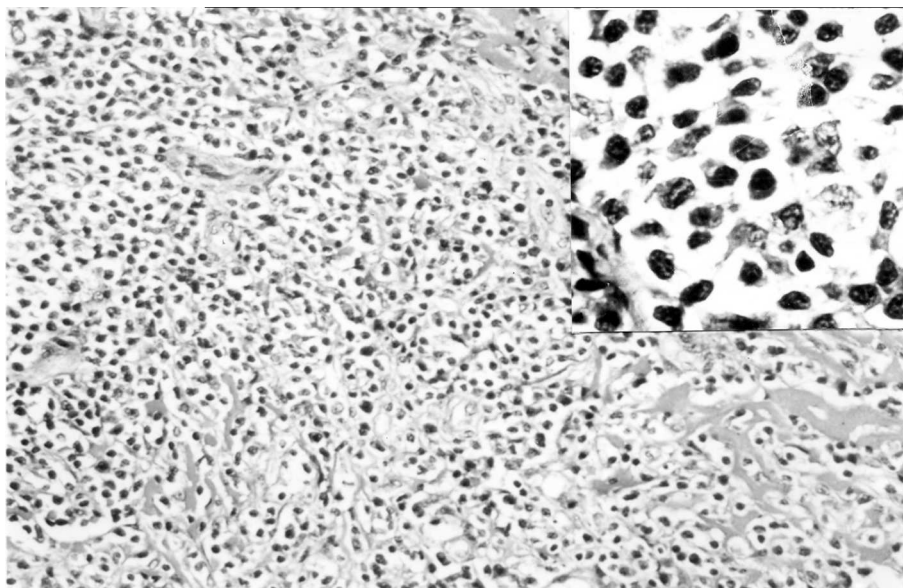
tração das imunoglobulinas no soro era IgG 1440 mg/dl; IgA 90 mg/dl, IgM 2100 mg/dl. O exame do fundo ocular, broncoscopia, cintigrafia hepato-esplênica e exame radiográfico dos ossos foram todos negativos.

A toracentese inicial drenou 2000 ml de líquido sero-hemático, que se refaz rapidamente requerendo toracenteses repetidas durante um período de 2 meses.

A biópsia pleural por agulha foi sugestiva, mas não conclusiva de infiltração por células reticulolinfóides; foi efectuada biópsia pleural por minitoracotomia. Após esta, o derrame pleural não voltou a recidivar. O diagnóstico de DW foi confirmado e o doente tratado sintomaticamente, tendo alta para ser seguido em ambulatório. Manteve bom estado geral, sem queixas durante



Figs. 2 e 2A – Electroforese do soro e do líquido pleural, com pico monoclonal  $\beta_2$ .



**Fig. 3** – Infiltração difusa da pleura: linfócitos, plasmócitos e células linfoplasmocitóides (encaixe)

2 anos. As alterações bioquímicas mantiveram-se; com tendência para aumento do valor da macroglobulina. Surgiu derrame pleural à direita e um episódio de hematuria.

A toracentese drenou 1000 ml de líquido sero-hemático. Alguns dias depois morreu subitamente por acidente vascular cerebral. Não foi possível realizar autópsia.

O último proteinograma mostrou aumento do pico macroglobulinémico.

A concentração de imunoglobulinas no líquido pleural era de 80 mg/dl para IgA; 680 mg/dl para IgG e 6450 mg/dl para IgM.

## ESTUDO MORFOLÓGICO

No sedimento do derrame pleural havia principalmente células linfóides, muitas linfoplasmocitóides e alguns plasmócitos “atípicos”. O esfregaço e a biópsia da medula óssea foram normais. A biópsia pleural por agulha mostrou infiltração

nodular e difusa de células reticulolinfóides. A citologia não era muito esclarecedora, algumas atipias eram evidentes. A biópsia pleural por minitoracotomia revelou uma infiltração maciça em faixa, com ligeira tendência nodular, essencialmente reticulolinfóide, muitas vezes com características plasmocitóides, por vezes com as células agrupadas em ninhos (Fig. 3). Havia raros corpos de Dutcher intra-nucleares, reacção fibrosa e algumas células xantomatosas. Nas preparações por impressão, a célula mais significativa era de maior tamanho do que um linfócito vulgar e com aspecto linfoplasmocitóide.

## DISCUSSÃO

Neste caso de derrame pleural recidivante encontramos uma macroglobulinemia inesperada. O padrão de infiltração linfóide da pleura era consistente com o substrato morfológico descrito nos órgãos linfóides, na generalidade dos casos

de DW. Todavia, em nenhuma ocasião, durante os 3 anos de evolução da doença, se pôde demonstrar participação dos órgãos linfóides ou da medula óssea.

A primeira referência ao atingimento pulmonar na DW foi feita por Noach, 1956<sup>4</sup>, e as primeiras referências ao atingimento pleural foram feitas por MacFarlane, 1952<sup>5</sup>, e Braunsteiner, 1954<sup>6</sup>.

Tratava-se de quadros clássicos em que as localizações referidas tinham carácter secundário. A incidência referida da participação pleural é variável, 14,5% para Justin Beesanson<sup>7</sup>; 3,7% para Shur e Appel<sup>8</sup>; 7% para Basch<sup>9</sup> e 4,4% para Macallister<sup>2</sup>.

Entretanto, descreveram-se casos de «doença de Waldenström pleural ou pulmonar» em que a lesão «heterotópica» e a macroglobulinemia constituíam as manifestações dominantes ou mesmo únicas da afecção, sendo as participações pleurais as mais frequentes<sup>10</sup>, manifestadas por derrames e infiltrados em faixa superficial na pleura. Numa revisão da literatura, encontramos somente 6 casos de derrame pleural com infiltração linfomatosa da pleura como primeira ou única manifestação de macroglobulinemia. O quadro clássico estava presente desde o início

em 3 deles<sup>11, 12, 13</sup>, num outro veio a desenvolver-se mais tarde<sup>14</sup>. Em outro dos casos<sup>15</sup> encontrou-se infiltrado linfomatoso na medula. No restante caso<sup>3</sup>, tal como no nosso, descobriu-se a macroglobulinemia no decurso da investigação clínica de uma pleurisia já submetida a tratamento antibacilar. Nestes dois casos não se conseguiu relacionar a alteração bioquímica com qualquer outra manifestação morfológica da doença, além da infiltração linfoplasmocitóide da pleura.

Ao rever as manifestações clínicas descritas em 30 casos da literatura (Quadro I) encontramos um amplo espectro, desde a infiltração isolada da pleura ou pulmão, acompanhada por macroglobulinemia, até ao quadro clássico da DW com envolvimento pulmonar ou pleural. Destes 30 casos, 20 eram do sexo masculino e 10 do sexo feminino; 7 tinham 70 ou mais anos de idade, e 14 estavam entre os 40 e 69. Do grupo com envolvimento pleural isolado (16 doentes), 12 eram homens e 4 eram mulheres, 9 tinham 70 anos ou mais e o mais novo tinha 59. O nosso caso estava assim incluído no grupo comum, no que se refere à idade e sexo.

A posição nosológica da D.W. é ainda controversa. Depois do padrão clássico de Waldenström<sup>1</sup>,

#### QUADRO I

Macroglobulinemias com envolvimento torácico

Sintomas e/ou sinais clássicos presentes *	Localização anatómica dos casos
Nenhuns	2 – Pleural <sup>16, 17</sup> 6 – Pulmonares <sup>18, 19, 15, 9, 20, 21</sup>
Somente infiltração da medula óssea	2 – Pleural <sup>15, 13</sup> 4 – Pulmonares <sup>22, 15, 23</sup>
Esplenomegalia e/ou adenopatias; sem referência a citologia da medula óssea	1 – Pleural <sup>11</sup> 1 – Pulmonar <sup>15</sup>
Todos	10 – Pleural <sup>7, 24, 25, 5, 12, 6, 11, 26</sup> 4 – Pulmonares <sup>11, 27, 28</sup>

\* Infiltração da medula óssea, esplenomegalia e/ou linfadenopatias

padrões imunoquímicos ou manifestações clínicas atípicas têm sido descritas. Casos de DW têm sido descritos, quer sem macroglobulinemia, ou com hiperglobulinemia G ou A ou com padrão misto relacionado com populações biclonais, (Collins)<sup>29</sup>. Formas clínicas de variantes extraganglionares, difusas ou tumoriformes, têm também sido referidas (Ketter<sup>17</sup>).

Cedo se reconheceu também a ocorrência de macroglobulinemias, geralmente menos elevadas, em processos neoplásticos quase sempre linfomatosos (Moore<sup>30</sup> Stein<sup>31</sup>), mas também em afecções inflamatórias (por exemplo, artrite reumatóide) e mesmo em indivíduos idosos aparentemente sãos, Azar<sup>32, 33</sup>.

Por outro lado o substrato morfológico da DW estende-se por um espectro lesional, que vai desde os infiltrados polimorfos ricos de linfócitos, plasmócitos e “células linfoplasmocitoides” e às vezes também células epitelióides e mastócitos até infiltrações maciças obviamente neoplásticas por células linfóides atípicas.

No enquadramento morfológico e mesmo imunoquímico, o conjunto dos processos macroglobulinos produtores englobados na síndrome de Waldenström têm não menos afinidade com discrasias e neoplasias linfocíticas (como a linfadenopatia imunoblástica, os imunocitomas de Lennert<sup>34</sup> e o sarcoma imunoblástico, além das leucemias linfocíticas crônicas e outras) do que com a doença de “Cadeias pesadas” e outras discrasias plasmocíticas, com as quais têm sido habitualmente agrupadas. Os argumentos morfológicos, mas também anatomoclínicos permitem a Lennert<sup>34</sup> incorporar o substrato morfológico dos casos de DW no grupo dos imunocitomas, no qual a manifestação da síndrome de Waldenström ocorre em minoria de casos e representa uma manifestação fisiopatológica consistente com a natureza imunorreactiva destes linfomas de células B. Esta minoria de casos, habitualmente pouco agressivos, tem de comum com a maioria dos outros imunocitomas, não

imunosscretores, o facto de serem compatíveis com longas evoluções e poderem associar-se ou vir a evoluir para processos linfomatosos malignos diversamente interpretados, mas que na opinião bem fundamentada de Lennert<sup>34</sup> seriam sarcomas imunoblásticos.

Detectaram-se ainda casos não acompanhados por macroglobulinemia, porque as células do imunocitoma, embora dotadas da capacidade de produzir macroglobulinemia, não tinham capacidade de a excretar (“imunócitos obstipados”)<sup>14</sup>.

Desta curta análise resulta claro que, no nosso caso, como em análogos, a situação clínico-patológica traduz uma proliferação imunocitária de células B secretoras de macroglobulina; mas nem sempre será clara a posição de fronteira que separa os processos hiperplástico-reactivos dos neoplásticos (linfomas)<sup>35</sup>.

O conceito actual também não clarifica a razão porque o processo linfoproliferativo assume umas vezes um carácter sistémico, nos órgãos linfóides (como na DW clássica) e outras vezes se limita a manifestações localizadas, extraganglionares.

## AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Rogério Gonzaga pelos estudos imunopatológicos e pela revisão crítica de todo o trabalho; e ao Dr. Ramalho de Almeida, pelo incentivo para apresentar este trabalho.

## BIBLIOGRAFIA

1. WALDENSTRÖM J.: Incipient Myelomatosis or essential hyperglobulinemia with fibrinogenopenia: New Syndrome? *Acta Med Scandinav* 1944; 117: 216-247.
2. MCCALLISTER BEN O, BAYRD EDWIN D, HARRISON JR EDGAR G, MC GUCKIN WARREN F: Primary Macroglobulinemia. Review with a report on thirty-one cases and notes on the value of continuous chlorambucil therapy. *Am J Med* 1967; 43: 394-434
3. TEO S K, LEE S K: Recurrent pleural effusion in Waldenström's Macroglobulinemia. *Brit Med J* 1978; 607-608.

DERRAME PLEURAL RECIDIVANTE COM MACROGLOBULINEMIA  
– CASO CLÍNICO COM REVISÃO DA LITERATURA/JOÃO MOURA E SÁ

4. NOACH AS. Pulmonary Involvement in Waldenström's Macroglobulinemia. *Nederl T.Geneesk*, 1956; 100, 3881-3887.
5. MAC FARLANE A., DOVEYA J.: Unusual Case of Hyperglobulinemia. *J Path Bact* 1952; 64: 335.
6. LAROCHE P, CRAQUET R, GOUFFIER E: Macroglobulinemia de Waldenström avec localisation gastrique et pleurale. *Nouv Press Med* 1972; 31: 2049-51
7. JUSTIN-BESANÇON L, PÉGUINOT H, GIROGUY M, BAVILLON A, LOCKHART A: La Macroglobulinémie Primitive et les épanchements séreux des hémopathies. *Sem Hôp Paris* 1959; 35 Anne, 3: 159-177
8. SCHUR PETER H, APPEL LEONARD: Waldenström's Macro-globulinemia with Pleural Effusion. *New York J Med* 1961; 61:2431-2439.
9. MALLARMÉ J, DEBRAY C, HARTMAN L, ROBERT P E, MARCHE C, PIARD A, CHEMALY A: Maladi de Waldenström à localisation purement gastrique et pulmonaire. *Presse Med* 1967 ; 75: 701-704
10. BASSERMAN F J: Essentielle Lungenhaemosiderose mit Macroglobulinaemie Waldenström. *Praxis der Pneumol* 1969; 23, 786-794
11. GENEVRIER R., GACOUIN J. C., BAVIERA E, MURAT J. A. G.: Le manifestazioni respiratoire con Macroglobulinemia di Waldenström. A proposito di cinque osservazioni. *Minerva Med* 1974 ; 65: 4821-4829
12. SARTORI C, ZANNONI D, SPIGA L: Linforeticulosi Macroglobulinemia di Waldenström con versamento pleurítico pseudochiloso. *Minerva Med* 1967; 324: 2873-2882
13. BRAMBILLA C., BRAMBILLA E., CARPENTIER F., COULOMB M., STOEBSNER P., PARAMELLE B.: Pleural Immunocytoma with Waldenström's Macroglobulinemia. *Respiration* 1981; 41: 139-144
14. LAUGH J, SHUSTER J: Constipated plasmacells associated with monomeric macroglobulin. *Human Path* 1975; 61: 251-255
15. WINTERBAUER R H, TIGGINS R C K, GRIESMAN F A, BAUER-MEISTER D E: Pleuro-pulmonary manifestations of Waldenström's Macroglobulinemia. *Chest* 1974; 66: 368-375.
16. CACHIN M., ROUSSELT F., GUYET-ROUSSET P, CORCOS V: Macroglobulinémie de Waldenström à forme Pleurale. Apparition retardée du syndrome biologique, *Presse Med* 1963 ; 71: 2083-208.
17. KETTER H L: Lehrbuch der speziellen Pathologie 3 ; 1976. Auflage - Gustav Fisher - Verlag, Stuttgart.
18. BENDA R, MASSÉ A: Sur une "Forme Pulmonaire" de Maladie de Waldenström. *J Franc Med Chir Thor* 1962 ; 16: 703-708
19. RABINER S. F., APRILL STEPHEN N, RADNER D.B: Waldenström's Macroglobulinemia. Report of a case with pulmonary involvement and improvement in pulmonary symptoms only following chlorambucil therapy. *Am J Med* 1972; 53: 685-689
20. NEIMAN HARVEUL, WOLSON ALAN H, BERENSON JOEL E: Pulmonary and pleural manifestations of Waldenström Macroglobulinemia. A case report with a review of the literature. *Radiology* 1973; 107: 301-302
21. AUBERT L, DETOLLE P, SORS CH: Maladie de Waldenström à forme Broncho-Pulmonaire. *J Franc Med Chir Thor* 1962; 11, 709-714
22. KOURILSKY R, KOURILSKY S, PIERON R, LESOBRE B., BERNNEAU J: Maladie de Waldenström et Images Pulmonaires. À propos de deux cas. *Sem Hôp Paris* 1970 ; 46: 1343-1349
23. GODEAU P, SICARD D., HERREMAN G., SLAMA C.: Macroglobulinemie de Waldenström de localisation Pleuro-Pulmonaire, orbitaire et sous-cutané, effect favorable du chlorambucil. *Sem Hôp Paris* 1972 ; 47: 3111-3116
24. STEVENET P, MAJOR F, STEVENET A: Les épanchements pleuraux au cours de la Maladie de Waldenström. *Le Poumon et le Couer* 1970; 26: 1189-1202
25. QUILICHINI R, CHAFFANJON P, GUERDER A: Un cas de Maladie de Waldenström avec localisation Pulmonaire d'allure Tumorale. Etude anatomo-clinique. *Revue de la litterature. Sem Hôp Paris* 1977 ; 3: 191--194
26. BEUMER H.M., OLISLAGERS W.P., DJAJADININGRAT R.J., PORTON W. : Pleuropulmonary Involvement in Waldenström's Macroglobulinemia. *Respiration* 1984 ; 45: 154-156
27. FURGERSON W. B., BACHMAN L. B., O'TOOLE W.F.: Waldenström Macroglobulinemia with diffuse Pulmonary infiltration: Lung biopsy and response to chlorambucil therapy. *Amer Rev Resp Dis* 1963; 88: 689-697
28. MAJOR D, MELTZER M H, NEDWICH A, HAYES B, OAKS W: Waldenström's Macroglobulinemia Presenting as a Pulmonary Mass. *Chest* 1973; 64: 760-762
29. COLLINS R. D., LEECH J. H., WALDROM A., FLEXNER J.M., GLICK A. D.: Diagnosis of the matopoietic and lymphoid cell neoplasme. *Manual of Clinical Immunology. Amer. Society of Microbiolo-gy, Washington, 1976; 718-733,*
30. MOORE D F, MIGLIORE P Y, SHULLENBERGER C C, ALEXANIAN R: Monoclonal Macroglobulinemie in malignat lymphoma. *Am Intern Med* 1970; 72: 43-47
31. STEIN & COL. *LANCET* 1972; 2 : 855-857 (cit in Year Book of Pathology, 1973).
32. AZAR H A: Amyloidosis: *Sommer's Pathology Annal* 1968; 105-122
33. AZAR H A: Plasmacell myelomatosis and other monoclonal gammopathies - *Sommer's Pathology Annal* 1972; 1-18
34. LENNERT K: Malignant lymphomas others than Hodgkin's Disease. 1978; Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, New Yor; 209-251.
35. BROUET J C: Hemopathies lymphoplasmocytaires (Macro-globulinémie de Waldenström). *Rev Prat* 1979; 29:3, 293-406