## Anabela Mota Pinto Proença

Sindromas Imunoproliferativas

Coimbra, 1989

# Anabela Mota Pinto Proença

Sindromas Imunoproliferativas

Relatório de Aula, elaborado no âmbito da apresentação de Provas de Aptidão Pedagógica e Científica à Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

Decreto-Lei nº 448/79 e 19/80, artº 58, alínea 1

### I - Introdução e Conceito

As Síndromas Imunoproliferativas são proliferações malignas de células da linha linfocitária, apresentando características monoclonais.

O Mieloma Múltiplo, a Doença de Waldenström e a Doença das Cadeias Pesadas são os exemplos mais característicos deste grupo de patologia que também pode ser designado por Gamapatias Monoclonais e, menos usualmente, por Paraproteinémias.

Nestes casos, a origem nas células linfóides é evidente, uma vez que se trata de uma proliferação de plasmócitos com produção de Imunoglobulinas (Igs).

A natureza monoclonal (isto é o aparecimento homogéneo de linfócitos de um só clone, ou de imunoglobulinas provenientes de um só clone de plasmócitos) distingue as síndromas imunoproliferativas da resposta imunitária normal, em que há grande heterogeneidade na produção de imunoglobulinas, reflectindo a respectiva diversidade celular.

### II - Proliferação Celular Monoclonal

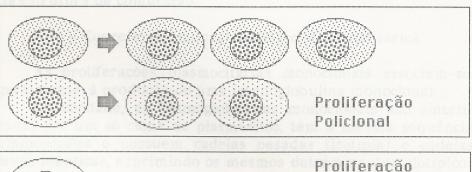
A resposta imunitária fisiológica é policional e heterogénea - após um estímulo vários tipos de células irão responder e proliferar com intensidades diferentes. No caso de haver uma proliferação celular monocional, apenas um clone de células (linfócitos T, ou linfócitos B) prolifera e de uma forma mais intensa que na resposta fisiológica (Fig.1).

A demonstração do carácter monoclonal da proliferação celular em causa é feita, essencialmente, através de marcadores celulares de membrana.

#### A - Proliferação Linfocitária B

Nas células B a síntese de imunoglobulinas de superficie constitui o maior marcador clonal. O linfócito B tem diferentes

estadios de desenvolvimento, sendo especialmente o linfócito B maduro aquele que tem à superfície moléculas de imunoglobulinas (inicialmente M e D e, depois, G, E e A). Em circunstâncias normais, a secreção de imunoglobulinas pelos linfócitos/plasmócitos só se dá após exposição e estimulação pelo antigénio, para o qual cada imunoglobulina é específica. No entanto, nas síndromas imunoproliferativas este controlo está perdido.



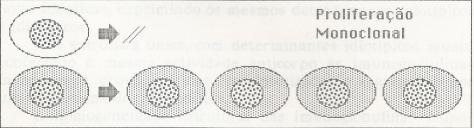


Fig.1 - Proliferação celular policional e monocional

As proliferações celulares B são as mais frequentes. Os linfócitos proliferantes sintetizam imunoglobulinas de superfície, em que o carácter monoclonal é afirmado pela presença de um só tipo de cadeia leve (K ou λ) e pela existência de um só tipo de cadeia pesada. No que diz respeito à cadeia pesada, a restrição de sub-classe é constante, podendo, no entanto, existir em simultâneo dois tipos de cadeia pesada (isto é, duas classes), o que não invalida o carácter monoclonal\*. Com efeito, em certas circunstâncias encontram-se imunoglobulinas de membrana

<sup>-</sup> Habitualmente designadas por imunoproliferações biclonais.

pertencentes a duas classes (IgM e IgD) à superfície das mesmas células. Neste caso, as imunoglobulinas de superfície têm a mesma cadeia leve (a K é a mais frequente), e a mesma região Variável da Cadeia Pesada (VH), o que confere a mesma actividade anticorpo a estas imunoglobulinas. Este facto fica a dever-se à estrutura dos genes controladores da síntese da cadeia pesada das Igs que não possuem uma zona de comutação genética entre o indutor  $\mu$  e  $\delta$ , ao contrário do que acontece com os indutores das restantes classes de Igs, todas elas precedidas da estrutura de comutação.

# A.1 - Conceito de imunoglobulina monoclonal sérica

As proliferações plasmocitárias monoclonais associam-se, geralmente, à produção de uma imunoglobulina monoclonal.

Na verdade, as imunoglobulinas monoclonais são sintetizadas por um só clone de plasmócitos, têm a mesma sequência aminoacídica e possuem cadeias pesadas (isotipia) e cadeias leves idênticas, exprimindo os mesmos determinantes alotípicos e idiotípicos.

Esta estrutura única, com determinantes idiotípicos iguais, conferindo a mesma actividade anticorpo às imunoglobulinas monoclonais, prova que elas são sintetizadas e segregadas por um único clone de plasmócitos.

A homogeneidade estrutural das imunoglobulinas monoclonais traduz-se por uma identidade da carga eléctrica destas moléculas.

Pelo contrário, a produção fisiológica de imunoglobulinas é policional e é, portanto diferente da produção monoclonal. As concentrações usuais das imunoglobulinas no soro (maior concentração de IgG, seguido da IgA e depois da IgM) aumentam após um estímulo, isto é, há um aumento da concentração global das imunoglobulinas, eventualmente com um aumento percentual da IgM e da IgG, uma vez que são as imunoglobulinas primariamente produzidas (Fig.2).

Na produção monoclonal apenas uma imunoglobulina é produzida enquanto as outras são inibidas na sua síntese (exceptuando alguns casos, em que, conforme já se referiu, pode haver a produção de IgM e IgD, de que é exemplo a doença de Waldenström).

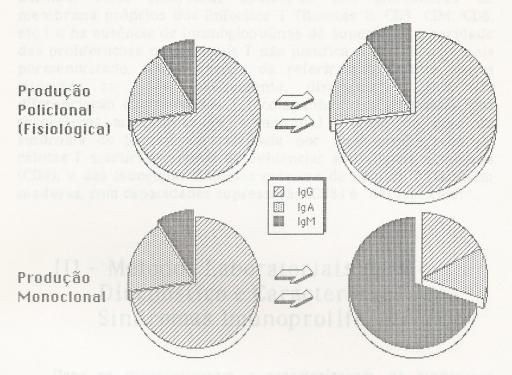


Fig.2 - Produção policional e monocional de imunoglobulinas

Consoante a célula proliferante e a existência, ou não, de paragem de maturação celular, podem classificar-se as proliferações monoclonais de origem B em:

- 1 Proliferação monoclonal de linfócitos B, com paragem de maturação (Leucemia Linfóide Crónica).
- 2 Proliferação monoclonal de linfócitos B com diferenciação até ao plasmócito (Doença de Waldenström, acompanhada de produção de IgM e, eventualmente, de IgD monoclonais).
- 3 Proliferação monoclonal plasmocitária (Mieloma Múltiplo, acompanhado de produção de uma Ig monoclonal, ou de fragmentos moleculares de Igs).

#### B - Proliferação linfocitária T

As síndromas imunoproliferativas com origem nos linfócitos T são raras. Os critérios imunológicos de monoclonalidade que definem estas síndromas apoiam-se nos marcadores de membrana próprios dos linfócitos T (Rosetas E, CD3, CD4, CD8, etc.), e na ausência de imunoglobulinas de superfície. A raridade das proliferações monoclonais T não justifica o seu estudo mais pormenorizado, sendo apenas de referir que dentro destas situações se pode, basicamente, distinguir o grau de diferenciação dos linfócitos T (acompanhado da expressão dos respectivos marcadores de membrana) - como no caso da síndroma de Sézary, caracterizada por uma proliferação de células T maduras, capazes de evidenciar actividades auxiliares (CD4), e das leucemias linfóides crónicas de células T, também maduras, com capacidades supressoras (CD8) e "natural killer".

## III - Métodos Laboratoriais para o Diagnóstico e Caracterização das Síndromas Imunoproliferativas

Para se diagnosticarem e caracterizarem as síndromas imunoproliferativas com produção de imunoglobulinas monoclonais é necessário proceder-se a diferentes estudos laboratoriais, dos quais se destacam:

Proteinograma Electroforético - A análise electroforética das proteínas do soro, ou urina, baseia-se na sua separação consoante a carga eléctrica de superfície, o peso molecular, a estrutura proteica, etc.. Assim, a migração das imunoglobulinas normais (policlonais) produz uma banda assimétrica e larga na região  $\beta$  e  $\gamma$  do proteinograma electroforético e reflecte a respectiva heterogeneidade proteica (Fig.3). Pelo contrário, a migração das imunoglobulinas monoclonais é simétrica, correspondendo a uma banda estreita, ou pico, sinónimo de homogeneidade estrutural (Fig.4).

Embora o proteinograma electroforético deva ser considerado como um exame laboratorial de primeira linha no estudo das síndromas imunoproliferativas, deve ter-se em conta que em muitas situações ele se revela insuficiente, tanto por falta de sensibilidade de detecção dos picos monoclonais (nomeadamente para as concentrações inferiores a 0,5 g%), como pelo facto de em cada zona electroforética migrarem diferentes proteínas, algumas delas (como a proteína C-reactiva - PCR -) capazes de simular um pico monoclonal (Fig.5).

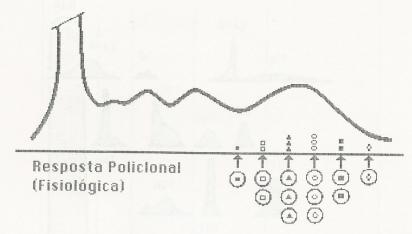


Fig.3 - Proteinograma electroforético normal

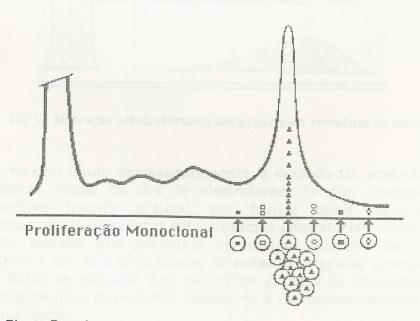


Fig.4 - Proteinograma electroforético de uma gamapatia

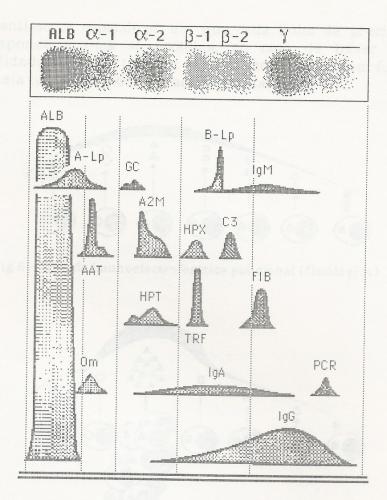


Fig.5 - Migração electroforética das principais proteínas do soro.

Mesmo tendo permanentemente o cuidado de proceder à inspecção visual da tira de electroforese (e não apenas do respectivo traçado gráfico), em muitos casos surgirá a necessidade de recorrer a outros exames laboratoriais, especialmente aqueles que permitam um estudo selectivo de cada proteína e não só a identificação de zonas de migração proteica.

Entre os métodos mais selectivos, capazes de identificar a imunoglobulina monoclonal, contam-se a imunoelectroforese e a imunofixação.

Imunoelectroforese - É um método baseado numa separação electroforética prévia, seguida de uma imunodifusão dupla

com antissoros específicos, em que cada linha de precipitação corresponde a uma só proteína; no caso de haver monoclonalidade o traçado tem um aspecto característico em foice, ou em meia lua, enxertado no traçado normal (Fig.6 e 7).

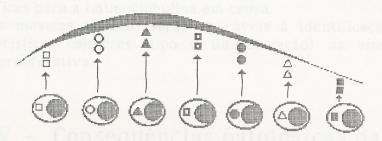


Fig.6 - Traçado imunoelectroforético policional (fisiológico)

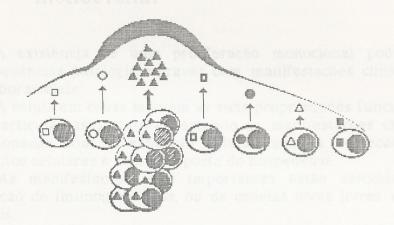


Fig.7 - Traçado imunoelectroforético monoclonal

Geralmente estes dois métodos laboratoriais de diagnóstico (electroforese e imunoelectroforese) permitem afirmar a presença de uma imunoglobulina monoclonal. No entanto há, por vezes, necessidade de recorrer a outros, como a Imunofixação, especialmente eficaz nas situações de baixa concentração proteica, onde a imunoelectroforese se manifesta insuficiente.

Finalmente, e sempre que possível, deverá proceder-se ao doseamento da imunoglobulina monoclonal (cadeia pesada e

cadeias leves) através de técnicas imunoquímicas, como a Imunodifusão Radial e a Nefelometria.

Nos casos em que a imunoglobulina não é excretada, todos os métodos anteriores não serão aplicáveis, devendo utilizar-se técnicas de **Imunofluorescência**, ou de **Imunocitoquímica** específicas para a imunoglobulina em causa.

As mesmas técnicas serão aplicáveis à identificação das características celulares (tipo e diferenciação) da síndroma imunoproliferativa.

## IV - Consequências patológicas da presença de uma proliferação monoclonal

A existência de uma proliferação monoclonal pode ter consequências patológicas graves com manifestações clínicas e, ou, laboratoriais.

A célula em causa mantem as suas propriedades funcionais, em particular as secretoras, estando as manifestações clínicas relacionadas com a expansão celular, com a secreção dos produtos celulares e com a resposta do hospedeiro.

As manifestações mais importantes estão associadas à secreção de imunoglobulinas, ou de cadeias leves livres monoclonais.

### A - Secreção de imunoglobulinas monoclonais

A secreção aumentada de imunoglobulinas monoclonais (presentes nos plasmócitos e linfócitos B) pode originar:

- Aumento da Velocidade de Sedimentação (VS).

- Formação de agregados de hemácias.

Mas, não só o aumento, em número, das imunoglobulinas monoclonais provoca sintomatologia, mas também as propriedades inerentes à imunoglobulina segregada pelos plasmócitos, e os próprios plasmócitos e linfócitos B. Dentro deste aspecto realçam-se as seguintes situações:

- Hemorragia pela interacção da imunoglobulina com factores da coagulação e com as plaquetas.
- Complicações infecciosas por deficiência imunitária secundária a uma hipogamaglobulinémia devida a uma diminuição da produção e a um aumento da destruição das imunoglobulinas normais (esta destruição é originada pelo aumento do catabolismo das imunoglobulinas, particularmente presente quando se trata da IgG); pela migração dos neutrófilos não ser tão rápida como no normal (talvez por acção de produtos segregados pelas células monoclonais em proliferação).
- Anemia por expansão da proliferação celular com infiltração plasmocitária da medula óssea e pela produção de factores inibidores da hematopoiese e de autoanticorpos.
- Lesões ósseas por produção de um factor activador dos osteoclastos e mobilisador do cálcio ósseo pelas células tumorais, conduzindo a uma hipercalcémia.
- Insuficiência renal é uma consequência da hipercalcémia, das infecções urinárias de repetição e da diminuição da filtração glomerular, por aumento da viscosidade e pela anemia.
- Sintomas neurológicos por compressão medular em consequência de lesões ósseas, por hipercalcémia, por hiperviscosidade e por infiltração dos nervos periféricos por substância amilóide.
- Crioglobulinémia monoclonal são imunoglobulinas monoclonais que têm a propriedade de precipitar pelo frio, ou pelo menos a uma temperatura inferior a 37°C. A sintomatologia ligada a este fenómeno é complexa, sendo os sinais mais frequentes os cutâneos e vasomotores.
- Síndroma de hiperviscosidade sanguínea Dependente da taxa e das propriedades de viscosidade da imunoglobulina em causa. A IgM é aquela que com mais frequência induz o desenvolvimento de hiperviscosidade, seguindo-se a sub-classe 3 da IgG (IgG3).

#### B - Secreção de cadeias leves livres

A síntese de cadeias leves livres tem também consequências patológicas nomeadamente:

- Insuficiência renal - é uma das principais consequências desta secreção, e deve-se à lesão tubular associada à excreção das cadeias leves. Geralmente estas cadeias são filtradas nos

glomérulos, reabsorvidas nos túbulos e catabolisadas. O aumento da taxa das cadeias leves nos túbulos provoca lesões, quer directamente por efeito tóxico, quer indirectamente por libertação intracelular de enzimas lisosómicas.

- Amiloidose - é outra consequência da secreção exagerada de cadeias leves. A substância amilóide é constituída por fragmentos de cadeias leves que se depositam a nível dos tecidos, preferencialmente no tecido vascular, cardiaco, muscular e pulmonar.

#### C - Proliferação de linfócitos T

Os linfócitos T provocam alterações através de factores supressores activos que exercem a sua influência sobre os linfócitos B (com uma consequente hipogamaglobulinémia) e sobre a eritropoiese (com o aparecimento de anemia aplástica).

### V - Exemplos mais comuns de síndromas imunoproliferativas

#### A - Mieloma Múltiplo

O Mieloma Múltiplo, ou apenas Mieloma, representa uma proliferação maligna de um único plasmócito. Desenvolve-se essencialmente na medula óssea, podendo também ter localizações extra ósseas (hepatoesplénica, sub-cutânea, ou digestiva).

Uma vez que a localização preferencial do mieloma múltiplo é a medula óssea, a confirmação do diagnóstico faz-se pelo medulograma, havendo, no caso de mieloma, uma plasmocitose medular superior a 10%. Quando o medulograma não é conclusivo recorre-se à biópsia óssea para se efectuar o estudo da proliferação linfocitária.

O mieloma múltiplo afecta geralmente indivíduos com mais de 40 anos, e a sua incidência aumenta com a idade; os homens são mais afectados do que as mulheres e a raça negra contrai duas vezes mais a doença do que a raça branca.

A etiologia é desconhecida, contudo, têm sido formuladas várias hipóteses. Uma destas hipóteses é a de que haja uma implicação indirecta de oncogenes no desenvolvimento da doença, por se terem observado translocações cromosómicas em células B de mieloma e alguns tipos de oncogenes no linfoma de Burkitt, podendo estes ter interferência no desenvolvimento e diferenciação do linfócito B.

Observou-se, também, que no pós-guerra havia uma frequência maior do mieloma em indivíduos expostos a radiações nucleares, considerando-se este tipo de agressão como um possível mecanismo etiológico do mieloma. A predisposição genética é outra hipótese a considerar, uma vez que o alótipo Gm(x) da cadeia pesada e o antigénio leucocitario HLA-B5 estão presentes em maior número nestes doentes.

Uma consequência directa da proliferação plasmocitária monoclonal do mieloma é a secreção de uma imunoglobulina monoclonal.

A frequência relativa das diversas classes e sub-classes de cadeias pesadas e leves nas imunoglobulina monoclonais reflecte, em geral, a concentração sérica das imunoglobulinas normais.

Assim, os mielomas IgG com cadeia leve K são os mais frequentes, seguidos dos mielomas IgA, sendo bastante raros os mielomas produtores de IgD e IgE. Os mielomas IgM são uma excepção a esta regra, uma vez que, embora a taxa sérica da IgM seja, geralmente, elevada, a incidência de mieloma desta classe é baixa.

A imunoglobulina monoclonal segregada pelo mieloma pode apresentar quatro aspectos diferentes (Fig.8):

#### 1 - Imunoglobulina monoclonal completa

Nesta situação há uma síntese harmoniosa de cadeias pesadas e cadeias leves da imunoglobulina monoclonal.

As taxas séricas das imunoglobulinas normais estão geralmente diminuídas.

# 2 - <u>Imunoglobulina monoclonal completa e cadeias leves</u> livres

Neste caso, no soro, detecta-se a imunoglobulina monoclonal completa, uma vez que as cadeias leves livres apenas se

encontram na urina, não estando presentes no soro em concentração suficiente para se conseguirem detectar.

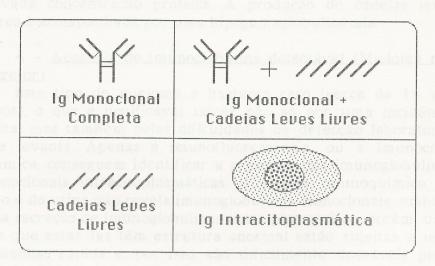


Fig.8 - Formas de apresentação da imunoglobulina monoclonal

As cadeias leves são de um só tipo (K ou  $\lambda$ ) e são iguais às cadeias leves presentes nas imunoglobulinas monoclonais completas.

A proteinúria, devido à presença de cadeias leves na urina, é designada por proteinúria de Bence Jones - por ser termossolúvel, isto é, precipitar a 60°C e redissolver a 100°C; no entanto, este fenómeno de termossolubilidade é inconstante e não pode ser utilisado como meio de diagnóstico, especialmente se tivermos em conta que está associado a 50% de falsos negativos.

O tipo de cadeia leve tem, segundo parece, valor prognóstico: doentes com cadeias do tipo  $\lambda$  têm uma sobrevivência mais curta do que aqueles que têm produção de cadeias tipo K. Não se sabe se este facto se deve a determinantes genéticos, ou se às lesões renais e depósitos amilóides que este tipo de cadeia origina com mais frequência.

#### 3 - Cadeias leves livres

Nesta alternativa não há produção de imunoglobulina monoclonal completa. As cadeias leves livres detectam-se na urina, mas no soro só se conseguem evidenciar em situações de elevada concentração proteica. A produção de cadeias leves livres é acompanhada por uma hipogamaglobulinémia.

# 4 - Ausência de imunoglobulina detectável (Mieloma não secretor)

Este tipo de mieloma é bastante raro (cerca de 1% dos casos), o que é justificável talvez não só por uma incidência baixa, mas também pelas dificuldades de detecção laboratorial que levanta. Apenas a imunofluorescência, ou a imunocito-química, conseguem identificar a presença das imunoglobulinas monoclonais intracitoplasmáticas. O estudo imunoquímico do soro e da urina não revela imunoglobulinas monoclonais; embora haja secreção de imunoglobulinas pelos plasmócitos; porém, uma vez que estas Igs têm estrutura anormal estão sujeitas a uma proteólise rápida e, por isso, são dificilmente doseáveis pelos estudos habitualmente levados a cabo.

As manifestações clínicas do mieloma múltiplo são o resultado do tipo e da quantidade de imunoglobulina produzida pelo mieloma e da reacção do doente à proliferação monoclonal.

A tríade clássica que define o mieloma múltiplo é: plasmocitose medular (>10%), lesões ósseas e presença de uma imunoglobulina monoclonal no soro, ou urina. Dentro deste contexto os doentes apresentam habitualmente:

- Síndroma óssea por lesões do tipo osteolítico (lacunas) presentes nos ossos planos (ossos do crâneo, ossos da bacia e costelas) e na diáfise dos ossos longos, ou por lesões de osteoporose difusas ou localizadas em particular nos corpos vertebrais. Os doentes apresentam dores ósseas que aumentam com o movimento, por vezes localizadas, e significativas de fracturas patológicas.
- Insuficiência renal devida principalmente à hipercalcémia e à presença de cadeias leves livres. Contudo, outros factores podem favorecer o seu aparecimento, tais como infecções urinárias de repetição, depósitos amilóides, hiperuricémia e diminuição da filtração glomerular devido à hiperviscosidade sanguínea e à anemia.

- Défice imunitário secundário com a consequente susceptibilidade à infecção, apesar da manutenção da imunidade de mediação celular.
- Anemia geralmente normocrómica e normocítica devido à ocupação da medula óssea por plasmócitos, produção de factores inibidores da hematopoiese pelas células do mieloma e presença de autoanticorpos.
- Hipercalcémia verifica-se em consequência da lise óssea.

Ocasionalmente verificam-se:

- Alterações da coagulação por alterações da actividade das plaquetas e pelas propriedades antifactores I, II, V, VII ou VIII, das imunoglobulinas monoclonais.
- Sintomas neurológicos desencadeados por compressão medular devido a alterações ósseas, hiperviscosidade, hipercalcémia e infiltração dos nervos periféricos por substância amilóide.
- Manifestações de hiperviscosidade sanguínea como já se referiu atrás, estas manifestações, que conduzem a diferente patologia (sintomas neurológicos, sensoriais e, eventualmente, a alterações cardíacas), dependem da taxa e da classe de Ig em causa.

#### B - Doença de Waldenström

A Doença de Waldenström, ou Macroglobulinémia, é uma proliferação maligna de um clone de linfócitos B, sem paragem de maturação.

A incidência desta patologia aumenta com a idade e os homens, tal como acontece no mieloma múltiplo, são mais afectados do que as mulheres.

A etiologia é desconhecida. A predisposição genética é uma hipótese a ter em conta, uma vez que em certas famílias a taxa de IgM monoclonal, sem carácter maligno (isto é, situações em que a presença de IgM monoclonal não é acompanhada de doença de Waldenström) está aumentada. Outra hipótese a ser considerada é a de que haja um desencadeante virusal nesta doença.

Estas células, linfoplasmocitárias, produzem IgM, mas esta patologia é distinta do mieloma e da leucemia linfóide crónica com produção da mesma Ig. Os critérios de distinção não são

lineares e reserva-se o diagnóstico de mieloma IgM para os doentes com lesões ósseas do tipo osteolítico. Em relação à leucemia linfóide crónica, também não existe uma verdadeira fronteira entre as duas patologias e o diagnóstico é feito com base na quantidade de IgM e na presença, ou não, de hiperlinfocitose: se a taxa de IgM é superior a 10g/1 e a hiperlinfocitose é moderada, ou não existe, fala-se de macroglobulinémia, no caso contrário, de leucemia linfóide crónica.

Na doença de Waldenström, as células B pertencem todas ao mesmo clone, uma vez que do pequeno linfócito ao plasmócito, se sintetizam imunoglobulinas M de superfície com a mesma cadeia leve (do tipo K em 80% dos casos) e com a mesma actividade anticorpo que a IgM segregada.

Ao contrário do mieloma, esta doença está associada com linfoadenopatias e hepatoesplenomegália, sendo a manifestação clínica major a síndroma de hiperviscosidade sanguínea.

Esta síndroma está relacionado com a taxa de imunoglobulina monoclonal sérica e com as suas propriedades fisicoquímicas, não devendo esquecer-se que a IgM a é que tem maior facilidade de agregação, dependente do seu elevado peso molecular, do alto teor de açúcares e da configuração espacial volumosa. A síndroma de hiperviscosidade compreende sinais neurológicos e sensoriais, podendo, ocasionalmente, apresentar sinais de falência cardíaca, confirmando-se o diagnóstico pelo estudo da viscosidade do plasma, ou pelo exame do fundo de olho que revela dilatação das veias retinianas e segmentação vascular.

A hemodiluição é frequente devido à taxa elevada de imunoglobulina, e é responsável por uma falsa anemia.

A anemia verdadeira é, no entanto, frequente, por existir uma deficiente produção e hemólise autoimune.

A insuficiência renal e as lesões ósseas não são comuns nesta imunoproliferação.

Na doença de Waldenström cerca de 10% das IgM monoclonais têm uma natureza crioglobulínica (precipitam pelo frio e redissolvem-se a 37°C).

#### C - Doença das Cadeias Pesadas

A doença das cadeias pesadas é uma doença maligna linfoplasmocitária rara, caracterizada pela secreção de uma

cadeia pesada incompleta e pela ausência de cadeias leves. A porção intacta da cadeia pesada é o fragmento Fc, apresentando a região Fd uma delecção entre a zona carboxiterminal V<sub>H</sub> e a zona adjacente C<sub>H</sub> (porção constante da cadeia pesada).

Foram, até hoje, descritas doenças das cadeias  $\alpha$ ,  $\gamma$  e  $\mu$ , mas da cadeia  $\delta$  e  $\epsilon$  não há conhecimento. As manifestações clínicas destas doenças variam consoante o tipo de cadeia pesada.

As doenças das cadeias  $\gamma$  e  $\mu$  são raras. A doença das cadeias pesadas  $\gamma$  caracteriza-se por uma proliferação linfoplasmocitária ganglionar e hepatoesplénica, com um compromisso respiratório por edema do anel de Waldeyer. A doença das cadeias  $\mu$  tem uma proliferação próxima à da leucemia linfóide crónica, pensando-se mesmo que se possa tratar de um sub-grupo desta patologia, com produção de cadeias pesadas  $\mu$ .

A doença das cadeias pesadas  $\alpha$  é a mais comum, afectando principalmente os jovens de certas zonas geográficas (Mediterrâneo, Asia e América do Sul) nas quais a infestação por parasitas é comum. A doença caracteriza-se pela infiltração do intestino por células linfoplasmocitárias que segregam cadeias  $\alpha$ . Os doentes apresentam uma síndroma de malabsorção, diarreia crónica e perda de peso, têm adenopatias paraaórticas e mesentéricas. O envolvimento do aparelho respiratório é raro.

### Bibliografia:

- 1 J. F. BACH et P. LESAVRE: Immunologie. De la Biologie à la Clinique, 261-274, Ed. Flimmarion, 1981.
- 2 J. F. BACK: Immunologie, 897-924, 3ª Ed., 1986.
- 3 HARRISON's: Principles of Internal Medicine 2, Vol.II, 1396-1403, 11ª Ed., 1987.
- Selective indution of Light Chain Synthesis in Culture of Blood Lymphocytes from Patients with IgG Myelomatosis: Clin. Exp. Immunol, 71, 193-197, 1988.
- 5 Evidation for Peripheral Blood B lymphocyte but not T Lymphocyte Involvement in Multiple Mieloma: Blood, 70, 1550-1553, 1987.
- 6 Antigenic Stimulation and the Ocurrence of Multiple Myeloma: Am. J. Epidemiol., 126, 1051-1062, 1987.
- 7 Identification of Monoclonal gammapathies: A Comparison of Immunofixation Immunoelectrophoresis and Measurements of kappa- and lambda- Immunoglobulin Levels: J. Clin. Lab. Immunol., 26, 141-146, 1988.