

8 MIELOMA MÚLTIPLO

Débora Fornasa Bonetti

Renan Nola Schmoeller

DOI: <http://dx.doi.org/10.18616/hema08>

INTRODUÇÃO

O Mieloma Múltiplo (MM) é uma neoplasia de células plasmáticas produtoras de imunoglobulina monoclonal, incurável, responsável por cerca de 10% das neoplasias hematológicas e 20% das mortes por neoplasias hematológicas malignas. A incidência mundial é de 160.000 casos novos e de 106.000 mortes por ano atribuídas ao MM (RAJKUMAR, 2009; SILVA *et al.*, 2009; HOFFBRAND; MOSS, 2013; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

A maioria dos casos (98%) ocorre em pessoas maiores de 40 anos, sendo que mais de 70% deles ocorrem após os 60 anos. É uma doença mais comum em negros que em brancos, bem como em homens que em mulheres (RAJKUMAR, 2009; HOFFBRAND; MOSS, 2013).

FISIOPATOLOGIA

A célula de origem é um plasmócito mutante que mantém a tendência natural de se alojar na medula óssea, produtor de paraproteína (proteína M) encontrada no soro, sem necessidade de estímulo antigênico (HOFFBRAND; MOSS, 2013; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013). A grande maioria dos casos é precedida por Gamopatia Monoclonal de Significado Indeterminado (MGUS), com risco de evoluir para Mieloma Múltiplo de 1-3% ao ano (HOFFBRAND; MOSS, 2013; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

SUMÁRIO

Os mecanismos fisiopatológicos do quadro clínico podem ser vistos da seguinte forma:

1. Lesões osteolíticas, hipercalcemia e osteoporose difusa: ocorrem por alta produção de RANKL por plasmócitos e estroma de medula óssea, ativando osteoclastos, sem resposta osteoblástica (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

2. Anemia: ocorre por substituição de precursores eritroides por células neoplásicas, liberação de citocinas e redução de eritropoetina por insuficiência renal (RAJKUMAR, 2009; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

3. Insuficiência renal: ocorre por deposição de cadeias leves, hipercalcemia e lesão tubular causada por paraproteínas (RAJKUMAR, 2009; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

4. Infecções recorrentes: ocorrem por substituição de imunoglobulinas funcionantes por não funcionantes, redução de contagem de células CD4, redução de plasmócitos normais e de função celular (RAJKUMAR, 2009; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

5. Sangramentos: ocorrem por interferência de imunoglobulinas em excesso em função plaquetária e em fatores de coagulação (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

As variantes de imunoglobulina monoclonal produzida pelos plasmócitos mutantes podem caracterizar padrões de acometimento diferenciados (RAJKUMAR, 2009; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

A imunoglobulina mais produzida no Mieloma Múltiplo é a IgG, que ocorre em 52% dos casos, seguida de IgA, que ocorre em 21% dos casos. Cerca de 16% são decorrentes de produção de cadeias leves isoladas, 2% correspondem à IgD, 2% a cadeias biclonais, 0,5% está

relacionada à IgM e os resultados são negativos em 6,5% (RAJKUMAR, 2009; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

QUADRO CLÍNICO

A suspeita diagnóstica para Mieloma Múltiplo é originada das seguintes condições clínicas:

- Rouleaux em hemograma, com aumento de velocidade de hemossedimentação (RAJKUMAR, 2009).
- Diagnóstico diferencial de anemia de início insidioso, com sintomas ou sinais sugestivos de malignidade (RAJKUMAR, 2009; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).
- Dor óssea que, em exame radiológico, mostra lesões osteolíticas sugestivas (RAJKUMAR, 2009; SILVA *et al.*, 2009; HOFFBRAND; MOSS, 2013; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).
- Avaliação de insuficiência renal, principalmente com análise urinária com poucas alterações (RAJKUMAR, 2009; HOFFBRAND; MOSS, 2013; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).
- Aumento de concentração de proteína sérica total ou proteína monoclonal em soro ou urina (RAJKUMAR, 2009; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).
- Hipercalemia sintomática ou descoberta incidentalmente (RAJKUMAR, 2009; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

Os principais aspectos clínicos do Mieloma Múltiplo são:

- Dor óssea: geralmente nas costas ou no peito e menos frequentemente nas extremidades, por resultado de colapso vertebral e/ou fraturas patológicas, ocorrendo em 70% dos casos. Caracteristicamente,

piora ao movimento e melhora com repouso (RAJKUMAR, 2009; HOFFBRAND; MOSS, 2013; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

- Anemia: resulta em queixas como fraqueza, cansaço e mal-estar geral, geralmente é normocrômica e normocítica (RAJKUMAR, 2009; HOFFBRAND; MOSS, 2013).

- Infecções recorrentes: a infecção bacteriana mais comum é a pneumonia. Podem ocorrer infecções por herpes zoster (HOFFBRAND; MOSS, 2013).

- Insuficiência renal e/ou hipercalemia: polidipsia, poliúria, anorexia, vômitos, constipação e transtornos mentais. A hipercalemia pode ser assintomática e pode precisar de tratamento rápido (RAJKUMAR, 2009; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

- Tendência a sangramento: por alteração funcional plaquetária e fatores de coagulação, bem como possibilidade de plaquetopenia (HOFFBRAND; MOSS, 2013; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

- Amiloidose: ocorre em 5% dos casos, com macroglossia, síndrome do túnel do carpo e diarreia (HOFFBRAND; MOSS, 2013).

- Síndrome de hiperviscosidade: ocorre em 2% dos casos, com púrpura, hemorragia, perda de visão, sintomas neurológicos focais, neuropatias periféricas e insuficiência cardíaca (HOFFBRAND; MOSS, 2013; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

De acordo com a frequência com que ocorre cada sinal ou sintoma, tem-se o seguinte (RAJKUMAR, 2009):

- Anemia: 73%;
- Dor óssea: 58%;
- Creatinina elevada: 48%;
- Fadiga ou fraqueza generalizada: 32%;

- Hipercalcemia: 28%;
- Perda de peso: 24%.

Outros sinais ou sintomas presentes, de acordo com a sua frequência: parestesias (5%), hepatomegalia (4%), esplenomegalia (1%), linfadenopatia (1%), febre (0,7%), com derrame pleural e envolvimento pulmonar difuso, sendo raros, ocorrendo em doença mais avançada (RAJKUMAR, 2009).

EXAMES COMPLEMENTARES

Além de anamnese e exame físico completos, o paciente, inicialmente, deve ser submetido a alguns exames complementares (RAJKUMAR, 2009):

- Hemograma completo e esfregaço de sangue periférico (RAJKUMAR, 2009).
- Análises químicas séricas: cálcio, creatinina, albumina, lactato desidrogenase, beta-2-microglobulina e proteína C-reativa (RAJKUMAR, 2009).
- Análise de cadeia leve monoclonal em soro (RAJKUMAR, 2009; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).
- Eletroforese de proteínas séricas com imunofixação de imunoglobulinas (RAJKUMAR, 2009; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).
- Exame de urina e coleta de urina de 24 horas para eletroforese e imunofixação (RAJKUMAR, 2009; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).
- Aspirado e biópsia de medula óssea com imunofenotipagem, citogenética convencional e hibridização fluorescente *in situ* (RAJKUMAR, 2009; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

- Levantamento ósseo de lesões líticas e metástases por meio de radiografia simples, incluindo úmero e fêmur. Imagens adicionais podem ser realizadas em alguns casos, por meio de ressonância nuclear magnética ou tomografia computadorizada (RAJKUMAR, 2009; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

Os achados laboratoriais do Mieloma Múltiplo incluem:

- Paraproteinemia ou paraproteinúria: testes com imunofluorescência de proteínas (RAJKUMAR, 2009; HOFFBRAND; MOSS, 2013; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

- Aumento de cadeias leves livres em soro ou urina: por produção por plasmócitos mutantes, sejam cadeias leves κ ou λ , geralmente uma ou outra, que mantêm uma relação κ/λ entre 0,26 e 1,65. Há desvio dessa relação no Mieloma Múltiplo. Na urina, as cadeias leves são denominadas proteínas de Bence-Jones (HOFFBRAND; MOSS, 2013; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

- Redução de imunoglobulinas séricas normais (HOFFBRAND; MOSS, 2013; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

- Anemia normocrômica e normocítica (ou levemente macrocítica): com formação de rouleaux (HOFFBRAND; MOSS, 2013; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

- Neutropenia e trombocitopenia: mais comuns em doenças avançadas (RAJKUMAR, 2009; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

- Visualização de plasmócitos anormais em microscopia por difusão de sangue, em 15% dos casos, e em citometria de fluxo, em 50% dos casos (RAJKUMAR, 2009).

- Aumento significativo de velocidade de hemossedimentação (HOFFBRAND; MOSS, 2013).

- Aumento de plasmócitos anormais em medula óssea (HOFFBRAND; MOSS, 2013).
- Alterações radiológicas: lesões osteolíticas sem reação osteoblástica e sem esclerose em 60% dos casos. Osteoporose generalizada em 20% dos casos. Fraturas patológicas (HOFFBRAND; MOSS, 2013).
- Hipercalcemia: presente em 45% dos casos, com fosfatase alcalina normal (HOFFBRAND; MOSS, 2013).
- Aumento de creatinina sérica: presente em 48% dos pacientes (HOFFBRAND; MOSS, 2013).
- Hipoalbuminemia: em doenças avançadas (HOFFBRAND; MOSS, 2013).
- Aumento de β -2-microglobulina sérica (HOFFBRAND; MOSS, 2013).

DIAGNÓSTICO

Para diagnóstico do Mieloma Múltiplo são necessários três critérios (RAJKUMAR, 2009; BRASIL, 2014).

- Presença de **plasmocitose medular $\geq 10\%$** e/ou **Plasmocitoma** confirmado por biópsia (RAJKUMAR, 2009; BRASIL, 2014);
- Presença de **proteína monoclonal** no soro ou urina através de eletroforese ou imunofixação (RAJKUMAR, 2009; BRASIL, 2014);
- Presença de **lesão em órgão-alvo**: pode ser lembrado pelo acrônimo “CARO”, representando a hipercalcemia, anemia, lesão renal e lesão óssea; ou presença de biomarcador que demonstre um comportamento mais agressivo da doença. Esses marcadores podem ser mais de uma lesão focal vista por RNM, dosagem de cadeia livre no soro com a relação cadeias envolvidas/não envolvidas ≥ 100 ou plasmocitose medular $\geq 60\%$ (RAJKUMAR, 2009; BRASIL, 2014).

ESTADIAMENTO E PROGNÓSTICO

O estadiamento e prognóstico são avaliados pelo Índice Internacional de Prognóstico (ISS) (SILVA *et al.*, 2009), conforme o quadro abaixo:

Quadro 1 – Estadiamento do mieloma múltiplo

Estágio I	$\beta 2$ microglobulina sérica <3,5mg/dL e Albumina sérica >3,5g/dL
Estágio II	Nem I nem III*
Estágio III	$\beta 2$ microglobulina sérica >5,5mg/dL
* Condições para o estágio II: $\beta 2$ microglobulina sérica <3,5mg/dL MAS albumina sérica <3,5g/dL; Albumina sérica >3,5g/dL MAS $\beta 2$ microglobulina sérica >3,5mg/dL.	

Fonte: Silva *et al.* (2009).

Além da avaliação *performance status* do paciente, as anormalidades citogenéticas – deleção de 13q ou 17q e t(4,14) – são descritas como fatores de pior prognóstico (BRASIL, 2014), bem como um lactato desidrogenase aumentado (RAJKUMAR, 2018).

O paciente em estágio I tem uma média de sobrevida de 62 meses; em estágio II, de 49 meses, e no III, de 29 meses (MARTINEZ, 2008). Essa sobrevida pode aumentar com transplante de medula autólogo (HOFFBRAND; MOSS, 2013).

VARIANTES DA DOENÇA DOS PLASMÓCITOS

> Gamopatia monoclonal de significado indeterminado

É uma patologia na qual o pico de proteína monoclonal ocorre em pequena quantidade (<3g/dL) e uma plasmocitose medular insuficiente para diagnóstico de mieloma (<10%). O paciente não apre-

senta a sintomatologia clássica. Essa gamopatia pode evoluir para mieloma ou para outras doenças proliferativas, apesar de tal progressão ser rara (HOFFBRAND; MOSS, 2013; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

> Mieloma indolente

É o mieloma assintomático. Há, nesse caso, a plasmocitose medular e proteínas monoclonais diagnósticas, mas sem as lesões em órgão-alvo (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

> Plasmocitoma

Constitui-se no acúmulo de células do mieloma focalmente. Pode ser o plasmocitoma solitário ósseo, com lesão lítica única, ou plasmocitoma extramedular em partes moles, como em tecido submucoso, nasofaringe e seios paranasais (HOFFBRAND; MOSS, 2013; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

> Macroglobulinemia de Waldenstrom

Trata-se de uma proliferação na forma de linfoma linfoplasmocítico com uma produção excessiva de IgM. Por isso, a principal manifestação é a hiperviscosidade, podendo ser acompanhada de linfadenomegalia e hepatoesplenomegalia. A macroglobulinemia não costuma cursar com lesão lítica e hipercalcemia (RAJKUMAR, 2009; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

> Síndrome POEMS

Também conhecida como mieloma osteoesclerótico, POEMS é o acrônimo que representa Polineuropatia, Organomegalia, Endocrinopatia, Monoclonal (proteína) e *Skin* (lesões de pele). Não são

necessários todos os itens para caracterizar a síndrome (RAJKUMAR, 2009; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

> Amiloidose primária

Acontece quando os plasmócitos monoclonais produzem cadeias leves que se depositam em estruturas, tornando-as mais espessas e rígidas. Uma das situações clínicas mais comuns é a macroglossia. Outras formas que podem sugerir a amiloidose é a proteinúria intensa, insuficiência cardíaca ou cardiomiopatia restritiva, hepatomegalia inexplicada ou neuropatia periférica (RAJKUMAR, 2009; HOFFBRAND; MOSS, 2013).

TRATAMENTO

> Tratamento da doença de base

Para o diagnóstico do mieloma, o paciente deve receber o tratamento específico para prolongar a sobrevida e melhorar a qualidade de vida (BRASIL, 2014).

Atualmente, a abordagem mínima de medicamentos com atividade clínica antimieloma consiste no esquema com agentes **Imunomoduladores** (Talidomida e Ciclofosfamida) + **Glicocorticoides** em doses moderadas a altas (Dexametasona). Em alguns casos, os imunomoduladores podem ser substituídos pelo **Inibidor da protease** (Bortezomib) (BRASIL, 2014; RAJKUMAR, 2018).

O **Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas (TCTH)** é o tratamento considerado padrão-ouro para completar e consolidar a resposta terapêutica – sem agentes alquilantes, nesse caso – e, após, associado a uma quimioterapia de manutenção (RAJKUMAR, 2009;

BRASIL, 2014; RAJKUMAR, 2018; HOFFBRAND; MOSS, 2013; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

Para um paciente ser considerado elegível para o TCTH é necessário (BRASIL, 2014):

- idade menor que 75 anos;
- bilirrubina direta de até 2,0mg/dL;
- creatinina sérica de até 2,5mg/dL, a menos que em diálise crônica estável;
- capacidade funcional (escala Zubrod) 0, 1 ou 2, exceto se comprometida principalmente por dor óssea; e
- função cardíaca preservada.

Pacientes que não se encaixam nos critérios acima devem ser tratados com quimioterapia antineoplásica paliativa (BRASIL, 2014). A radioterapia direcionada pode ser utilizada como tratamento paliativo para lesões mais localizadas do mieloma (HOFFBRAND; MOSS, 2013).

> Tratamento das complicações

- Lesão Renal: hidratação e tratamento da causa base. Considerar diálise em pacientes tolerantes (RAJKUMAR, 2009; BRASIL, 2014).
- Lesões Ósseas: os bifosfonatos são considerados muito eficazes para a redução da progressão da lesão e a melhora das taxas de sobrevida. A hipercalcemia aguda pode ser tratada com hidratação isotônica feita com diuréticos e corticoides, seguidos de antirreabsortivos de cálcio (RAJKUMAR, 2009; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).
- Anemia: normalmente, é tratada com eritropoetina ou transfusões, considerando-se os riscos de hiperviscosidade (RAJKUMAR, 2009; BRASIL, 2014).

- Infecções: instituição imediata de antibioticoterapia e imunoglobulinas se as infecções forem recorrentes, sendo as do trato urinário e respiratório as mais comuns (RAJKUMAR, 2009; BRASIL, 2014; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).
- Compressão medular: avaliação para radioterapia e/ou cortico-terapia, ou cirurgia em alguns casos (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em oncologia** [livro *online*]. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_clinicos_diretrizes_terapeuticas_oncologia.pdf>. Acesso em: 24 nov. 2018.

HOFFBRAND, A. V.; MOSS, P. A. H. **Fundamentos em hematologia**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.

MARTINEZ, G. A. Fatores prognósticos no Mieloma Múltiplo. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, v. 29, n. 1, p. 27-30, 2008. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S1516-84842007000100007>>. Acesso em: 24 nov. 2018.

RAJKUMAR, S. V. Multiple Myeloma. **Current Problems Cancer**, v. 33, n. 1, p. 7-64, 2009. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.currprobcancer.2009.01.001>>. Acesso em: 24 nov. 2018.

RAJKUMAR, S. V. Multiple myeloma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification and management. **American Journal of Hematology**, v. 93, n. 8, p. 1091-1110, 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1002/ajh.25117>>. Acesso em: 24 nov. 2018.

SILVA, R. O. P. *et al.* Mieloma múltiplo: características clínicas e laboratoriais ao diagnóstico e estudo prognóstico. **Rev. Bras. Hematol.**

Hemoter., v. 31, n. 2, p. 63-68, 2009. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S1516-84842009005000013>>. Acesso em: 24 nov. 2018.
ZAGO, M. A.; FALCÃO, R. P.; PASQUINI, R. **Tratado de hematologia**. São Paulo: Atheneu, 2013.