

Manifestações clínicas que auxiliam o diagnóstico de mieloma múltiplo **The clinical features that facilitate the diagnosis of multiple myeloma**

Nadia Aparecida Costa^a; Marcel Alves da Silva^a; Carlos César Somenzi^a

^a: Faculdade de Biomedicina, Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas, Av. Santo Amaro, 1239 - Vila Nova Conceição, São Paulo, SP, Brasil, CEP 04505-001.

RESUMO

O mieloma múltiplo é um tipo de câncer de medula que afeta as células plasmáticas que produzem anticorpos, cada caso varia conforme o número de células afetadas. Os principais sintomas da doença são: fadiga, anemia, lesões ósseas, redução da resposta imunológica, problemas renais e aumento de proteínas na circulação. Os principais tratamentos são: quimioterapia, radioterapia, transplante de medula óssea e medicamentos. O diagnóstico da doença é feito de maneira tardia, pois a mesma só apresenta sintomas em fase avançada. As principais lesões que elevam a suspeita médica para um suposto diagnóstico de mieloma múltiplo são as doenças ósseas, renais e hematológicas. A presente revisão tem como objetivo destacar o diagnóstico do mieloma múltiplo através de outras manifestações clínicas, seu tratamento e conhecimento dessa patologia pela área médica. Para isso, foi realizada uma revisão de literatura baseada na pesquisa de artigos científicos, livros e manuais sobre o tema abordado no período de 2004 até 2013 seguindo como base de dados para a pesquisa de artigos a Scielo (Scientific Electronic Library Online), Bireme (Biblioteca Virtual em Saúde), e Pubmed (Centro Nacional para a Informação Biotecnológica – Biblioteca Nacional dos Estados Unidos da America).

Palavras-chaves: mieloma múltiplo, plasmócitos, proteína Bence Jones, diagnóstico mieloma

SUMMARY

The multiple myeloma is a type of bone marrow cancer that affects the plasma cells that produce antibodies, each case varies according to the number of affected cells. The main symptoms of the disease are fatigue, anemia, bone lesions, reduced immune response, kidney problems and increased protein in the circulation. The main treatment is chemotherapy, radiotherapy, bone marrow transplantation and drug. Diagnosis of the disease is made so late, because it only displays symptoms at an advanced stage. The main lesions that lead to suspicion for an alleged medical diagnosis of multiple myeloma are bone, renal and hematological diseases. The present review aims to highlight the diagnosis of multiple myeloma through other clinical manifestations, treatment and understanding of this pathology by the medical field. For this paper, a literature review based on scientific research, books and manuals about the topic from 2004 until 2013 following articles as a database for research articles SciELO (Scientific Electronic Library Online), Bireme (Virtual Health Library) and PubMed (National Center for Biotechnology Information - National Library of the United States of America).

Keywords: multiple myeloma, plasma cells, Bence Jones protein, myeloma diagnosis

Mieloma Múltiplo

O mieloma múltiplo (MM) é um tipo de neoplasia progressiva e incurável de células B que se caracteriza pela multiplicação descontrolada dos plasmócitos na medula óssea (MO) os quais produzem e secretam imunoglobulinas (Ig) monoclonais ou fragmentos, denominados de proteína M, muito parecida com leucemia, mas diferente dessa doença os plasmócitos com mieloma raramente entram na corrente sanguínea^{1,2}.

Ele representa 1% de todas as neoplasias malignas, sendo a segunda neoplasia hematológica mais comum, se caracteriza pelo comprometimento da medula óssea, dano aos ossos, resposta imunológica inadequada, e a liberação da proteína monoclonal (M) na corrente sanguínea e urina. Ocorre geralmente em pacientes idosos, com média de idade de 65 anos, raramente em pessoas abaixo de 40 anos^{2,3}.

Os primeiros relatos sobre mieloma múltiplo são de 1845, quando o Dr. William Macintyre recebeu em seu consultório um paciente com problemas urinários incomuns e "*mollities e fragilitas ossium*" (ossos moles e frágeis). Em 1848 o Dr. Henry Bence Jones publicou seus estudos sobre a proteína estranha encontrada na urina de um paciente (cadeias leves agora denominadas proteínas de Bence Jones), o Dr. Macintyre relatou detalhadamente um caso de mieloma e o publicou em 1850².

Pouco se estudou sobre a doença nos anos seguintes, até que em 1900 já era claro que a doença causava múltiplas lesões ósseas e esses ossos continham células que foram identificadas como plasmócitos. Na década de 30 o desenvolvimento da eletroforese de proteínas do soro/urina e das ultracentrífugas melhoraram o diagnóstico da doença. Em 1953 a identificação exata das proteínas monoclonais foi possível graças à imunoeletroforese. O primeiro relato de tratamento bem sucedido da doença com tratamento medicamentoso surgiu na década de 60. Em 1975, o sistema Durie/Salmon foi introduzido para avaliar o estadiamento da doença, classificar o prognóstico e avaliar qual seria a melhor forma de tratamento².

A microglobulina β -2 sérica foi usada como teste prognóstico pela primeira vez em 1983, relatos dos primeiros transplantes alogênicos surgiram

em 1986. Na década de 90 as pesquisas sobre quimioterapia de altas doses e transplantes autólogos e alogênicos continuaram, em 1999 o uso do medicamento talidomida se mostrou positivo em pacientes com a doença recidiva/refratária. Nos anos 2000 houve grande avanço nas terapias e novos estudos sobre os medicamentos utilizados no tratamento da doença, em 2004 surgiu um novo sistema para estadiamento do mieloma o ISS (*International Staging System*), nos anos seguintes o desenvolvimento de novos estudos e medicamentos continuaram e atualmente os tratamentos garantem sobrevida maior e qualidade de vida².

No Brasil a incidência do mieloma múltiplo é desconhecida já que a neoplasia não aparece nas avaliações fornecidas anualmente pelo Instituto Nacional do Câncer. Já nos EUA é de 3-4/100.000, a *American Cancer Society* estimou que em 2010, quase 11.000 pessoas morreriam da doença, e mais de 20.000 seriam diagnosticadas com a mesma, o aumento da doença em pacientes com menos de 55 anos ocorre devido fatores ambientais presentes nas últimas décadas, vários estudos tem relacionado exposição a agentes tóxicos e ingestão de alimentos contaminados com metais pesados e produtos químicos um grande fator de risco para o mieloma, a idade também aumenta a incidência da doença, com o aumento da expectativa de vida e os avanços laboratoriais a doença cresceu significativamente nos últimos 10 anos. Não existe um exame de triagem específico para a doença em indivíduos assintomáticos^{2,3}.

A infecção é uma das causas importantes de mortes em pacientes com a doença, isso ocorre principalmente à imunodeficiência associada à doença, devido à queda na produção de imunoglobulinas normais e ao tratamento que o paciente recebe durante a doença. A doença em si, se tornou para alguns pacientes, um problema crônico com recaídas e terapias para recuperação, essas terapias acabam levando o paciente a um estado de imunossupressão ao longo do tempo, o que afeta os componentes do sistema imune, a consequência disso são infecções causadas por micro-organismos, os encontrados atualmente são citomegalovírus, *Aspergillus spp.*, *Fusarium spp.* e Varicella-zoster vírus^{4,2}.

Os riscos atribuídos para o aumento das chances de infecção são: idade avançada (em média 65 anos), muito ferro devido a transfusões sanguíneas, insuficiência renal e doença óssea. Sendo essa última ocorrência de múltiplas fraturas. Alguns medicamentos podem aumentar o risco de infecções, como é o caso da talidomida⁴.

A insuficiência renal é um dos grandes problemas em consequência do mieloma múltiplo, estando presente em 20% a 35% dos pacientes com a doença sendo que o número pode aumentar para até 50%. A presença da (IR) no diagnóstico ocorre devido ao enorme número da carga tumoral. Pacientes que apresentam insuficiência renal geralmente se encontram em estágio avançado da doença⁵.

A insuficiência renal pode estar relacionada pela diferenciação das cadeias leves, isso leva a um estado de toxicidade específica para o rim o que causa deposição de toxinas e gera uma série de lesões no túbulo renal e na membrana basal do glomérulo⁵.

O mais comum mieloma múltiplo é a obstrução nos túbulos causando uma insuficiência renal progressiva e que pode submeter o rim a outros danos como a hipercalcemia. Além disso, podem ocorrer danos no glomérulo com o depósito das cadeias leves (proteínas de Bence Jones). No dano tubular ocorre uma nefropatia obstrutiva chamada também de rim do mieloma⁵.

Outro problema causado nos rins é a chamada Síndrome de Falconi Adquirida, os túbulos renais proximais começam a falhar em sua reabsorção resultando em glicosúria, aminoacidúria, hipouricemia e hipofosfatemia⁵.

Destrução óssea também é uma grande característica do mieloma múltiplo, cerca de 80% apresentam lesões líticas na radiografia sendo que 5% apresentam osteopenia. As principais são fraturas vertebrais comprometendo muito a qualidade de vida do indivíduo com dores crônicas e em muitos casos complicações de incapacitação motora⁶.

No início da doença, as células neoplásicas podem estimular os osteoblastos em suas funções, porém perde a mesma ao decorrer da sua evolução, elas agem fazendo com que não ocorra mais reabsorção e com isso a perda óssea acontece muito rápido, além disso, as células do mieloma

produzem fatores de ativação de osteoclastos fazendo com que o paciente fique com graves problemas como lesões osteolíticas solitárias e múltiplas, cálcio sérico elevado, hipercalcúria e até levar a quadro de colapso vertebral^{3,6}.

A anemia também afeta os pacientes da doença assim como nas leucemias, a deficiência da eritropoetina (EPO) devido à insuficiência renal e o efeito mielossupressivo da quimioterapia são os principais mecanismos que auxiliam no surgimento da anemia. É a principal complicação em pacientes com mieloma e afeta aproximadamente 70% dos pacientes. Os pacientes geralmente apresentam uma condição que é denominada anemia de doença crônica, pois ocorre em indivíduos que tem doença infecciosa crônica, inflamatória ou neoplásica⁷.

O paciente pode sofrer com efeitos psicológicos, depressão e se isolar socialmente além de apresentar taquicardia, dispnéia, fadiga, náusea, palidez cutânea, diminuição das funções dos macrófagos e das células T em decorrência da anemia⁷.

Durante a doença, o paciente pode apresentar também outras manifestações hemorrágicas, dentre as principais estão, plaquetopenia secundária à infiltração medular ou ao tratamento realizado, anormalidade funcionais das plaquetas, deficiência adquirida de fatores da coagulação, doença de von Willebrand adquirida entre outras⁸.

Outros órgãos e tecidos também são acometidos pela doença causando diversas complicações, o tecido nervoso, por exemplo, costuma ser afetado devido às proteínas do mieloma contra as bainhas de mielina o que prejudica suas funções e resulta em neuropatias periféricas, o deslocamento e compressão dos nervos, tecido espinhal e até medula espinhal pelos plasmocitomas, infecções bacterianas, fúngicas e oportunistas graves devido à imunidade que é extremamente reduzida².

No diagnóstico em mieloma múltiplo o ponto inicial para se obter uma boa avaliação da doença é uma anamnese com o paciente acompanhado de exames físicos. Para complementar, são realizados outros exames para o fechamento do diagnóstico como hemograma, função renal, eletrólitos, desidrogenase láctica (DHL), cálcio total e ionizado, albumina, beta-2-

microglobulina, proteína c-reativa, dosagem das imunoglobulinas (IgG, IgA, IgE, IgD e IgM), proteinúria de 24 horas, eletroforese de proteínas e imunofixação, eletroforese de proteínas na urina e imunofixação, radiografia, mielograma, biópsia de medula óssea unilateral, análise citogenética e método de Fish⁹.

Para uma avaliação geral da medula óssea é recomendado a realização de ressonância magnética (RNM), pois através desse método consegue-se verificar a região da medula óssea e visualizar se essa região está comprometida ou não. Por este motivo essa técnica é muito recomendada para auxiliar no diagnóstico do mieloma¹⁰.

Os testes laboratoriais para avaliação dos componentes monoclonais são de extrema importância, pois avaliam a presença, a quantidade e o tipo de proteína anormal, pois a mesma pode variar de paciente para paciente (a mais comum é IgG e a mais rara é IgE) e a presença no soro e/ou na urina auxilia o diagnóstico e na avaliação da resposta ao tratamento^{2,11}.

Com o avanço da medicina e da biologia molecular, ocorreu um grande entendimento da patogênese do mieloma e os mecanismos moleculares permitiram também a qualificação dos pacientes em diferentes grupos de risco, levando a novas propostas de classificação da doença e tratamentos baseadas nestas alterações¹¹.

O prognóstico da doença é determinado pelas propriedades específicas das células do mieloma no paciente, e o sistema de estadiamento usado é o de Durie/Salmon que reúne os principais parâmetros clínicos relacionados à massa celular medida, isto é o total de células malignas no organismo, do mieloma².

O estadiamento de Durie/Salmon combina vários fatores como cálcio sérico, valor de hemoglobina, acometimento ósseo e concentração do componente monoclonal e os correlaciona com a massa tumoral, juntamente com os exames de imagem como ressonância e PET o estadiamento da doença se faz de modo mais preciso, e mais recentemente a organização *International Myeloma Foundation* (ISS), baseou-se em valores de albumina sérica e β 2-microglobulina e classifica os pacientes em um novo sistema¹².

O prognóstico também pode ser dado através de outros fatores como a DHL (desidrogenase láctica), e para um melhor entendimento do comportamento biológico da doença um fator de importância a ser estudado são as características intrínsecas do plasmócito maligno¹².

Os pacientes com mieloma precisam ter um bom acompanhamento e relacionamento com seu médico, por isso a importância do entendimento da doença pela equipe de saúde, o médico precisa decidir qual será a melhor forma de terapia, medicamentos e se é passível ou não de transplante².

A taxa de sobrevivência do paciente pode variar de meses até a alguns anos, isso depende muito de quando o diagnóstico foi feito e do tratamento de maneira adequada, este deve ser iniciado imediatamente em pacientes sintomáticos, e as opções são muitas: quimioterapia, radioterapia, terapias de suporte (com analgésicos, antibióticos, exercícios físicos, eritropoetina) e outras¹³.

Os pacientes resistentes a quimioterapia e que tenham menos de 65 anos podem realizar transplante autogênico de células-tronco, em conjunto com uma terapia primária ou irradiação total do corpo, já o transplante heterogênico é limitado devido ao baixo número de doadores compatíveis e em pacientes com idade avançada apresenta grande taxa de mortalidade e morbidade. Já a quimioterapia é utilizada como tratamento paliativo, geralmente em pacientes com mais de 70 anos ou até mais jovens quando outros tratamentos não são mais possíveis, como a doença causa muita dor e muitos males na vida do paciente devido sua rápida progressão, qualquer forma de estabilização do quadro já indica um grande benefício terapêutico^{13,14}.

O transplante alogênico de células-tronco precisa ser realizado em pacientes com até 50 anos, que tenham realizado diagnóstico precoce, doador irmão HLA idêntico, e uso de medicação terapêutica para regulação do ciclo celular e sobrevivência prolongada e qualidade para o paciente¹⁵.

Os medicamentos quimioterápicos mais usados para mieloma são Prednisona, Dexametasona, Melfalano, Ciclofosfamida, e outros, existem pesquisas e estudos constantes para a descoberta de novos medicamentos

para o tratamento da doença e a interação de mais de um agente para o combate do mieloma².

Nas últimas duas décadas, o avanço e tecnologia possibilitaram a descoberta de drogas anti mieloma com novos mecanismos de ação e com maior eficácia e essas têm trazido melhores expectativas com relação aos resultados no tratamento da doença. Atualmente, duas destas drogas estão disponíveis para uso no Brasil e são usadas com bastante frequência por causa dos seus efeitos imunomoduladores e antiangiogênicos, são elas a talidomida e o bortezomibe. Os efeitos colaterais estão bem definidos e a maioria deles são controláveis, muitos estudos clínicos estão em andamento para avaliar o papel destas drogas como tratamento de primeira linha e manutenção^{11,16}.

As infecções ainda representam a principal causa de morte nos pacientes com mieloma múltiplo, e a doença ainda é descoberta de maneira tardia e não há conhecimento necessário sobre ela, o importante é levar informação e desmistificar o conceito de doença maligna/câncer⁴.

O mieloma ainda é conhecido como uma doença incurável, de difícil tratamento e muitas vezes de péssimo prognóstico, mesmo depois de medidas terapêuticas que aumentaram a taxa de remissão, além disso, nunca houve tantos estudos, pesquisas e entusiasmo com relação ao tratamento e possível cura da doença^{8,11}.

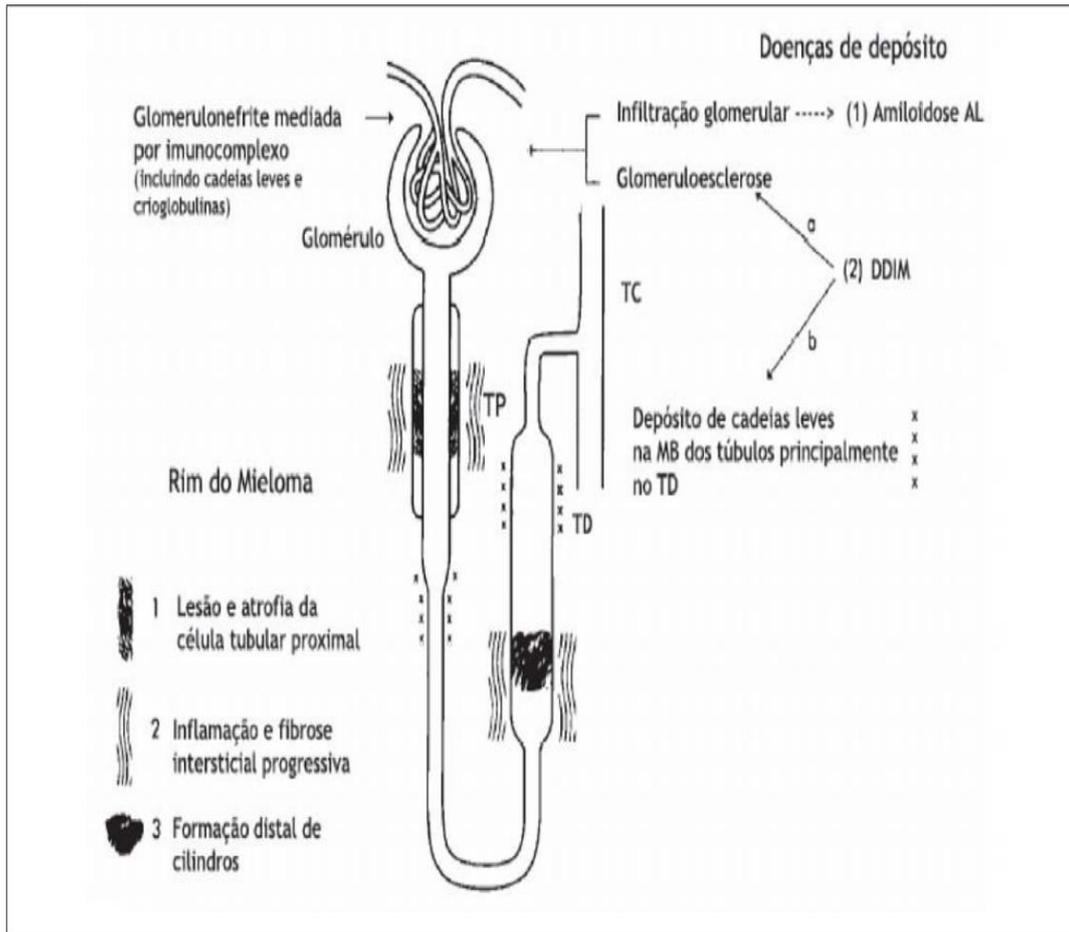


Figura 1. Representação de um rim com toxicidade causado pelas cadeias leves no mieloma múltiplo. TP – Túbulo proximal, TD – Túbulo distal, TC – Túbulo coletor⁵.

Tabela 1 Estadiamento do MM de acordo com os critérios de Durie&Salmon

Estágio I (pequena massa tumoral, $< 0,6 \times 10^{12}$ células/m ²)
Hemoglobina > 10 g/dl
IgG < 5 g/dl; IgA < 3 g/dl; proteinúria de BJ na urina < 4 g/24 h
Cálcio sérico normal
Lesões líticas generalizadas
Estágio II (massa tumoral intermediária)
Achados entre estágios I e III
Estágio III (massa tumoral, $> 1,2 \times 10^{12}$ células/m ²)
Hemoglobina $< 8,5$ g/dl
IgG > 7 g/dl; IgA > 5 g/dl; proteinúria de BJ na urina > 12 g/24 h
Cálcio > 12 mg/dl
Lesões líticas generalizadas
Critérios acrescidos
A – Creatinina < 2 mg/dl
B – Creatinina > 2 mg/dl

MM: mieloma múltiplo; IgG: imunoglobulina de classe G; IgA: imunoglobulina de classe A; BJ: Bence Jones.

Figura 2. Tabela com estadiamento de Durie/Salmon².



Figura 3. Radiografia de coluna mostrando lesões osteolíticas difusas⁶.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho teve como objetivo discutir o Mieloma Múltiplo, sua origem, sintomas, diagnóstico e tratamento, e demonstrar as manifestações clínicas que elevam a suspeita da patologia, o mieloma é um câncer de medula óssea ainda pouco conhecido e muito complexo que acomete mais de 15.000 indivíduos todo ano².

A doença ainda não possui cura, mais com os avanços laboratoriais e as técnicas moleculares, os médicos podem encontrar novas formas de estudar a doença e ajudar os pacientes, a sobrevida e qualidade de vida desses indivíduos têm aumentado a cada ano, e isso só confirma que a preparação da equipe de saúde e a descoberta de um diagnóstico precoce é a esperança na vida desses pacientes^{2,17}.

O mieloma necessita de tratamento o mais rapidamente possível quando diagnosticado e as pesquisas e estudos sobre a doença não podem parar, os sintomas e queixas dos pacientes acima de 60 anos devem ser levados em conta em caso de procura médica, para que assim o diagnóstico seja dado o mais rápido possível².

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Silva ROP, Brandão KMA, Pinto PVM, Faria RMD, Clementino NCD, Silva Cristiane MF, et al. Mieloma múltiplo: características clínicas e laboratoriais ao diagnóstico e estudo prognóstico. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2009; 31(2):63-8.
2. Internacional Myeloma Foundation. Revisão concisa das opções e tratamentos de doenças: mieloma múltiplo – câncer da medula óssea. 1. ed. São Paulo, SP, 2011/2012. 54 p.
3. Silva ROP, Faria RMD, Côrtes MCJW, Clementino NCD, Faria JR, Moraes TEC, et al. Mieloma múltiplo: verificação do conhecimento da doença em médicos que atuam na atenção primária à saúde. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2008; 30(6):437-44.
4. Oliveira AL, Nucci M. Infecção em mieloma múltiplo. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2007; 29(1):77-85.
5. Maiolino A, Magalhães RJP. Mieloma múltiplo e insuficiência renal. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2007; 29(1):86-91.
6. Hungria VTM. Doença óssea em mieloma múltiplo. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2007; 29(1):60-6.
7. CançadoRD. Mieloma múltiplo e anemia. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2007; 29(1):67-76.
8. D'Amico EA, Villaça PR. Mieloma múltiplo e distúrbios da hemostasia. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2007; 29(1): 92-7.
9. HIAE. Manual de hematologia – Programa integrado de hematologia e transplante de medula óssea. 1. ed. Barueri, SP, 2010. 531 p.
10. HSL. Manual prático de oncologia clínica. 1. ed. Barueri, SP, 2008. 656 p.

11. Hungria VTM, Maiolino A. Mieloma múltiplo: progressos e desafios. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2007; 29(1): 1-2.
12. Martinez GA. Fatores prognósticos no mieloma múltiplo. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2007; 29(1): 27-30.
13. Sucro LV, Silva JCML, Gehlen GW, Eldin JFS, Amaral GA, Santana MAP. Mieloma múltiplo: diagnóstico e tratamento. Rev. Med. Minas Gerais. 2009; 19(1): 58-62.
14. Colleoni GWB. Tratamento de primeira linha no mieloma múltiplo. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2007; 29(1): 31-5.
15. Vigorito AC, Aranha FJP, Souza CA. O transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas no tratamento do mieloma múltiplo. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2007; 29(1): 42-7.
16. Bittencourt R, Almeida AD, Bittencourt HNS, Onsten T, Fernandes F, Friederich JR, et al. Talidomida e mieloma múltiplo: verificação dos efeitos terapêuticos através de parâmetros clínico e laboratoriais. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2004; 26(4): 245-55.
17. Segovia J, Duarte M, Restrepo JG, Saavedra CE, Andrade RE. Mieloma múltiplo em el hospital universitario fundación santa Fe de Bogotá. Acta Med. Colombiana. 2008; 33(4): 276-81.