
ARTIGO DE REVISÃO

Caso clássico de mieloma múltiplo: uma revisão

Daniele Gehlen Klaus¹, Diélly Cunha de Carvalho², Maria Zélia Baldessar³

Resumo

Objetivos: Detectar precocemente o mieloma múltiplo para poder interferir no curso com as atuais terapias para a doença, e postergar a sobrevida, aumentando a qualidade de vida.

Metodologia: Revisão da literatura e artigos científicos associado à descrição de um caso clássico da doença.

Resultados: Percebe-se que a doença tem uma evolução progressiva e a expectativa de vida é de 2,5 a 3 anos. Antes do tratamento, o melhor fator prognóstico isolado para prever a sobrevida é o nível sérico de B2 microglobulina. Auxíliam no estadiamento: valor da hemoglobina e do cálcio sérico, estrutura óssea, taxa de produção do componente M, o componente M de cadeia leve na urina por eletroforese. Ainda, se faz uma subclassificação denotando o valor da creatinina sérica, podendo a função renal ser relativamente normal ou anormal.

Conclusão: A qualidade de vida é o essencial para os pacientes portadores de mieloma múltiplo, uma vez que a doença cursa com baixa sobrevida e é incurável. Uma das formas de prevenir as complicações dessa neoplasia, tais como insuficiência renal e destruição óssea é atuar precocemente sobre a hipercalemia. Depois de instalada a doença é imprescindível tratar a dor óssea, o mais marcante sintoma do mieloma, usando-se desde analgésicos até a radioterapia, para haver o incremento da qualidade de vida dos pacientes. Outras abordagens terapêuticas são a quimioterapia com altas doses, transplante de medula óssea, transplante de células tronco hematopoiéticas autólogo, terapia de manutenção (interferon alfa, prednisona) e terapia de suporte (eritropoetina, bifosfonados, órteses, coletes, etc).

Descritores: 1. Mieloma múltiplo;
2. Insuficiência renal;
3. Fratura óssea.

Abstract

Objective: The early detection of multiple myeloma for the intervention in the course of the disease and get a bigger survivorship, increasing the quality of life.

Methods: Scientific article review allied to a classical multiple myeloma case.

Results: The illness has a gradual evolution and the life expectancy is of 2,5 to 3 years. Before the treatment, optimum isolated prognostic factor to foresee the survivorship is the blood level of beta 2-microglobulin. Others factors that assist in the staging are: value of the hemoglobin, calcium, bone structure, tax of production of the M component, the M component of light chain in piss for electrophoresis. Still, there is another classification denoting the blood level of creatinine that influences in the kidney function being able to be relatively normal or abnormal.

Conclusions: The quality of life is the essential for the carrying patients of multiple myeloma, a time that the illness attends a course with low survivorship and is incurable. One of the forms to prevent the complications of this neoplasm, such as renal insufficiency and bone destruction is to act early on the hypercalcemia. After installed the illness it is essential to treat bone pain, the main symptom of myeloma, using since common analgesics until the radiotherapy, to have the increment of the quality of life of the patients. Other therapeutical

1- Médica pela Universidade de Passo Fundo – UPF

2- Médica pela Universidade do Sul de Santa Catarina – UNISUL

3- Médica hematologista e professora do Curso de Medicina da UNISUL

boardings are the chemotherapy, therapy with high doses and transplant of bone marrow, hematopoietic stem cell transplantation, maintenance therapy (interferon alpha, prednisone) and support therapy (erythropoietin, diphosphonates, prosthesis, vests).

Key Words: 1. *Multiple myeloma;*
2. *Kidney failure;*
3. *Bone fracture.*

Relato do Caso

E.G, feminina, 64 anos, branca. Em maio de 2005, a paciente referiu intensa dorsalgia durante a movimentação, de caráter incapacitante, acompanhada de astenia e anorexia. Tinha diagnóstico de osteoporose há 8 anos e sem tratamento. Sem outras comorbidades. Alergia à xylocaína. Exames solicitados: eritrócitos: 2,6 milhões/mm³; hematócrito: 29,4%; hemoglobina: 9,8 g/dl; VCM: 113 fL; HCM: 38 pg; CHCM: 33%; plaquetas: 297.000 p/mm³; macrócitos ++; anisocitose +), VHS = 86; e radiografia de tórax que indicou colapso quase total de T8, redução corpos vertebrais de T7 e T9, severa osteoporose e osteófitos difusos na coluna dorsal. Procedeu-se à investigação para causas de fraturas solicitando cintilografia óssea, ressonância nuclear magnética, tomografia computadorizada e PET-Scan. Evidenciou-se fratura patológica de T8 e hipercaptação do contraste à cintilografia em T8, T9, órbita direita e região fronto-parieto-temporal direita. A mamografia não apresentou anormalidades. Então, com a eletroforese de proteínas com concentração se constatou pico monoclonal na interface de beta e gamaglobulinas (albumina: 9% ou 229,3mg/24h; alfa 1: 5,6% ou 142,60mg/24h; alfa 2: 4,1% ou 104,40mg/24h; beta: 6,2% ou 157,90mg/24h; gama: 75,1% ou 1.913,00mg/24h; total: 100,0% ou 2.548,00mg/24h), proteinograma (proteínas totais: 6,7g%; albumina: 3,08g% ou 46%; alfa-1 globulina: 0,34g% ou 5%; alfa-2 globulina: 1,14g% ou 17%; beta globulina: 1,47g% ou 22%; gama globulina: 0,67g% ou 10%), aspirado de medula óssea (comprometimento difuso por mieloma) e a hipótese diagnóstica de mieloma múltiplo foi considerada. Apresentou proteína C reativa de 0,874 mg/dl; imunoglobulina G: 859,0; imunoglobulina A: 86,9; uréia: 87.

A paciente foi encaminhada à cirurgia de reestruturação da coluna em junho do mesmo ano. Foi colhido material medular na cirurgia (vários fragmentos teciduais pardo-escuros de contornos irregulares e consistência friável e óssea; biópsia de T8: plasmocitoma), que confirmou a hipótese diagnóstica. Iniciou tratamento radioterápico em julho e tratamento quimioterápico (dexametasona, vincristina, doxorubicina) em agosto. A partir desse momento a paciente passou a apresentar creatinina sérica de 3,00 mg/dl, o que constatou insuficiência renal, para a qual era efetuada hemodiálise 3 vezes por semana.

Em dezembro foi feita punção de medula óssea na qual confirmou evolução da doença. Partiu-se então para quimioterapia mais agressiva.

Desde o início do quadro, a paciente foi submetida a várias transfusões sanguíneas e fez uso de eritropoetina a cada 10 dias. Usou vários analgésicos incluindo morfina.

Após a troca de cateter para a realização da hemodiálise, teve alterações na hemostasia e foi a óbito por sepse em fevereiro de 2006.

Introdução

Mieloma múltiplo (MM) é uma doença linfoproliferativa de um único clone de células plasmáticas da medula óssea, provocando: comprometimento da função da medula óssea; dano aos ossos adjacentes; liberação da proteína monoclonal na corrente sanguínea; supressão da função imunológica. A etiologia ainda não é bem definida, mas fatores genéticos, radiação, benzeno, doenças inflamatórias crônicas, terapia imunossupressora e doença autoimune parecem desencadear a doença. Mieloma múltiplo corresponde a 1% de todas as neoplasias malignas e a mais de 10% das neoplasias hematológicas nos EUA. A incidência anual é de 4 por 100.000 e é mais comum em homens e na raça negra. A idade média dos acometidos é de 65 anos ao diagnóstico e somente 2% tem menos de 40 anos.

A neoplasia apresenta períodos de remissão e recidiva, pode ser assintomática, ou sintomática: dor óssea, anemia, disfunção renal, infecções bacterianas, mal estar geral; cansaço, sede, náusea, hematomas, sangramento nasal, sangramento gastrointestinal, visão turva, cefaléia, sonolência, sintomas neurológicos isquêmicos e outras queixas indefinidas.

O diagnóstico diferencial do MM deve ser feito com a gamopatia monoclonal de significado indeterminado,

as metástases ósseas de algumas neoplasias sólidas ou a amiloidose sistêmica primária.

Discussão

O relato apresentado é típico do mieloma múltiplo: a paciente era idosa (estava na faixa etária que a doença mais acomete, ou seja, a mediana é de 63 anos de idade)⁶, permaneceu assintomática por muitos anos, apresentou como principal sintoma a dor óssea que foi decorrente das lesões líticas de coluna torácica (a principal manifestação da doença, com prevalência de 83,2% de pacientes com MM e dor óssea⁶), fratura patológica (encontrada em 9,9% dos pacientes⁶), desenvolveu insuficiência renal (20% dos pacientes desenvolvem insuficiência renal⁷, causada pela deposição de excesso de cadeias leves nos glomérulos-proteína de Bence Jones), anemia (encontrada em até 62% dos casos⁶), alteração da coagulação sanguínea e sepse (a invasão da célula tumoral na medula acarreta pancitopenia, redução das três linhagens plasmáticas).

Exclui-se o diagnóstico diferencial de gamopatia monoclonal de significado indeterminado, pois seus critérios diagnósticos são além de imunoglobulina G menor que 3g/dL, imunoglobulina A menor que 2g/dL e porcentagem de plasmócitos em medula óssea inferior a 10%, ausência de lesões ósseas ao raio X e ausência de alterações séricas de cálcio/creatinina/hemoglobina⁷. Como a paciente deste relato apresentava tanto lesões ósseas aos exames de imagem e alterações de hemoglobina, cálcio e creatinina, a possibilidade de gamopatia monoclonal de significado indeterminado foi afastada.

Metástases ósseas e amiloidose foram excluídas pela análise realizada pelo serviço de patologia do material proveniente da medula óssea da paciente, que comprovou a hipótese de mieloma múltiplo.

O estadiamento para MM pode ser feito de duas formas. A primeira é o Sistema Internacional de Estadiamento (quadro 1), cujo resultado está intimamente relacionado à expectativa de vida, visto que estágios precoces podem cursar com maior sobrevida⁷. E a segunda forma de se estadiar mieloma múltiplo é pelo método de Durie e Salmon (baseia-se na massa tumoral do MM, hemoglobina, cálcio sérico, componente M, componente M de cadeia leve na urina por eletroforese e creatinina sérica), amplamente citado na literatura, porém está em desuso devido à sua baixa capacidade de relacionar adequadamente a sobrevida global ao tempo livre da doença⁶.

As atuais estratégias terapêuticas apontam para o transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH). Nesse sentido, o TCTH autólogo aumenta a taxa de resposta ao tratamento e prolonga a sobrevida dos pacientes com MM, mas, infelizmente, quase a totalidade irá recair durante a evolução da doença. No mieloma, o TCTH deve ser considerado apenas uma entre as várias etapas do tratamento, e a utilização de arsenais terapêuticos pós-transplante é muito importante para a melhoria dos resultados⁷.

Um exemplo é o TCTH alogênico, cujos pacientes que sobrevivem ao primeiro ano pós-transplante têm boa possibilidade de permanecer sem a doença, porém essa modalidade quando mieloablativa é considerada de altíssimo risco e não configura terapia de primeira linha para o MM⁷. Já o TCTH alogênico não-mieloablativo mostra reduzida toxicidade e alta atividade antitumoral, mas não altera a sobrevida dos pacientes com essa neoplasia, não sendo assim indicado⁷.

Outra opção é o TCTH autólogo que se consolidou nos últimos anos em uma importante arma contra o mieloma múltiplo e está indicado como tratamento de primeira linha para pacientes abaixo de 70 anos de idade⁷.

As estratégias pós-transplante como o uso da talidomida associada à dexametasona, mostram vantagens em termos de sobrevida global, pois aumentam a duração da resposta ao transplante do paciente com MM⁷.

Resultados

A partir da literatura consultada, percebe-se que a doença tem uma evolução progressiva e a expectativa de vida é de 2,5 a 3 anos. Isso porque ao diagnóstico, a maioria dos pacientes apresenta mieloma múltiplo em estágios avançados⁶.

Dessa forma, o prognóstico da doença é determinado pelo número e propriedades específicas (taxa de crescimento, taxa de produção de proteína monoclonal, taxa de produção de citocinas e substâncias químicas que danificam ou comprometem os tecidos) das células do mieloma, que não parecem responder satisfatoriamente a nenhum tipo de tratamento curativo implantado até hoje, fazendo com que o mieloma múltiplo seja uma neoplasia com quadro clínico de remissões e recaídas durante a curta sobrevida dos pacientes por ela acometidos.

O MM é uma doença de idosos, cuja mediana de idade ao diagnóstico situa-se entre 60 e 65 anos⁷.

Conclusão

Conclui-se que a qualidade de vida é o essencial para os pacientes portadores de mieloma múltiplo, uma vez que a doença cursa com baixa sobrevida e é incurável. Uma das formas de prevenir as complicações dessa neoplasia, tais como insuficiência renal e destruição óssea é atuar precocemente sobre a hipercalcemia. Depois de instalada a doença é imprescindível tratar a dor óssea, o mais marcante sintoma do mieloma, usando-se desde analgésicos até a radioterapia, para haver o incremento da qualidade de vida dos pacientes.

São discutíveis as opções atuais de TCTH alogênico mielo e não-mieloablativos, contudo o TCTH autólogo configura estratégia de primeira linha para pacientes com MM devendo ser oferecido àqueles com idade inferior a 70 anos, como opção de tratamento.

Outras abordagens terapêuticas são a quimioterapia com altas doses, transplante de medula óssea, terapia de manutenção (interferon alfa, prednisona), terapia de suporte (eritropoetina, bifosfonados, órteses, coletes), dentre outros, porém todas com funções paliativas.

Plasmáticas. In: Goldman L, Ausiello D. Tratado de Medicina Interna. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005:1373-1383.

4. Norden AG, Flynn FV, Fulcher LM, Richards JD. Renal Impairment in Myeloma: Negative Association with is Excreted Bence-Jones Protein. Journal of Clinical Pathology 1989; 42:59-62.
5. Aster J, Kumar V. Neoplasias Plasmocitárias, Mieloma Múltiplo e Entidades Relacionadas. In: Cotran RS, Kumar V, Collins T. Robbins. Patologia Estrutural e Funcional. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000:597-600.
6. Paula e Silva et al. Mieloma múltiplo: características clínicas e laboratoriais ao diagnóstico e estudo prognóstico. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. 2009; 31(2).
7. Maiolino A et al. Transplante de células tronco hematopoiéticas em gamopatias monoclonais. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. 2010.

Quadro 1: Sistema Internacional de Estadiamento do Mieloma Múltiplo

Estágio I	B2 microglobulina < 3,5 mg/dL Albumina sérica > 3,5 g/dL
Estágio II	Nem I nem III*
Estágio III	B2 microglobulina > 5,5 mg/dL

*Existem duas categorias do estágio II:
B2microglobulina < 3,5 e albumina < 3,5
B2microglobulina > 3,5 e albumina > 3,5

Referências bibliográficas:

1. Cooper EH, Forbes MA, Crockson RA, Maclennan IC. Proximal Renal Tubular Function in Myelomatosis: observations in the fourth Medical Research Council trial. Journal of Clinical Pathology 1984; 37:852-858.
2. Durie BGM. Mieloma Múltiplo-Câncer da Medula Óssea. International Myeloma Foundation. 2002.
3. Kyle RA, Rajkumar SV. Distúrbios das Células

Endereço para correspondência:

Daniele Gehlen Klaus
Rua Paissandú, n 641 - 103
Passo Fundo - RS
CEP: 99010-100