

### Mieloma Múltiplo

Lina M. Antunes\*

\* Especialista em Medicina Interna e Intensivista; Directora da Unidade de Cuidados Diferenciados, CSE

Rev CSE 2008; 2: 26-31

#### RESUMO:

Embora o mieloma múltiplo seja uma doença rara, tal como em todas as outras neoplasias malignas o prognóstico depende do diagnóstico precoce da doença. A propósito de um doente idoso que foi internado na nossa Clínica com anemia e dores ósseas persistentes evoluindo há vários meses sem diagnóstico, pretendemos fazer uma revisão dos conhecimentos actuais sobre esta doença. Apesar de permanecer uma doença incurável, a esperança de vida sem eventos aumentou significativamente com as técnicas mais recentes de enxerto e transplante medular, assim como a utilização de novos esquemas de quimioterapia para indução e de novas drogas que parecem promissoras na manutenção das remissões

**Palavras-chave:** Mieloma múltiplo, proliferação clonal, plasmócitos, gamopatia monoclonal, Proteína Bence Jones, plasmáfereze, células tronco, transplante medular autólogo.

#### ABSTRACT:

*Although the multiple myeloma is a rare disease, as it happens with all other malignant neoplasms, the prognosis depends of an early diagnosis. About an aged patient admitted in our Clinic with anemia and persistent bone pain since several months, without diagnosis, we want to do an update about multiple myeloma. This disease is still incurable but the modern techniques, particularly the autologous transplantation, the new regimens therapy for induction and the usage of new drugs it seems promises to the remission sustentations and the survive without events is better.*

*Keywords:* Multiple myeloma, clonal proliferation, monoclonal gammopathy, Bence Jones protein, plasma exchange, stem cells, autologous transplantation.

#### CASO CLÍNICO

F.A., 65 anos de idade, hipertenso conhecido e medicado regularmente, veio transferido da Província de Benguela, a 12 de Junho de 2005, por ocorrência de “vómitos de sangue” e anemia severa.

As queixas tinham tido início em Janeiro desse ano, com astenia e dores na coluna dorsolumbar. A radiografia da coluna mostrou “osteoporose” e em Março desse ano o doente veio pela primeira vez a Luanda por persistência das dores. Foi observado e internado no Hospital Militar (HM) durante um mês no Serviço de Ortopedia. Regressou a Benguela com diagnóstico de reumatismo medicado com Neurobion®, Diclofenac, Enalapril e Hidroclorotiazida.

Apesar da medicação, notou agravamento da sintomatologia, acrescida de dispneia de esforço e emagrecimento de cerca de 9 Kg, atribuídos a insónias por agravamento das dores ósseas. Em Maio regressou ao H.M. e desta vez foi prescrita

uma hemotransfusão por anemia severa e avaliado por Cardiologista, que manteve a medicação antihipertensiva associando Aspirina, Ranitidina, Ferro e Ácido fólico.

O doente deu entrada no Serviço de Atendimento Permanente da CSE de onde foi encaminhado para a Unidade de Cuidados Diferenciados (UCD) por se encontrar muito descorado, hipotenso e taquicárdico, para além de muito debilitado, febril e muito queixoso de dores osteoarticulares.

Apresentava uma hemoglobina de 3,5g/dl, mas apesar da referência a hematemese, a anemia era normocrômica e normocítica. O hemograma mostrava uma leucocitose sem neutrofilia e trombocitopenia, a velocidade de sedimentação mostrava valor de 104 mm/1ª hora. Entretanto a endoscopia digestiva alta e a colonoscopia não mostraram alterações.

Outros exames laboratoriais de rotina mostraram uma elevação da creatinina, da fosfatase alcalina, das transaminases e do cálcio sérico.

As serologias para HIV e antígeno Hbs foram negativas.

A radiografia do crânio (Fig. 1) e da coluna mostraram lesões da calote craniana sugestivas de corpúsculos de Pachioni e colapso de D5 e deformação do corpo de L4 (Fig. 2) com osteoporose generalizada.



Figura 1 - Radiografia lateral do crânio mostrando lesões líticas-corpúsculos de Pachioni (seta), típicas do mieloma disseminado



Figura 2 - Radiografia lateral da coluna lombar mostrando deformação do corpo vertebral de L4 por infiltração de plasmócitos (seta)

Face a este achado a nossa investigação dirigiu-se particularmente para o despiste de mieloma múltiplo. A pesquisa da proteína de Bence Jones foi positiva e a electroforese das proteínas mostrou hiperproteinémia sérica de 14 g/l com pico monoclonal gama. O doente foi aconselhado a procurar um Centro

Especializado no Exterior. Deslocou-se à República do Brasil onde o diagnóstico de mieloma múltiplo foi confirmado ( IgG Kappa IIIA ISS2 ). Iniciou tratamento com Talidomida e Dexametasona em altas doses em Agosto de 2006 associado a Pamidronato mensal. Fez mobilização para colheita de células tronco de sangue periférico com ciclofosfamida e G-CSF. Em Julho de 2007 fez transplante autólogo com células tronco de sangue periférico. Regressou ao País em Outubro de 2007, considerado em VGPR (very good partial remission), ou seja, sem componente M detectável no sangue e na urina por electroforese. Veio medicado com Talidomida, 100 mg dia, de manutenção, Bifosfonato EV mensal e profilaxia de infecções oportunistas.

## INTRODUÇÃO

O mieloma múltiplo (MM) ou doença de Kahler, é uma neoplasia maligna da linhagem linfoplasmocitária, caracterizada pela proliferação clonal de plasmócitos que infiltram a medula óssea. Estas células produzem imunoglobulinas (Ig) G, A, D, E e raramente M ou partes dessas e as cadeias leves K e I. Ao invadirem a medula óssea, suprimem a produção normal dos elementos do sangue, além de libertarem substâncias que levam ao aumento da reabsorção óssea (factor de actividade osteoclástica), de que resulta destruição extensa do esqueleto com lesões osteolíticas, osteoporose e fracturas patológicas.

## EPIDEMIOLOGIA

É uma doença rara. Corresponde a 1% de todas as doenças malignas e a 10% das doenças malignas hematológicas tendo uma incidência de aproximadamente 4 em 100.000. É uma doença de indivíduos idosos, sendo a idade mediana de 65 anos. Menos de 3% apresentam idade abaixo de 40 anos. Há discreto predomínio no sexo masculino (1.4:1) e a incidência é maior na raça negra, atingindo em algumas regiões dos EUA mais de duas vezes a incidência na raça branca. A razão para esta aparente predilecção racial para os negros é desconhecida.

## ETIOLOGIA

A etiologia do MM não está estabelecida. Teoriza-se que factores ambientais ou externos

interagem com um factor genético predisponente que determina a doença. Muitas anormalidades citogenéticas são encontradas com frequência variada, mas nenhum simples defeito molecular justifica a patogénese do MM.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Anemia, fadiga e dores ósseas constituem a tríade que sugere o diagnóstico de MM, embora outros achados sugiram também a doença, como fracturas patológicas, hipercalcémia, insuficiência renal, hiperglobulinemia e proteinúria de Bence-Jones.

Dor óssea é o sintoma mais frequente (50 a 90%), geralmente localizadas no dorso e tórax. A dor é induzida pelo movimento.

A anemia ocorre em 60% dos doentes na altura do diagnóstico e é normalmente normocítica e normocrómica. Pode existir algum componente de hemólise.

Comprometimento renal é comum e a sua incidência é de 20 a 60% na altura do diagnóstico. A hipercalcemia, desidratação e infecção são os factores mais importantes, que precipitam em 50 a 95% a insuficiência renal. Outro factor que pode contribuir é o uso de antiinflamatórios não-esteróides.

A infecção é uma importante causa de morbidade e mortalidade em doentes com mieloma na altura do diagnóstico e durante a sua evolução. Cerca de 25% dos doentes morrem de infecção nos primeiros seis meses após o diagnóstico. A incidência de infecção é 15 vezes maior do que em indivíduos normais.

A hipercalcemia surge em 20 a 30% dos doentes e causa poliúria, náuseas, irritabilidade, confusão mental e coma.

Outras alterações laboratoriais incluem hiperuricemia, velocidade de sedimentação muito elevada e valores elevados da fosfatase alcalina.

A Beta-2-microglobulina está também elevada e é usada como um marcador periférico associado com a actividade e progressão da doença.

A síndrome da hiperviscosidade ocorre em cerca de 6% dos doentes. Manifesta-se por sangramento das mucosas e alterações neurológicas, tais como cefaleias, tonturas e coma.

A insuficiência cardíaca também pode ocorrer.

## DIAGNÓSTICO

Os critérios para diagnóstico das gamopatias monoclonais, mieloma múltiplo e doenças relacionadas foram recentemente revisados por Kyle e

colaboradores em 2003, que definiram que os critérios para o mieloma múltiplo sintomático consistem em medula óssea com mais de 10% de plasmócitos ou plasmocitoma, além da proteína monoclonal maior que 3 g/dl no sangue ou urina (80% dos doentes). O componente monoclonal mais frequente é IgG em 53% dos casos, IgA em 20%, cadeia leve apenas em 17%, Ig D 2% e gamapatia biclonal em 1%. Em cerca de 7% dos doentes não se detecta proteína monoclonal na altura do diagnóstico.

A imunofixação da urina detecta proteína monoclonal em 75% dos doentes. A relação k/l é de 2:1 em 98% dos doentes com mieloma múltiplo.

Nas formas sintomáticas, para além destes achados, está geralmente presente a anemia, a hipercalcemia e as lesões líticas ou osteoporose com fracturas. A creatinina pode apresentar-se acima de 2 mg/dl.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial inclui o plasmocitoma solitário, a amiloidose primária, linfoma de baixo grau de malignidade, leucemia linfocítica crónica e carcinoma metastizado.

## ACHADOS RADIOLÓGICOS

Os estudos radiográficos convencionais continuam sendo universalmente utilizados na avaliação inicial dos doentes com mieloma múltiplo. As radiografias mostram alterações ósseas, que consistem em lesões líticas em saca-bocados, osteoporose ou fracturas em 75% dos doentes. Os locais mais frequentes são as vértebras, crânio, arcos costais, pélvis e porção proximal do úmero e do fémur.

A cintilografia óssea com tecnécio-99 geralmente altamente sensível na detecção de metástases ósseas de cancro da mama e próstata, não apresenta a mesma sensibilidade no mieloma. Estudos comparativos mostram que as radiografias convencionais detectam mais lesões líticas (sensibilidade de 74 a 82%) do que a cintilografia óssea (sensibilidade 37 a 60%).

A ressonância magnética além de ser útil na investigação de doentes que apresentam dores ósseas mas sem lesões líticas na radiografia convencional, permite avaliar a extensão da infiltração da medula óssea auxiliando na avaliação da resposta ao tratamento.



3. Imagem obtida por ressonância magnética de uma lesão por mieloma do úmero com típica hiperdensidade ( → .)

A tomografia computadorizada é altamente sensível para identificar lesões líticas do esqueleto, mesmo antes de serem visíveis nas radiografias, mas tem sido preterida em favor da ressonância magnética, já que não altera o estadiamento ou decisões terapêuticas para além da radiologia.

## TRATAMENTO

Uma vez diagnosticado o mieloma múltiplo, o primeiro passo no tratamento é avaliar a doença. Existe mieloma assintomático (chamado também de indolente) que exige apenas acompanhamento ( 20% dos doentes na altura do diagnóstico ). Para estes doentes poderá ser prescrito bifosfonato que ajuda a prevenir o surgimento de lesões ósseas, mas não impede a progressão da doença. No entanto, o mieloma pode permanecer indolente por vários anos.

O tratamento é recomendado para o mieloma activo ou sintomático. Neste sentido, o médico deverá determinar o estadio da doença e a classificação para estabelecer o prognóstico. Só assim poderá decidir qual o tipo de tratamento mais indicado.

O quadro seguinte (1) ajuda a estabelecer o tipo de tratamento e abordagem no MM.

Quadro 1 - Tipos de tratamento e abordagem no Mieloma Múltiplo

TIPO DE TRATAMENTO	OBJECTIVO	EXEMPLOS	TEMPO PARA DECIDIR
Estabilização	Combater os distúrbios bioquímicos e imunológicos que apresentam risco de vida	Plasmaferese para diluir o sangue e evitar derrame cerebral, Hemodiálise se função renal comprometida. Medicamentos para reduzir a hipercalcemia, incluindo quimioterapia	Horas a dias
Paliativo	Aliviar o mal-estar e possibilitar uma vida normal ao doente	Irradiação para interromper a destruição óssea. Eritropoietina (EPO) para diminuir a anemia. Cirurgia ortopédica para fracturas ósseas ou reforço da estrutura óssea	Dias a meses
Indução à remissão	Melhorar os sintomas retardando ou interrompendo o curso da doença	Quimioterapia para destruir as células malignas. Irradiação para eliminar as células malignas no local do tumor	Semanas a meses
Cura	Remissão permanente	Transplante da medula óssea como forma de administrar quimioterapia em altas doses	Semanas a meses

## QUIMIOTERAPIA

O melfalan tem sido o agente quimioterápico mais utilizado no tratamento do mieloma múltiplo. Quando associado com a prednisolona atinge respostas objectivas em 50 a 60% dos doentes. Mas o mieloma é uma doença de difícil tratamento principalmente devido à resistência aos quimioterápicos. Aproximadamente 30 a 50% dos doentes não respondem ao tratamento convencional de primeira linha, e mesmo entre os que respondem, apenas 5% obtêm remissão completa, e a recidiva é inevitável.

Devido a estas falhas terapêuticas são usados vários esquemas combinados, que incluem a vincristina, carmustina, ciclofosfamida e prednisolona ou ainda a vincristina, doxorubicina e dexametasona. Os esquemas mais agressivos são usados principalmente quando o doente apresenta lesões líticas ósseas muito extensas e dolorosas, com necessidade de uma resposta rápida. No entanto, estes esquemas têm uma toxicidade muito elevada que deverá ser ponderada individualmente para cada doente.

Para aumentar a sobrevida dos doentes com mieloma múltiplo, tem sido utilizada quimioterapia em altas doses nos últimos anos. Por exemplo, o uso de agentes alquilantes em altas doses é seguido de resgate com células precursoras da hematopoiese. Esse resgate pode ser realizado sob a forma de transplante autólogo ou alogénico. O benefício desta estratégia terapêutica é que, com a administração de quimioterapia em altas doses, pode obter-se uma maior eliminação das células do mieloma e, desta forma, atingir a remissão na maioria dos doentes.

## TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA

As células progenitoras do sangue periférico são preferíveis ao transplante da medula óssea, visto que o enxerto é mais rápido e há menos contaminação de células infundidas com células tumorais.

Com estas técnicas pode atingir-se a remissão na maioria dos doentes. Com o transplante autólogo, a taxa de resposta varia de 70 a 90% com sobrevida mediana de 4 a 5 anos.

Em 1990 o "Intergroupe Français du Mieloma" iniciou um estudo que comparou dois grupos de doentes, um tratado com quimioterapia em altas doses com transplante autólogo de células precursoras da hematopoiese e outro com quimioterapia convencional e demonstrou que a taxa de resposta

(81% versus 57%), resposta completa (22% versus 5%), sobrevida livre de eventos aos 5 anos (28% versus 10%) e sobrevida global (52% versus 12%), foi favorável no grupo com transplante. Apesar destes resultados animadores, o transplante autólogo não tem potencial de cura.

Um grupo de estudo do Arkansas preconizou o duplo transplante autólogo para tentar aumentar as remissões e a sobrevida. Na sua primeira publicação mostrou que a taxa de remissão aumentou de 26 para 43% após o segundo transplante com sobrevida livre de eventos de 68 e 43 meses mas o impacto real de uma estratégia tão agressiva ainda necessita ser mais pesquisado.

Os estudos com transplante alogénico não mostram impacto no tempo de sobrevida; por outro lado, o número de doentes candidatos a este tipo de transplante é muito pequeno devido à sua idade, falta de irmão doador HLA-compatível e função renal, pulmonar ou cardíaca inadequada.

## NOVAS DROGAS

Para aumentar o tempo de duração da remissão e evitar a recidiva, também há muitos estudos pesquisando várias drogas no tratamento de manutenção, entre as quais se destacam a talidomida, o interferon-alfa e o bortezomibe para além dos corticóides. No entanto, o benefício do tratamento de manutenção ainda não está claro. A talidomida e o bortezomibe constituem novas drogas promissoras para doentes refractários aos tratamentos, mesmo para além do seu papel na manutenção da remissão.

## PROGNÓSTICO

Uma forma de avaliação do prognóstico foi desenvolvida por Durie e Salmon (1975), combinando cinco factores (calcemia, nível de hemoglobina, concentração de proteína monoclonal sérica, creatinina e lesões ósseas).

O mieloma é dividido em três grupos que se correlacionam com a sobrevida: estágio I (maior que 61 meses), II (50 meses), III (26 meses), incluindo a avaliação da função renal (se creatinina menor que 2mg/dl, subdividido como A e valores maiores como B).

Estádio I: hemoglobina maior que 10g/dl, cálcio sérico menor que 12 mg/dl, sem lesões líticas ósseas, baixa produção de imunoglobulinas (IgG menor que 5g/dl ou IgA menor que 3g/dl).

Estádio III: hemoglobina menor que 8.5g/dl,

cálcio sérico maior que 12mg/dl, mais do que uma lesão lítica óssea no survey e alta produção de imunoglobulinas (IgG maior que 7g/dl ou IgA maior que 5 g/dl).

Estão no estágio II os doentes que não se enquadram em nenhum destes estádios.

O nível de beta-2-microglobulina constitui o

factor prognóstico isolado mais importante no mieloma múltiplo previamente não tratado.

Também as alterações citogenéticas se relacionam com o prognóstico e resposta ao tratamento. No estágio I ocorrem aproximadamente 20% das alterações citogenéticas, 60% no estágio II e acima de 80% nos tumores extramedulares.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Hungria, Vânia T. Mieloma múltipla. Prática Hospitalar, ano VII, número 41, Set-Out 2006.
2. Seid S, Kaufmann H, Drach J. New insights into the pathophysiology of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2003; 4:557-564.
3. Kyle R.A .Multiple myeloma- an update on diagnosis and management. *Acta Oncol* 1990:29-1-8.
4. Dalton WS, Bergsage PL, Kuehl WM, Anderson KC, Harousseau JLet al-. Multiple Myeloma. *Hematology ( Am Soc Hematol Educ Program )*: 2001.p. 157-177.
5. Kumar A. Loughran T. Alsina et al -. Management of multiple myeloma: a systematic review and critical appraisal of published studies. *Lancet, Oncol* 2003;4:293-304.
6. Rajkumar SV, Gertz MA, Kyle RA, Greipp PR. Current therapy for multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2002; 77; 813-822.
7. Durie BGM, Salmon SE. The current status and future prospects of treatment for multiple myeloma. *Clin Haematol* 1982; 11,181-90.
8. Sorenson SM, Gentili A, Masih S, Andrews CL. Multiple myeloma. *Medicine*, Oct 2, 2007
9. Wahner HW, Kyle RA, Beabout JW. Scintigraphic evaluation of skeleton in multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*1980; 55:739-46
10. Schreiman JS, Mcleod RA, Kyle RA et al.- Multiple myeloma: evaluation by CT. *Radiology* 1995; 154:483-6.
11. Greipp PR, San Miguel J, Durie BGM et al.- International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005; 23.
12. Kyle R.A, Rajkumar SV - Multiple Myeloma. *The N Engl J Med* 2005; 352(11):1163.
13. Rajkumar SV. , Greipp PR. Prognostic factors in multiple myeloma. *Haematol Oncol Clin North Am* 1999; 13:1295-1314.
14. Grignani G, Gobbi PG, Formisano R, et al.- A prognostic index for multiple myeloma. *Br J Cancer* 1996; 73:1101-1107.