

# MIELOMA MÚLTIPLO A IMPORTÂNCIA DA ALTA SUSPEIÇÃO CLÍNICA

## MULTIPLE MYELOMA – High suspicious is important

**Jandir Patrocínio, MD\*<sup>1</sup>, Vanda Carapichoso, MD\*<sup>2</sup>, Júlia Sabino, MD\*<sup>3</sup>,  
Jemima Sala Patrocínio, MD\*<sup>4</sup>, Fernando Silva, MD\*<sup>5</sup> e Naima Andrade, MD\*<sup>6</sup>**

1. Interno do Internato complementar de Medicina Interna, Departamento de Medicina da Clínica Sagrada Esperança, Assistente Estagiário da Faculdade de Medicina da Universidade Agostinho Neto.
2. Interna de Medicina Intensiva, Unidade de Cuidados Intensivos da Clínica Sagrada Esperança.
3. Interna do Internato complementar de Gastroenterologia, Departamento de Medicina da Clínica Sagrada Esperança.
4. Interna do Internato complementar de Medicina Interna, Departamento de Medicina da Clínica Sagrada Esperança.
5. Médico Assistente de Hematologia da Clínica Sagrada Esperança, Professor da Faculdade de Medicina da Universidade Agostinho Neto.
6. Médica Assistente de Medicina Interna, Departamento de Medicina da Clínica Sagrada Esperança.

### RESUMO:

**OBJECTIVO:** Relatar e analisar uma série de cinco casos de mieloma múltiplo (MM) diagnosticados na Clínica Sagrada Esperança entre 2013 e 2015.

**CASOS:** A idade média dos doentes na altura de aparecimento dos primeiros sintomas foi de 65 anos. Os doentes foram referenciados à Medicina Interna nos últimos estádios da doença. Todos os doentes tiveram várias abordagens terapêuticas antes de serem referenciados a Medicina. As formas de apresentação mais frequentes foram anemia e dor óssea multifocal refratária. Quatro doentes morreram em menos de um ano e uma está actualmente sob tratamento.

**CONCLUSÃO:** O mieloma múltiplo é uma doença fatal quando não diagnosticado e tratada precocemente. O diagnóstico correcto e precoce, bem como o encaminhamento adequado evitam complicações, diminuem a mortalidade e aumentam a sobrevida.

**PALAVRAS-CHAVE:** *Mieloma, múltiplo, alta suspeição, clínica*

### ABSTRACT:

**AIM:** To report and analyze a series of five cases of Multiple myeloma (MM) diagnosed at our Clinic, with the intention of highlighting the importance of a high diagnostic suspicious, between 2013 and 2015.

**CASES REPORT:** Median age of first symptoms was 65years. All patients were referred to Internal Medicine lately in the course of the disease. We found a lack of means for more extensive studies and a few and insufficient therapeutic options. Four patients died in less than a year and one is currently under treatment in Angola.

#### ENDEREÇOS PARA CORRESPONDÊNCIA:

DR JANDIR PATROCÍNIO.

INSTITUIÇÃO: Clínica Sagrada Esperança - Ilha de Luanda, Luanda, Angola.

EMAIL: jandir\_patrocinio@hotmail.com

**CONCLUSION:** Multiple myeloma is a fatal disease if not diagnosed and treated early. The correct and early diagnosis and proper referral prevent complications, reduce mortality and increase survival .

**KEY-WORDS:** *Multiple myeloma – High suspicious, clinical*

## INTRODUÇÃO

O mieloma múltiplo (MM) é uma doença maligna caracterizada por proliferação anormal de células do plasma. Esta proliferação clonal resulta em destruição óssea, com lesões líticas com eventuais fracturas patológicas. A apresentação clínica varia de formas assintomáticas a doenças graves que exigem intervenção médica emergente<sup>1</sup>. O sintoma mais comum é a dor óssea; no entanto, 20% dos doentes não apresentam sintomas significativos. Estudos mostram que o MM começa como uma gamapatia monoclonal benigna de significado indeterminado (MGUS) que evolui em alguns casos para mieloma latente “smoldering myeloma” (SMM), conduzindo a mieloma sintomático. É a neoplasia hematológica mais comum em indivíduos negros e tem o dobro do risco de mortalidade em comparação com indivíduos de raça branca<sup>2</sup>. A verdadeira incidência em África não está muito bem estabelecida. Contudo, estudos mostram um aumento da incidência ao longo dos anos<sup>3</sup>. A apresentação tardia e a ocorrência de complicações afectam negativamente a sobrevida. Têm sido feitos estudos para melhorar a identificação de características clínicas iniciais e laboratoriais do mieloma múltiplo que auxiliem o clínico na sua identificação precoce e mais célere investigação diagnóstica, com vista a melhorar a qualidade de vida deste grupo de doentes.

Os critérios para o diagnóstico de mieloma múltiplo são: medula óssea com células clonais no plasma de, pelo menos, 10% ou uma confirmação histológica de um plasmocitoma e, pelo menos, uma das seguintes anomalias: proteína monoclonal no soro ou na urina (35% dos doentes apresentam mieloma não secretor), evidência de lesão de órgão caracterizado por insuficiência renal, hipercalemia ou lesões osteolíticas<sup>4</sup>. A proteína monoclonal no soro pode estar ausente em alguns doentes com MM. Uma vez feito o diagnóstico, a maioria dos doentes requer tratamento sistémico<sup>3,4</sup>. A abordagem do tratamento do mieloma múltiplo tem mudado ao longo dos anos. O objectivo não é apenas o controle dos sintomas, mas a melhoria da qualidade de vida dos doentes, garantindo uma remissão durável com os benefícios de uma vida mais longa. O tratamento-padrão no MM é a quimioterapia de indução

com drogas imunomoduladoras, seguido de transplante de células tronco<sup>5</sup>. Este regime de tratamento é dispendioso, pelo que não está ao alcance da maioria dos países em desenvolvimento. Este facto sublinha a importância de acordos com outras instituições de saúde mais diferenciadas, em África e na Europa, no sentido de fornecerem um acesso mais geral ao tratamento<sup>6</sup>.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Relata-se um conjunto de cinco casos de mieloma múltiplo diagnosticados no Departamento de Medicina Interna da Clínica Sagrada Esperança, no período de 2013 e 2015. Todos os casos foram referenciados de outras especialidades médicas.

**CASO 1:** Homem de 61 anos, internado em Nefrologia por anemia grave e persistente e lesão renal aguda, com necessidade de diálise. Realçava dor óssea na região sagrada e íliaca. A radiografia dos ossos do crânio, coluna lombar e ossos íliacos, mostraram lesões líticas. A eletroforese das proteínas e a biópsia da medula óssea fizeram o diagnóstico final.

**CASO 2:** Mulher de 50 anos de idade, seguida em Consulta de Neurocirurgia durante seis meses por dor lombar recorrente e com antecedente de tuberculose pulmonar tratada. Referenciada à Medicina Interna por agravamento da dor lombar com incapacidade funcional, com suspeita de Mal de Pott. A radiografia dos ossos do crânio mostrou presença de lesões líticas. A Ressonância magnética da coluna mostrou uma imagem de compressão radicular (Figura 1).

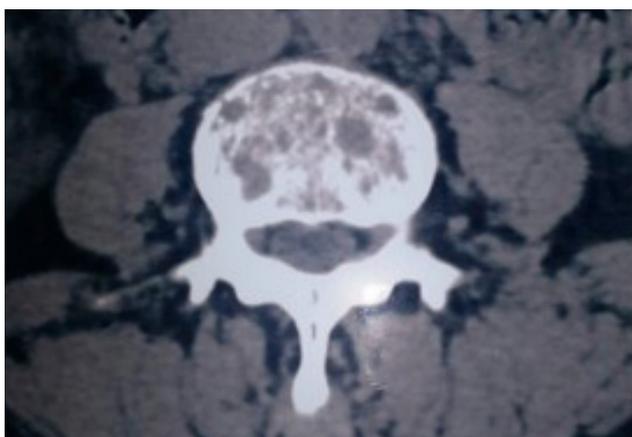
Figura 1. RMN coluna lombar com imagem de compressão radicular



O diagnóstico final foi feito por electroforese de proteínas e exame histopatológico da peça cirúrgica, compatíveis com mieloma múltiplo.

**CASO 3:** Mulher de 52 anos de idade, com história de cirurgia à coluna cervical há um ano, no Congo. Transferida de Neurocirurgia para Medicina por paraparesia assimétrica progressiva e arreflexia nos membros inferiores. Causas infecciosas como o VIH, tuberculose e neurosífilis foram excluídas, bem como neoplasias primárias e metastização. Verificou-se gamapatia monoclonal e estudo da medula óssea inconclusivo. Foi feita abordagem cirúrgica por agravamento clínico, com melhoria dos movimentos dos membros inferiores. O exame histopatológico da peça cirúrgica foi compatível com plasmocitoma. A ressonância magnética mostrou lesão lítica no osso ilíaco e processo transversal e corpo vertebral da coluna lombar (Figura 2).

**Figura 2.** RMN coluna com lesões líticas no processo transversal e corpo vertebral da coluna lombar em doente com MM



**CASO 4:** Uma mulher de 61 anos de idade, antecedente de fibrilhação atrial sob anticoagulação e amiodarona, diagnósticos de hérnia discal e anemia por ingestão de AINES. Referenciada à Medicina Interna com anemia e trombocitopenia em agravamento. O estudo analítico com reticulócitos, esfregaço de sangue periférico, cálcio, LDH, função renal e hepática foi normal. O estudo endoscópico do tracto digestivo não apresentou alterações. A Tomografia computadorizada da coluna lombar e a radiografia de crânio mostraram lesões líticas (Figura 3). A electroforese de proteínas e biópsia de medula óssea foram compatíveis com MM.

**Figura 3.** Rx de crânio com lesões líticas em doente com MM



**CASO 5:** Mulher de 55 anos, com história de perda ponderal de cerca de 6 kg em 6 meses e dor óssea multifocal com maior intensidade na região lombo-sagrada, com impossibilidade de efectuar a marcha e autonomia do ombro esquerdo com importante limitação funcional. Durante o internamento evoluiu com alterações neurológicas (períodos de ausência e prostração), disfunção renal sem critério para diálise. O estudo imagiológico mostrou múltiplas lesões líticas, com realce para fratura do úmero (Figura 4). O esfregaço de sangue periférico, a electroforese de proteínas e exame da medula óssea confirmaram o diagnóstico de MM. Iniciado esquema de bortezomib e dexametasona com melhoria do quadro neurológico e renal. Mantém seguimento regular em Instituto Angolano de Controle do cancro (IACC) e tem programado restante programa terapêutico no exterior do país.

**Figura 2.** RMN coluna com lesões líticas no processo transversal e corpo vertebral da coluna lombar em doente com MM



## DISCUSSÃO:

A idade média do início dos sintomas nos casos estudados foi de 55 anos e a maioria pertencia ao sexo feminino. Os estudos apontam uma maior prevalência de MM em doentes com idade inferior a 65 anos e no sexo masculino<sup>2,3</sup>. Verificou-se no presente estudo uma relação de 4:1 com mais mulheres, apesar de os casos serem poucos. Apesar de o MM ser uma doença de prevalência mundial, vários estudos têm mostrado que a abordagem diagnóstica e terapêutica depende da região geográfica, em função dos recursos e opções terapêuticas disponíveis<sup>3</sup>.

O sintoma mais comum foi a dor com uma intensidade progressiva e refratária a terapêutica. As alterações laboratoriais foram observadas no momento do diagnóstico. Os doentes tiveram o diagnóstico baseado em exames complementares convencionais depois de serem referenciados à Medicina Interna numa fase avançada da doença, facto que contribuiu para um mau prognóstico. As Fracturas ósseas patológicas e insuficiência renal são consequências evitáveis da apresentação tardia da doença. Por essa razão, muitos indivíduos são inicialmente seguidos em consultas de Ortopedia, Neurocirurgia e Nefrologia.

A maioria dos doentes em estudos realizados em África apresenta-se em estágio II ou III da doença no momento do diagnóstico, indicativo de diagnóstico tardio ou de doença agressiva. Dois doentes foram submetidos à intervenção neurocirúrgica urgente e o diagnóstico foi confirmado pela anatomia patológica. Sabe-se que a taxa de mortalidade em doentes com MM é alta<sup>7,8</sup>. No presente estudo, quatro dos

cinco doentes morreram em menos de um ano após início do tratamento no exterior do país, perfazendo uma taxa de mortalidade de 800/1000, enquanto um mantém tratamento com bortezomib em Angola, com intenção de completar o restante programa proposto no exterior do país.

No entanto e como já foi dito, o diagnóstico tardio e as limitações terapêuticas têm um papel importante na definição do prognóstico destes doentes<sup>9</sup> e, não menos importante, na sua qualidade de vida. O diagnóstico e tratamento precoces do mieloma múltiplo evitam complicações e aumentam a sobrevida. Embora considerada menos comum no nosso contexto, o mieloma múltiplo deve ser descartado em qualquer adulto ou idoso com uma história de dor óssea crónica de apresentação multifocal, refratária a terapêutica otimizada e anemia associada não explicável por outras situações. De igual forma se alerta para doentes que iniciem lesão renal não explicável pelas suas co-morbilidades, dor óssea e anemia apesar de esta tríade ser fisiopatologicamente explicável nestas situações.

## CONCLUSÃO:

A prevalência de doenças infecto-contagiosas desvia a nossa atenção de outras patologias consideradas menos comuns. O mieloma múltiplo é uma doença fatal quando não diagnosticada e tratada precocemente. Por isso, a necessidade do diagnóstico correcto e precoce, bem como o encaminhamento adequado, evitam complicações, diminuem a mortalidade e aumentam a sobrevida.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Behnia M, Logan S, Fallen L, Catalano P. Nosocomial and ventilator-associated pneumonia in a community hospital intensive care unit: a retrospective review and analysis. *BMC Research Notes*. 2014;7(1):232.
2. Barbaresco L. Epidemiologia de pneumonias associadas à ventilação mecânica por *Pseudomonas aeruginosa* em pacientes internados na unidade de terapia intensiva de adultos de um hospital universitário brasileiro [Dissertação de Mestrado]. Universidade Federal da Uberlândia. Instituto de Ciências Biomédicas. Brasil; 2010.
3. Rodrigues D. Pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) por *Pseudomonas aeruginosa* em Unidade de Terapia Intensiva (UTI): aspectos epidemiológicos e moleculares de amostras produtoras de metalo- $\beta$ -lactamases. [Tese de Doutorado]. Universidade Federal de Uberlândia. Instituto de Ciências Biomédicas. Brasil; 2010.
4. Alp E, Voss A. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*. 2006;5(1):7.
5. Vieira D. Implantação De Protocolo De Prevenção Da Pneumonia Associada À Ventilação Mecânica: Impacto Do Cuidado Não Farmacológico. [Tese de Doutorado]. Universidade Federal Do Rio Grande Do Sul. Brasil; 2009.
6. Gillespie R. Improving the quality of care of the critically ill patient: Implementing the central venous line care bundle in the ICU. *Southern African Journal of Critical Care*. 2008;24(1):26-28.
7. Souza L. Os desafios na prevenção e controle de infecção hospitalar a âmbito institucional: uma discussão a partir da análise do cenário de uma instituição de saúde brasileira. [Monografia de Bacharelato]. Universidade de Brasília. Faculdade de Ceilândia. Brasil; 2015.
8. Core components for infection prevention and control programmes: Report of the second meeting. Informal Network on Infection Prevention and Control in Health Care, Geneva, Switzerland, 26-27 June 2008. [Internet]; 2009 [cited 1 January 2016]. Available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/69982/1/WHO\\_HSE\\_EPR\\_2009.1\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/69982/1/WHO_HSE_EPR_2009.1_eng.pdf)
9. Mandell L, Wunderink R, Anzueto A, Bartlett J, Campbell G, Dean N et al. Infectious Diseases Society of America/ American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Clinical Infectious Diseases*. 2007; 44(Supplement 2):S27-S72.
10. Rosenthal V, Maki D, Mehta Y, Leblebicioglu H, Memish Z, Al-Mousa H et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 43 countries for 2007-2012. Device-associated module. *American Journal of Infection Control*. 2014; 42(9):942-956.
11. Dudeck M, Edwards J, Allen-Bridson K, Gross C, Malpiedi P, Peterson K et al. National Health care Safety Network report, data summary for 2013, Device-associated Module. *American Journal of Infection Control*. 2015;43(3):206-221.
12. Coelho N. Infecção respiratória associada à ventilação mecânica: Medidas preventivas. [Dissertação de Mestrado]. Instituto Politécnico de Viseu. Escola Superior de Saúde de Viseu. Portugal; 2014.
13. Rea-Neto A, Youssef N, Tuche F, Brunkhorst F, Ranieri V, Reinhart K et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a systematic review of the literature. *Critical Care*. 2008;12(2):R56.
14. Ministério da Saúde de Portugal. Direção-Geral da Saúde. Portugal - Controlo da Infecção e Resistência aos Antimicrobianos em números - 2014. [Internet]. Lisboa: Direção-Geral da Saúde; 2016. Available from: <https://www.dgs.pt/estatisticas-de-saude/estatisticas-de-saude/publicacoes/portugal-controlo-da-infecao-e-resistencia-aos-antimicrobianos-em-numeros-2015-pdf.aspx>