Exames laboratoriais para o diagnóstico de Mieloma Múltiplo

Andressa Vieira de Arruda[1]

[1] Acadêmica do curso de Análises Clínicas e Moleculares da Academia de Ciência e Tecnologia – São José do Rio Preto-SP.

ABSTRACT

Multiple myeloma is a type of monoclonal gammopathy very common in adults aged between 50 and 60 years, and occurs when there is a disorderly proliferation of plasma cells in bone marrow, forming abnormal immunoglobulins, which invade the bones, causing pain and facilitating the occurrence of fractures. Its diagnosis is not always performed because the symptoms are very common to other pathologies, including severe anemia, bone lesion, renal failure and recurrent infection, and requires tests difficult to implement. The main tests ordered complete blood count, bone marrow, protein electrophoresis, immunofixation and biochemical tests. The presence of bone lesions, serum or urine monoclonal immunoglobulin and excess plasma cells in bone marrow are sufficient for the diagnosis of myeloma. Treatment should be started as soon as possible in symptomatic patients where the autologous peripheral blood stem cells is the method of choice. In those patients whose transplant is not recommended, the most widely used agent melphalan is associated to prednisone. Other supportive treatments are also carried out to check and reverse the damage caused by the disease.

Key-words: Monoclonal gammopathies; plasmocytes; immunoglobulins; bone marrow; protein electrophoresis.

RESUMO

O mieloma múltiplo é um tipo de gamopatia monoclonal muito freqüente em adultos de faixa etária entre 50 e 60 anos, e ocorre quando há uma proliferação desordenada de plasmócitos na medula óssea, formando imunoglobulinas anômalas, os quais invadem os ossos causando dor

e facilitando a ocorrência de fraturas. Seu diagnóstico nem sempre é realizado porque os sintomas apresentados são muito comuns aos de outras patologias, entre eles anemia grave, lesão óssea, insuficiência renal e infecção recorrente, além de requerer exames de difícil execução. Os principais exames solicitados são hemograma, mielograma, eletroforese de proteínas, imunofixação e testes bioquímicos. A presença de lesões ósseas, imunoglobulina monoclonal sérica ou urinária e excesso de plasmócitos na medula óssea são suficientes para o diagnóstico do mieloma. O tratamento deve ter início o mais rápido possível em pacientes sintomáticos, onde o transplante autogênico de células-tronco periféricas é o método de escolha. Naqueles pacientes cujo transplante não é recomendado, o agente mais utilizado é o melfalan associado à prednisona. Outros tratamentos suportivos também são realizados a fim de controlar e reverter os danos causados pela doença.
Palavras-chave: Gamopatias monoclonais; plasmócitos; imunoglobulinas; medula óssea; eletroforese de proteína.

INTRODUÇÃO

As gamopatias monoclonais representam doenças provenientes de alterações da síntese de imunoglobulinas, consistindo de uma proliferação de linfócitos B e plasmócitos. Essas células sintetizam de forma descontrolada um ou dois tipos de imunoglobulinas por meio da exacerbação reprodutiva de um clone celular (monoclonal) ou de dois clones (biclonal). O mieloma múltiplo é o tipo mais comum de gamopatia monoclonal (NAOUM 2007).

O mieloma múltiplo (MM) uma doença causada pela proliferação de um plasmócito clonal neoplásico, formando células produtoras de imunoglobulinas anômalas. Os plasmócitos representam o estágio final da maturação dos linfócitos B; são células que normalmente habitam a medula óssea e se especializam na produção de imunoglobulina (PIMENTA 2007). Ocorre primariamente na medula óssea, em nódulos ou difusamente. Apesar dos plasmócitos também proliferarem nos linfonodos e baço, esses órgãos raramente estão aumentados (HENRY 1999). Freqüentemente, poucos plasmócitos escapam para o sangue periférico; raramente, grandes números de plasmócitos o fazem. O paciente é então dito portador de *leucemia de plasmócitos* (RAPAPORT 1990).

Mais de 80% dos pacientes com mieloma múltiplo apresentam quantidades aumentadas de uma imunoglobulina monoclonal no soro. Como o mieloma múltiplo resulta

da proliferação neoplásica de um único clone de plasmócitos, a proteína monoclonal de cada paciente representa presumivelmente um anticorpo diferente entre os milhões de anticorpos específicos que a população de célula B/ plasmócito do tecido linfóide periférico normal está programado para produzir (RAPAPORT 1990).

É responsável por 1% de todas as mortes por câncer nos países ocidentais e a segunda doença onco-hematológica (cerca de 10% dos casos) mais comum no mundo, perdendo apenas para os linfomas. O mieloma apresenta incidência elevada em negros e adultos de meia idade. A sua prevalência é maior a partir da quinta década de vida, principalmente entre 50 e 60 anos (SUCRO et al. 2009). A incidência dessa doença é igual em homens e mulheres e rara em pacientes abaixo dos 40 anos de idade (HENRY 1999). A idade dos pacientes é um fator importante na classificação prognóstica. Pacientes acima de 65 anos possuem taxa de sobrevivência muito baixa quando comparados a pacientes mais jovens. A sobrevida destes pode variar de alguns meses até mais de uma década (SUCRO et al. 2009).

As manifestações clínicas surgem em decorrência de infiltração nos órgãos, principalmente os ossos, de plasmócitos neoplásicos, de excesso de produção de imunoglobulinas e da supressão da imunidade humoral normal (SUCRO et al. 2009). A etiologia é desconhecida, porém a exposição a radiações, benzeno e outros solventes orgânicos, inseticidas e herbicidas pode ter importância (FARIA et al. 2007).

Os sintomas apresentados pelos pacientes doentes incluem: dor óssea, fraturas ou infecções ósseas, hipercalcemia (devido à destruição óssea), insuficiência renal causada pela precipitação de cadeias monoclonais nos túbulos coletores, síndrome da hiperviscosidade sanguínea e anemia (SUCRO et al. 2009). Sintomas neurológicos podem ser proeminentes a partir da invasão do tumor que avançou sobre o córtex ósseo, sobre os nervos espinhais ou a medula espinhal (HENRY 1999).

Entretanto, alguns pacientes podem ser assintomáticos e a doença é descoberta por acaso, quando exames laboratoriais revelam anemia e hiperproteinemia. Para o paciente típico, o tempo que decorre desde a transformação maligna de uma única célula, até o acúmulo em um tumor com capacidade suficiente para produzir uma doença evidente clinicamente em toda a medula óssea é considerado em torno de 1 a 2 anos (RAPAPORT 1990). O diagnóstico por imagem pode ser realizado por meio de radiografias, tomografia computadorizada e ressonância magnética. Geralmente, as radiografias são o exame de imagem inicial no estudo do mieloma múltiplo, positivas em aproximadamente 75% dos pacientes. Os achados descritos são o plasmocitoma (lesão solitária, atingindo principalmente coluna, pelve, crânio e costelas), mielomatose (envolvimento difuso do esqueleto,

manifestando-se como lesões geralmente elípticas de tamanho uniforme, que podem agrupar-se e formar grandes áreas de destruição), osteopenia difusa e lesões esclerosantes (SUCRO et al. 2009).

O tempo médio de sobrevida após o diagnóstico é de aproximadamente três anos. Em quase 5% dos pacientes, desenvolve-se leucemia aguda (normalmente mielomonocítica). Isso pode ser precedido por anemia sideroblástica (HENRY 1999). Por isso, faz-se necessário a realização de exames laboratoriais a fim de obter um diagnóstico precoce, visando proporcionar uma vida mais saudável ao paciente. O presente trabalho tem como objetivo abordar os principais métodos diagnósticos para o mieloma múltiplo e analisar os tratamentos mais indicados para essa neoplasia.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico das gamopatias monoclonais requer a detecção e quantificação do componente monoclonal, o exame da medula óssea para verificação de infiltração plasmocitária e a pesquisa de dano orgânico relacionado (hipercalcemia, anemia, insuficiência renal e lesões ósseas).

Hemograma

O hemograma é geralmente o primeiro exame que fornece indícios do mieloma. Há normalmente uma anemia normocrômica e normocítica e eritroblastos podem estar presentes no sangue. A contagem de leucócitos está freqüentemente diminuída (4000 a 5000/µl), podendo estar normal ou levemente aumentada. Ocasionalmente, neutrófilos jovens ou mesmo mieloblastos podem ser encontrados. A contagem de plaquetas é normal, mas pode estar diminuída (HENRY 1999; RAPAPORT 1990). A anemia está presente em 73% dos pacientes ao diagnóstico (FARIA et al. 2007). A velocidade de hemossedimentação é tipicamente rápida, mas ocasionalmente pode ser anormalmente baixa, por causa da hipogamaglobulinemia (RAPAPORT 1990; PIRES et al. 2000). A característica mais marcante do esfregaço sanguíneo é o acentuado grau de formação em *rouleaux*, o que pode tornar a contagem celular difícil (HENRY 1999; RAPAPORT 1990). Raramente, quando a medula está muito infiltrada, o esfregaço de sangue pode mostrar evidências de uma reação

leucoeritroblástica – normoblastos dispersos e formas mielóides imaturas e plaquetas anormais e grandes (RAPAPORT 1990).

Mielograma

O aspirado de medula óssea demonstra a presença de plasmócitos atípicos, com células de características malignas (PIRES et al. 2000).

A presença desses plasmócitos ou mielócitos varia desde menos de 1% até mais de 90%, dependendo do grau de envolvimento no local da medula que foi aspirado. O diagnóstico normalmente se baseia na presença de pelo menos 10% de células nucleadas da medula óssea sendo plasmócitos. Citologicamente, as células podem ser indistinguíveis dos plasmócitos normais, mas elas normalmente mostram cromatina anormal, como cromatina nuclear menos agrupada, nucléolos grandes, acentuada variação de tamanho e formas multinucleadas, ausência de zona clara perinuclear, citoplasma azul mais claro ou graus variáveis de anaplasia (HENRY 1999; RAPAPORT 1990).

A dissociação da maturação nuclear e citoplasmática é uma característica distintiva dos mielócitos. A maturidade dos plasmócitos e a extensão da infiltração de plasmócitos no espécime de biópsia se correlacionam significativamente com a sobrevida dos pacientes. Pacientes com a maioria dos plasmócitos imaturos e pesada infiltração da medula têm um prognóstico ruim, enquanto que aqueles com plasmócitos maduros e infiltrados focais têm melhor sobrevida (HENRY 1999).

Em 6% dos casos, somente a biópsia de medula óssea é capaz de demonstrar a infiltração medular (FARIA et al. 2007). O mieloma múltiplo poderá causar, conseqüentemente, uma osteoporose secundária, decorrente da infiltração medular, resultando na diminuição absoluta da massa óssea, o que eleva o risco de fratura (GUARNIERO et al. 2004)

Diante de um exame sugestivo, o hematologista poderá confirmar o diagnóstico no mesmo dia com a realização de um mielograma (PIMENTA 2007).

Hipercalcemia

A insuficiência renal (IR) é uma manifestação freqüente no mieloma múltiplo. Sua presença no diagnóstico é indicativa de alta carga tumoral, exigindo maiores cuidados de

suporte inicial. A hipercalcemia está presente em 15% a 30% dos pacientes com mieloma. Os sinais e sintomas mais comuns que levam a suspeita diagnóstica são: confusão mental, poliúria, polidipsia, constipação, náuseas e vômitos (MAIOLINO et al. 2007).

A patogênese da IR na hipercalcemia está relacionada a hipercalciúria, que acarreta um aumento da diurese por osmose e conseqüentemente depleção volêmica e IR pré-renal (MAIOLINO et al. 2007).

Em adição a este mecanismo, o depósito de cálcio também pode comprometer o rim levando a um quadro de nefrite intersticial (MAIOLINO; et al., 2007). O mieloma múltiplo pode causar também uma osteoporose secundária, uma diminuição absoluta da massa óssea levando ao risco aumentado da fratura.

Proteinúria

A proteinúria é comum no mieloma múltiplo, e pode resultar de excreção de proteínas de Bence Jones isoladamente, sem lesão renal associada e resultante excreção de proteínas séricas grandes (RAPAPORT 1990). Quando já ocorreu o dano renal, há a excreção de grandes proteínas séricas, primariamente albumina e imunoglobulina completa, onde a proteína de Bence Jones está presente com freqüência (HENRY 1999).

Toda imunoglobulina é formada por duas cadeias polipeptídicas menores, chamadas de cadeias leves (da mesma classe), e de duas cadeias polipeptídicas maiores, chamadas de cadeias pesadas (da mesma classe). Existem dois tipos de cadeias leves, a Kappa (κ) e lambda (λ) que são as proteínas de Bence Jones excretadas na urina. (PIRES et al. 2000).

A excreção de proteína de Bence Jones em grandes quantidades, algumas vezes vários gramas em 24 horas, causa degeneração das células tubulares conseqüente aos altos níveis de proteína reabsorvida. As células descamativas formam cilindros no lúmen tubular. Com a insuficiência renal, comum em alguns casos de mieloma, ocorre menor reabsorção protéica e quantidades maiores de proteína de Bence Jones e outras proteínas aparecem na urina. O rim lesado é denominado, algumas vezes, de rim mieloma e, conseqüente a essa alteração, pode se instalar uma síndrome nefrótica (HENRY 1999).

A incidência de proteinúria de Bence Jones no mieloma múltiplo foi estimada como sendo entre 50% a 80%; entretanto, a sua demonstração depende muito da técnica utilizada. A proteína de Bence Jones pode passar despercebida se for utilizado somente o teste com fita reagente (HENRY 1999).

Informações mais úteis para o diagnóstico da doença renal e para o monitoramento da resposta ao tratamento são obtidas pela análise quantitativa da quantidade de proteína excretada durante um período de 24 horas. Deve-se frisar que a exatidão do resultado do exame de qualquer determinação quantitativa urinária depende da adequação e integralidade da coleta urinária. Erros nos resultados freqüentemente estão relacionados com problemas de coleta (HENRY, 1999).

Atualmente a proteína de Bence Jones é identificada com maior segurança por eletroforese de um concentrado de urina que revela uma única banda estreita na área da gamaglobulina. O padrão eletroforético da urina pode lembrar o do plasma, com uma banda de albumina e uma única banda estreita na área da gamaglobulina, correspondendo a uma imunoglobulina monoclonal completa. Às vezes, se encontram duas bandas estreitas na área gama, uma representando a molécula completa de imunoglobulina e a outra banda extra, representando a proteína de Bence Jones (RAPAPORT 1990).

Exames bioquímicos

A insuficiência renal no mieloma múltiplo é caracteristicamente multifatorial, devendo-se principalmente à precipitação de cadeia leve de imunoglobulina nos túbulos, mas sendo agravada por hipercalcemia, desidratação, hiperuricemia, além do uso comum de antiinflamatórios não-hormonais, inibidores de ECA e contrastes radiológicos (PIMENTA 2007).

A citotoxicidade direta de algumas cadeias leves e a liberação de enzimas lisossomais, ocorridas durante a reabsorção e catabolismo das mesmas nos túbulos renais, leva a diminuição da capacidade renal de acidificar e concentrar a urina, predispondo a infecções secundárias e acidose metabólica hipoclorêmica (PIRES et al. 2000).

Mais da metade dos pacientes com mieloma apresenta algum grau de disfunção renal, sendo que a creatinina encontra-se maior que 2,0 mg/dl em 20% ao diagnóstico, chegando a um terço no caso dos mielomas produtores exclusivos de cadeia leve (PIMENTA 2007).

A creatinina e a uréia são usualmente dosadas porque auxiliam na avaliação renal. A uréia altera mais que a creatinina, influência do catabolismo protéico (SILVA 2010).

Imunoeletroforese e Imunofixação

A imunoeletroforese (IEP) ou a imunofixação (IEF) são úteis na detecção de proteínas monoclonais específicas. Assim, em pacientes com sinais, sintomas e particularmente, achados hematológicos suspeitos no sangue periférico, medula óssea ou linfonodos, uma IEP pode ser diagnóstica (HENRY 1999).

A IEP é um método sensível e relativamente simples, utilizado para detectar os componentes M e suas cadeias leves e pesadas. IEP permite a semi-quantificação das concentrações de imunoglobulinas. Como as proteínas monoclonais de IgM, IgA, IgD e IgE podem estar presentes em quantidades relativamente pequenas comparadas à IgG, a porção da cadeia leve de todas as imunoglobulinas não-IgG pode não ser detectada por IEP (HENRY 1999).

A imunofixação é utilizada para a caracterização das cadeias pesada e leve da imunoglobulina (FARIA et al 2007).

A imunofixação é realizada quando a eletroforese não acusa nenhuma anormalidade, hipergamaglobulinemia policlonal ou hipogamaglobulinemia, e a razão κ/λ não se encontra dentro dos limites de referência. A imunofixação do soro também é recomendada nos casos em que a razão κ/λ é "normal", mas uma banda pouco comum é revelada na eletroforese (HENRY 1999).

Eletroforese de proteína

Uma das principais características obtidas em análise laboratorial do soro do paciente com mieloma múltiplo é o fracionamento eletroforético do tipo monoclonal, com a visão de uma fração muito densa, na região da gama globulina. Ocasionalmente essa fração densa, muitas vezes com intensidade igual ou maior que a albumina, se posiciona na região de beta ou de alfa-2 globulina. Para esses pacientes se faz necessário o uso de técnicas imunológicas (imunoeletroforese ou dosagens específicas de imunoglobulinas) para se saber qual o tipo de imunoglobulina que está induzindo à elevação de gama globulina. Muitas vezes é possível supor qual o tipo de imunoglobulina causadora do mieloma múltiplo em eletroforese de proteínas de alta resolução. Nessas eletroforeses a IgG migra na região gama, a IgA migra na região pré-gama (entre beta e gama) e a IgM migra na região de beta. A

imunoglobulina mais comum em mieloma é a IgG em 2/3 dos casos, seguida da IgA em 1/3; a IgM é raríssima e a IgD também já foi descrita em casos muito raros (NAOUM 2007).

A eletroforese das proteínas séricas em agarose detecta a maioria dos componentes M. Todavia, a eletroforese em papel ou acetato de celulose não é tão sensível (HENRY, 1999).

O que o mieloma múltiplo nunca provoca é a hipergamaglobulinemia com um padrão difuso de base alargada na eletroforese, indicativa de síntese aumentada de imunoglobulina por muitos clones de plasmócitos. A descoberta deste padrão de hipergamaglobulinemia policlonal elimina o mieloma múltiplo de qualquer consideração diagnóstica posterior (RAPAPORT 1990).

Na prática clínica, quando no mínimo dois dos três critérios a seguir estão presentes, pode ser realizado o diagnóstico de MM: lesões ósseas; presença sérica ou urinária de imunoglobulina monoclonal (proteína M); e excesso de plasmócitos na medula (geralmente acima de 10%) (RAPAPORT 1990).

TRATAMENTO

O tratamento do mieloma múltiplo deve ser iniciado imediatamente em pacientes sintomáticos que demonstrem lesões orgânicas (anemia, hipercalemia, lesões ósseas, lesão renal, hiperviscosidade, amiloidose e infecções bacterianas recorrentes). O transplante autogênico de células-tronco periféricas é geralmente indicado para pacientes com menos de 65 anos e naqueles resistentes à quimioterapia. Células periféricas são preferíveis às medulares porque apresentam menos risco de contaminação por células neoplásicas, além de se estabelecerem com mais rapidez na medula. A terapia primária (pré-transplante) é um procedimento no qual é feita a administração de um agente alquilante (melfalan é o padrão), que vai tentar eliminar as células neoplásicas. Esse procedimento possui índice de remissão completa de até 40%. Conjuntamente, podem ser utilizados múltiplos quimioterápicos, além da irradiação total do corpo. A terapia pré-transplante deve evitar agentes que produzam mielossupressão completa, para que a coleta de células periféricas seja possível. Alguns regimes de indução pré-transplante levam à remissão completa (ausência de proteína M e contagem de plasmócitos inferior a 5% na medula) em até 10% dos pacientes (SUCRO 2009).

Quando se considera a quimioterapia isolada para tratamento do MM, em pacientes não-candidatos a transplante, o agente mais utilizado é o melfalan associado à

prednisona, com algum nível de resposta em até 60% dos enfermos, geralmente com o tratamento paliativo (SUCRO 2009).

O tratamento suportivo aos pacientes com MM faz-se a partir do uso de bisfosfonatos, que inibem a reabsorção óssea mediada por osteoclatos, reduzindo a dor óssea, a hipercalcemia e a incidência de fraturas, além de aparentemente apresentarem efeito antitumoral direto. A administração de eritropoetina pode ser realizada para tratamento da anemia, bem como para controle da insuficiência renal. Vertebroplastia e cifoplastia são indicadas para tratamento das deformidades ósseas vertebrais, que podem causar fraturas por compressão e são extremamente dolorosas (SUCRO 2009).

CONCLUSÃO

A importância de se estabelecerem critérios diagnósticos bem definidos, com base nas manifestações clínicas e na propedêutica laboratorial, tem como principais objetivos contribuir para o diagnóstico das gamopatias monoclonais e fornecer informações sobre o prognóstico, guiar a terapêutica e monitorar a eficácia do tratamento.

A caracterização de cada variante é uma das principais dificuldades encontradas na prática clínica. A definição de cada uma delas com ênfase nas suas principais características clínicas e laboratoriais são essenciais para uma melhor abordagem do paciente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

FARIA, R. M. D.; SILVA, R. O. P. Gamopatias monoclonais - critérios diagnósticos e diagnósticos diferenciais. 2007. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. São José do Rio Preto, Jan./Mar. 29(1).

GUARNIERO, R.; OLIVEIRA, L. G. Osteoporose: atualização no diagnóstico e princípios básicos para o tratamento. 2004. Rev Bras Ortop. São Paulo, Setembro 39(9).

HENRY, John Bernard. Diagnósticos clínicos e tratamento por métodos laboratoriais. 1999. São Paulo. Editora Manole. 19ª Ed. 693-694p.

HUNGRIA, V. T. M. Doença óssea em Mieloma Múltiplo. Rev. Bras. Hematologia Hemoterapia. 2007. São Paulo, Brasil. 29(1):60-66.

MAIOLINO, Angelo; et al. Mieloma Múltiplo e insuficiência renal. Rev. Bras. Hematol. Hemoterapia. 2007. Rio de Janeiro, Brasil. 29(1):86-91.

NAOUM, Paulo Cesar; et al. 2007. Doenças que alteram os exames bioquímicos. São José do Rio Preto, Dezembro. 96-97p.

PIMENTA, Alex. 2007. Mieloma múltiplo: diagnóstico e manejo inicial. Prática Hospitalar. Julho-Agosto. Ano IX, nº 52.

PIRES, R. M. E.; et al. 2000. Mieloma múltiplo com pico monoclonal na fração beta. Rev. Ciênc. Med., Campinas, SET./DEZ. 9(3):129-133.

RAPAPORT, S. I. 1990. Hematologia. São Paulo. Roca. 2ª Ed. 286-295p.

SILVA, Filomena S. 2010. Manual dos principais exames laboratoriais e suas interpretações. São José do Rio Preto. 141p.

SUCRO, Lívia Von; et al. Mieloma múltiplo: diagnóstico e tratamento. 2009. Rev. Med. Minas Gerais. Belo Horizonte, Brasil. 19(1): 58-62.