

Academia de Ciência & Tecnologia

Yuna Cellim Levendosk

MIELOMA MULTIPLO

São José do Rio Preto

Abril/2015

1. Resumo

O mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia progressiva e incurável de células B, caracterizada pela proliferação desregulada e clonal de plasmócitos na medula óssea (MO), os quais produzem e secretam imunoglobulina (Ig) monoclonal ou fragmento dessa, chamada proteína M. As consequências fisiopatológicas do avanço da doença incluem: destruição óssea, falência renal, supressão da hematopoiese e maior risco de infecções. Após a confirmação do diagnóstico de MM, o paciente deve ser avaliado quanto ao prognóstico. A principal manifestação clínica do mieloma múltiplo está relacionada à destruição óssea. O tratamento da doença óssea do mieloma múltiplo inclui principalmente o uso de bisfosfonatos, radioterapia, analgesia das dores ósseas e procedimentos cirúrgicos.

Palavras – chave: Mieloma múltiplo, tratamento, plasmócitos.

2. Introdução

O mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia progressiva e incurável de células B, caracterizada pela proliferação desregulada e clonal de plasmócitos na medula óssea (MO), os quais produzem e secretam imunoglobulina (Ig) monoclonal ou fragmento dessa, chamada proteína M. Essa neoplasia é frequentemente precedida por Gamopatia Monoclonal de Significado Indeterminado (MGUS). As consequências fisiopatológicas do avanço da doença incluem: destruição óssea, falência renal, supressão da hematopoiese e maior risco de infecções. Após a confirmação do diagnóstico de MM, o paciente deve ser avaliado quanto ao prognóstico. O sistema de estadiamento clínico proposto por Durie & Salmon (1975), amplamente utilizado, baseia-se na combinação de fatores (hemoglobina, cálcio sérico, componente monoclonal, acometimento ósseo e creatinina sérica) que se correlacionam à massa tumoral. Porém, recentes avanços na biologia e tratamento da doença mostram que esse sistema não é capaz de relacionar adequadamente a sobrevida global ao tempo livre de doença. Portanto, novos parâmetros têm sido desenvolvidos para uma melhor correlação clínica e estratificação de subgrupos com diferentes evoluções. A

combinação de β_2 microglobulina e albumina sérica resultou em um sistema de estadiamento simples e confiável, possibilitando uma divisão em três estádios clínicos, denominado Sistema Internacional de Estadiamento (ISS) (SILVA,2009).

3. Objetivo

O objetivo deste trabalho é conhecer melhor sobre a doença e mostrar que há novos parâmetros de tratamento para o mieloma múltiplo.

4. Discussão

4.1. Diagnóstico

A principal manifestação clínica do mieloma múltiplo está relacionada à destruição óssea. Apesar do progresso da terapia antitumoral e de tratamentos mais agressivos, a incidência de doença óssea é elevada. Cerca de 80% apresentam lesões líticas à radiografia do esqueleto, outros 5% apresentam osteopenia evidenciada pela densitometria óssea. Fraturas patológicas são freqüentes, principalmente vertebrais. Tais fraturas são complicações que comprometem significativamente a qualidade de vida, com dores crônicas e muitas vezes com incapacitação motora. Consequente ao aumento da reabsorção óssea, 25% dos pacientes com mieloma múltiplo podem apresentar hipercalcemia. Estas complicações resultam de um desequilíbrio na formação e reabsorção óssea. Ocorre um aumento da reabsorção óssea osteoclástica que não é acompanhado por aumento comparável da formação óssea. A interação dos plasmócitos com o microambiente da medula óssea é crucial para a ativação dos osteoclastos. Vários estudos recentes têm contribuído para o melhor conhecimento da patogênese da doença óssea do mieloma múltiplo. As citoquinas, tais como a interleucina-6 (IL-6), interleucina-1 beta (IL-1 β), fatores de necrose tumoral (TNFs) e interleucina-11 (IL-11), as quais são conhecidas por apresentar atividade osteoclástica, e a caracterização de moléculas mais novas, como o fator de ativação do receptor de ativação nuclear kappa B (RANK) e seu ligante (RANKL), a osteoprotegrina (OPG) e a proteína inflamatória dos

macrófagos (MIP-1a) têm sido úteis para a base do desenvolvimento de novas terapias. O tratamento da doença óssea do mieloma múltiplo inclui principalmente o uso de bisfosfonatos, radioterapia, analgesia das dores ósseas e procedimentos cirúrgicos (HUNGRIA,2007).

O papel da IL-1;**b** em estimular a reabsorção óssea é demonstrado em alguns estudos através do bloqueio desta atividade por anticorpos para IL-1;**b**.5 A IL- 6 estimula o desenvolvimento de osteoclastos6 e o uso de anti-IL-6 mostrou a importância desta citoquina em estimular a reabsorção óssea em pacientes com mieloma. O RANK e seu ligante (RANKL) foram recentemente identificados, com importante papel no desenvolvimento dos osteoclastos. O RANK é expressado na superfície dos osteoclastos. O RANKL é expressado na superfície dos osteoblastos e células do estroma e faz ligação com seu receptor (RANK) presente nas células osteoclásticas, impulsionando sinais de diferenciação e ativação em precursores osteoclásticos, promovendo assim a reabsorção óssea. Osteoprotegrina (OPG) é um fator que ocorre naturalmente e que antagoniza os efeitos de RANKL, assim preservando a integridade óssea. Portanto, a proporção entre RANKL e OPG (RANKL/OPG) é determinante para regular a atividade osteoclástica e reabsorção óssea. Além disso, tem sido sugerido que a rede interativa de citoquinas e hormônios de reabsorção óssea e anti-reabsorção convergem no sistema RANKL/OPG. RANKL/OPG então serve como o sistema efetor final comum para regular a formação osteoclástica dos precursores na medula óssea e sua ativação subsequente. Outros fatores importantes que participam significativamente na doença óssea induzida pelo mieloma, recentemente identificados, são as quimoquinas MIP-1a e MIP-1;**b** . MIP-1a foi relatada estar superproduzida na medula óssea de mieloma e ambas as quimoquinas foram descritas como secretadas pelas células de mieloma, agem como quimoatraentes e ativadoras de monócitos. Os precursores osteoclásticos e células estromais expressam o receptor quimoquina para MIP-1a e MIP-1;**b**. Estudos histomorfométricos e indicadores bioquímicos de reabsorção e formação óssea têm mostrado que, embora o número e função dos osteoclastos estejam aumentados em mieloma múltiplo, a principal diferença *in vivo* entre a presença e ausência de lesões líticas é que os osteoblastos são mais escassos e menos ativos em pacientes

com lesões líticas. Nos estádios iniciais da doença, a formação óssea é aumentada, refletindo o acoplamento da reabsorção à formação. Entretanto, durante a progressão da doença, a formação óssea é diminuída e leva ao desacoplamento da reabsorção e formação, com perda óssea rápida. Isto sugere que as células do mieloma podem primeiro estimular a função osteoblástica durante o início da doença e depois inibi-las, ou até ser tóxico para estas células durante a expansão óbvia do tumor. (Hungria,2007).

Utilizando os critérios recomendados pelo International Myeloma Working Group, os pacientes com MM são classificados como: assintomáticos ou sintomáticos. Apesar dos avanços no tratamento do MM nos últimos anos, não existem evidências, até o momento, de que o MM assintomático (também conhecido como MM smoldering) deva receber tratamento ao diagnóstico. Nestes pacientes a mediana de progressão para doença sintomática é de dois a três anos, havendo tempo para indicar tratamento quando surgirem os sintomas. Para o paciente sintomático (anemia, hipercalcemias, alteração da função renal, presença de lesões líticas ou plasmocitoma extramedular, aumento progressivo do componente-M no soro e/ou urina), o tratamento deverá ser rapidamente instituído. Nesse caso, temos dois grandes grupos de pacientes: aqueles que são considerados candidatos à consolidação com altas doses de quimioterapia seguidas de transplante de células-tronco hematopoéticas e um segundo grupo de pacientes não elegíveis para receber altas doses de quimioterapia (COLLEONI,2007).

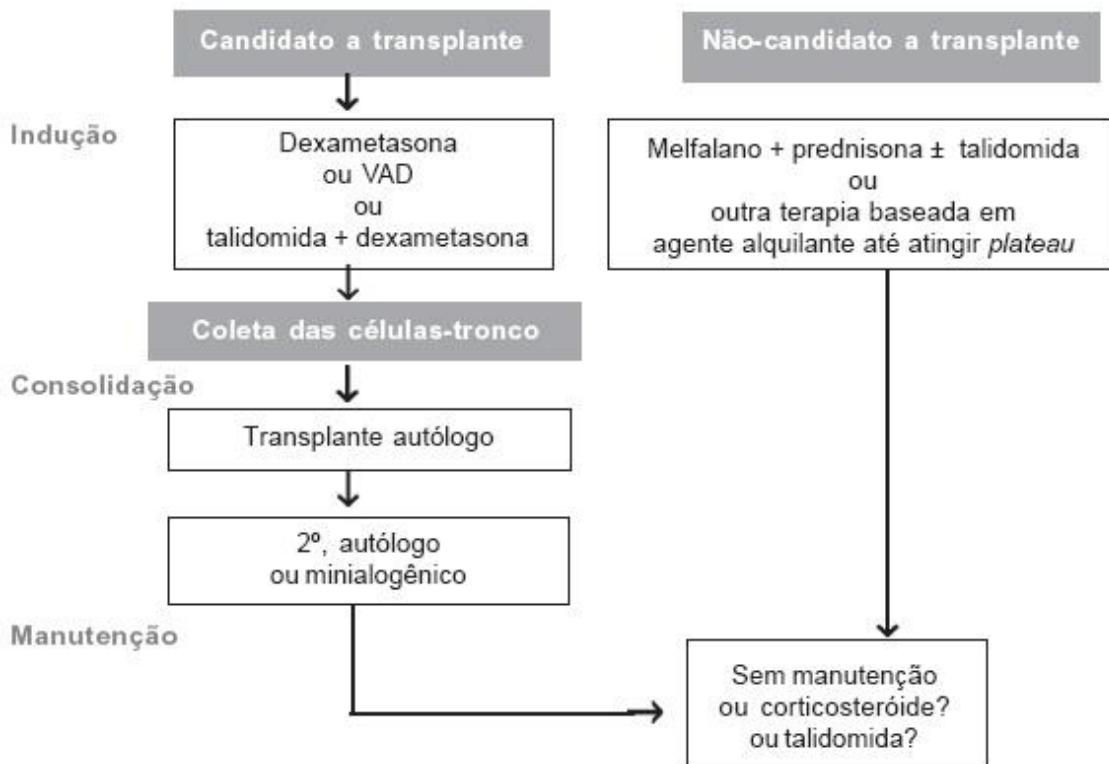


Figura 1. Proposta para tratamento de pacientes com MM¹

Como as principais manifestações clínicas do mieloma são relacionadas com a doença óssea, é importante a avaliação do esqueleto. Várias técnicas têm sido utilizadas para esta avaliação. A detecção precoce de lesões com alto risco de fratura ou de compressão de medula espinhal pode levar à decisão de cirurgia profilática ou radioterapia. Além disso, a evolução da doença óssea é importante para a avaliação da resposta ao tratamento sistêmico. Os estudos radiográficos convencionais continuam sendo universalmente utilizados na avaliação inicial de pacientes com mieloma múltiplo, considerados o padrão ouro. A cintilografia óssea com tecnécio-99m, geralmente altamente sensível na detecção de metástases ósseas de câncer de mama e próstata, não apresenta a mesma sensibilidade em mieloma. A densitometria óssea (dual-energy X-ray absorptiometry = DEXA) tem sido utilizada em alguns centros por fornecer informações importantes em pacientes com osteoporose, permitindo avaliar risco de fraturas e resposta terapêutica. A ressonância magnética melhorou significativamente a avaliação de pacientes com mieloma. Além de ser útil na investigação de pacientes que apresentam dores ósseas mas não apresentam alterações à radiografia convencional, permite avaliar a extensão da infiltração

da medula óssea, auxiliando inclusive na avaliação da resposta ao tratamento. A tomografia computadorizada é altamente sensível para identificar lesões líticas do esqueleto, mesmo antes de serem visíveis à radiografia. Os marcadores de reabsorção óssea, como a piridinolina, deoxipiridinolina e o telopeptídeo do colágeno I N-terminal na urina, estão aumentados; enquanto os marcadores de formação óssea, como a osteocalcina e a fosfatase alcalina óssea, estão diminuídas no mieloma. A avaliação destes marcadores tem sido mais utilizada no âmbito de estudos clínicos (HUNGRIA,2007).

4.2 Tratamento

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 prétransplante 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. A taxa de mortalidade devido a esse tratamento é de 1-2%. O transplante heterogênico pode curar uma pequena fração dos pacientes e, apesar de apresentar índice de sobrevida global de até cinco anos, é limitado pelo pouco número de doadores compatíveis. Não é recomendado para pacientes com idade avançada devido ao alto risco de morbidade e mortalidade, pois muitos não apresentam boas condições pulmonares, cardíacas e/ou renais. O transplante em que o doador é irmão do paciente mostrou-se o mais indicado, com até 15 anos de sobrevida. A taxa de mortalidade devido ao tratamento é de aproximadamente 25%. O tratamento do MM está em constante expansão, com novos agentes sendo avaliados. 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 como tratamento paliativo. A quimioterapia é o tratamento de eleição para mieloma franco, para mieloma múltiplo sintomático nos pacientes com mais de 70 anos ou nos pacientes mais jovens para quem o tratamento não é possível. Como a evolução do mieloma é progredir, o alívio da dor e estabilização da doença em geral indicam algum benefício terapêutico. O avanço dos estudos citoimunogenéticos da doença possibilitarão um conhecimento ainda maior da fisiopatologia do MM, permitindo que novas drogas sejam desenvolvidas e novas intervenções utilizadas e que até mesmo a cura dessa neoplasia seja alcançada. Alguns exemplos de pesquisas mais atuais são o uso de trióxido arsênico, um indutor de apoptose nas células tumorais resistentes; inibidores da farnesil transferase (IFT), enzima responsável pela transferência do grupo farnesil do difosfato de farnesil para as proteínas Ras, que agem como sinalizadores oncogênicos da membrana para o núcleo celular; e imunoterapia com vacinas antimieloma (SUCRO,2009).

5. Conclusão

Por ser responsável por 1% de todas as mortes por câncer e capaz de levar ao comprometimento de órgãos vitais, o mieloma múltiplo deve ser diagnosticado e tratado o mais rapidamente possível. Essa circunstância determina a taxa de sobrevida dos pacientes, que pode variar de alguns meses a vários anos. O tratamento mais eficaz é o transplante autogênico, cujas células do próprio paciente são usadas. O transplante heterogênico apresenta algumas limitações, por isso não é utilizado rotineiramente. A quimioterapia isolada só é realizada em pacientes não candidatos a transplantes. Medidas suportivas podem ser adotadas, demonstrando melhora significativa da qualidade de vida do paciente.

6. Referências bibliográficas

Roberta O. Paula e Silva; Rev. Bras. Hematol. Hemoter. vol.31 no.2. São Paulo mar./abr. 2009 Epub 10-Abr-2009 **Mieloma múltiplo: características clínicas e laboratoriais ao diagnóstico e estudo prognóstico**

Vania T. M. Hungria Rev. Bras. Hematol. Hemoter. vol.29 no.1 São José do Rio Preto Jan./Mar. 2007 **Doença óssea em Mieloma Múltiplo**

Gisele W. B. Colleoni Rev. Bras. Hematol. Hemoter. vol.29 no.1 São José do Rio Preto Jan./Mar. 2007 **Tratamento de primeira linha no Mieloma Múltiplo**

Lívia Von Sucro1, Rev Med Minas Gerais 2009; 19(1): 58-62 **Mieloma múltiplo: diagnóstico e tratamento**