

Repercussões clínicas e laboratoriais em paciente com Mieloma Múltiplo: Relato de Caso.

Luís Eduardo Santos Barros.

Laboratório / Gestão de Contrato do Hospital Santa Lúcia – Brasília – DF.

O presente artigo foi elaborado como trabalho de conclusão de curso para obtenção do título de Especialista em Hematologia e Banco de Sangue pela Academia de Ciência e Tecnologia de São José do Rio Preto, São Paulo. 2015.

Resumo

O Mieloma Múltiplo (MM) é uma doença linfoproliferativa, caracterizada pela expansão clonal de plasmócitos do centro pós germinativo. Corresponde a aproximadamente 14% de todas as neoplasias hematológicas diagnosticadas atualmente em todo o mundo, possui discreta predominância em indivíduos do sexo masculino, com uma média de idade ao diagnóstico de 62 anos. O aumento do número de casos diagnosticados nos últimos anos pode estar relacionado ao melhor conhecimento da história natural da doença, à elevação da expectativa de vida e ao aprimoramento dos métodos diagnósticos. O diagnóstico do MM é realizado após a identificação da proteína monoclonal no soro ou urina do paciente, contudo a contagem de plasmócitos deverá ser superior a 10% da MO e o paciente ainda deverá apresentar outras complicações em outros sistemas como dor óssea ou insuficiência renal.

Palavras chave: Plasmócitos, Imunoglobulinas, Pico Monoclonal.

Resumen

El mieloma múltiple (MM) es una enfermedad linfoproliferativa caracterizada por la expansión clonal de células plasmáticas del centro pos-germinal. Esto corresponde a aproximadamente 14% de todas las neoplasias malignas hematológicas actualmente diagnosticados en todo el mundo, tiene un ligero predominio en varones con una edad media al diagnóstico de 62 años. El aumento en el número de casos diagnosticados en los últimos años puede estar relacionado con una mejor comprensión de la historia natural de la enfermedad, el aumento de la esperanza de vida y la mejora de los métodos de diagnóstico. El diagnóstico de MM se realiza después de la identificación de la proteína monoclonal en el suero o la orina del paciente, sin embargo, el recuento de células de plasma debe ser mayor que 10% de la MO y el paciente debe también tener otras complicaciones en otros sistemas tales como dolor de huesos o insuficiencia renal.

Palabras clave: Células Plasmáticas, Inmunoglobulinas, Pico monoclonal.

Introdução:

O Mieloma Múltiplo (MM) é uma doença linfoproliferativa, caracterizada pela expansão clonal de plasmócitos (Imagen 1) do centro pós germinativo. Estas células, após sofrerem transformação, iniciam a produção de proteínas monoclonais, denominada proteína M.

O MM corresponde a aproximadamente 1% de todos os tipos de câncer e a 14% de todas as neoplasias hematológicas diagnosticadas atualmente em todo o mundo, possui discreta predominância em indivíduos do sexo

masculino, com uma média de idade ao diagnóstico de 62 anos, levando parte dos pacientes a apresentarem uma sobrevida média de 14 meses após o diagnóstico. O aumento do número de casos diagnosticados nos últimos anos pode estar relacionado ao melhor conhecimento da história natural da doença, à elevação da expectativa de vida da população e ao aprimoramento dos métodos diagnósticos. Sua etiologia ainda não está bem esclarecida, mas acredita-se que a exposição à radiações ionizantes, pesticidas e benzeno poderão, de alguma forma, contribuir para o seu desenvolvimento.

Algumas alterações genéticas podem estar relacionadas à fisiopatologia da doença ou a sua evolução como o acúmulo de hipermutações somáticas, translocações cromossômicas, alterações em moléculas de adesão, mutação na p53 e RAS, além de evasão da apoptose pelas células transformadas. Embora seja uma patologia que atualmente permanece incurável, o seu tratamento está bem estabelecido e tem se mostrado eficaz no controle da doença.

Ao diagnóstico, alguns pacientes poderão apresentar sintomatologia clínica referentes à fisiopatologia da doença, como fraqueza, perda de peso e febre. Além de ser capaz de provocar um processo inflamatório sistêmico, o paciente portador de MM tem maior risco de contrair infecções, que em sua maioria, são causadas por microrganismos gram-negativos.

Embora as células neoplásicas sejam capazes de produzir grande quantidade de anticorpos, estes não se mostram eficazes contra seus抗ígenos externos e juntamente com a imunidade celular alterada acompanhada de neutropenia, levará a maior causa de óbitos por infecções por microrganismos como *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*.

Todavia grande parte dos indivíduos desenvolvem disfunções renais, metabólicas, medulares e lesões ósseas. Sabe-se que a insuficiência renal provocada pelo mieloma é decorrente da deposição de proteínas monoclonais em diversas partes do néfron, lesionando-o. A diferença estrutural encontrada nas cadeias leves do anticorpos produzidos, poderão lesionar tanto os túbulos coletores, quanto a membrana glomerular. A excreção elevada de cadeias leves ocasiona obstrução tubular, levando a uma atrofia tubular, inflamação com fibrose intersticial e formação de

cilindros eosinofílicos. Geralmente a lesão renal é agravada por alguns fatores referentes à doença, como a utilização de medicamentos nefrotóxicos, desidratação e a hipercalcemia.

Por outro lado, as dores ósseas relatadas pelos pacientes são provocadas por lesões osteolíticas, que se dará pela inibição da diferenciação de osteoblastos e ao estímulo persistente de osteoclastos provocados por diversas citocinas liberadas por células do microambiente medular, dentre as quais estão: IL-1, IL-6 (Importante fator relacionado à proliferação de plasmócitos e freqüentemente encontra-se elevado nos casos de mieloma múltiplo), TNF, Proteínas pró-inflamatórias produzidas por macrófagos, dentre outras. Outro quadro clínico comum apresentado por estes paciente é a Síndrome da Hiperviscosidade Sanguínea, que geralmente tem apresentação com púrpura, hemorragias, perda da visão, neuropatia periférica, sintomas neurológicos, insuficiência cardíaca, além do aumento da probabilidade do desenvolvimento de Trombose Venosa Profunda (TEV).

Embora as células neoplásicas estejam alojadas inicialmente na Medula Óssea (MO), estas poderão ganhar a circulação periférica, sendo possível assim a sua visualização do hemograma. Pela infiltração medular de tais células, o paciente poderá apresentar plaquetopenia, anemia, anormalidades funcionais das plaquetas, coagulopatias em decorrência da inibição da polimerização da fibrina e outras desordens hematológicas.

De maneira geral, a maioria dos casos de MM, as células neoplásicas são produtoras de IgG monoclonal (aprox. 60%), em segundo lugar estão os MM's produtores de IgA (aprox. 20%) e em

seguida, sendo a minoria, os produtores de IgD e IgE. Menos de 1% dos casos de MM são produtores de IgM, pois existe outra neoplasia hematológica, a qual é caracterizada pelo pico monoclonal de IgM, a Macroglobulinemia de Waldenstrom (MW) ou Linfoma Linfoplasmocítico, no entanto estas duas entidades clínicas compartilham algumas características clínicas e patológicas, contudo o seu comportamento biológico é mais próximo do MM clássico em relação à MW, por esta razão alguns pesquisadores acreditam que o MM IgM é uma entidade clínica intermediária entre o mieloma clássico e a MW, precedida por uma Gamopatia Monoclonal de Significado Indeterminado (MGVS), também chamado de mieloma assintomático, além do mais, a doença apresenta boa resposta terapêutica ao tratamento utilizados nos outros casos de mieloma, porém se mostra resistente à terapêutica utilizada na macroglobulinemia. Existem algumas outras formas raras de apresentação do MM como MM de evolução lenta, mieloma osteoesclerótico, mieloma não secretor e mieloma secretor de cadeias leves.

O diagnóstico do MM é realizado após a identificação da proteína monoclonal no soro ou urina do paciente, contudo, após a realização do mielograma, a contagem de plasmócitos deverá ser superior a 10% na MO e o paciente ainda deverá apresentar outras complicações em outros sistemas como dor óssea ou insuficiência renal. Após o diagnóstico, o estadiamento da doença é determinado pelo Sistema Internacional de Estadiamento (ISS), conforme quadro abaixo.

Quadro 1. Sistema Internacional de Estadiamento (ISS)

Estágio I	$\beta2$ microglobulina sérica <3,5mg/dL Albumina sérica > 3,5g/dL
Estágio II	Nem I nem III*
Estágio III	$\beta2$ microglobulina sérica > 5,5mg/dL

*Existem 2 categorias no estágio II:

- $\beta2$ microglobulina sérica <3,5mg/dL, mas albumina sérica < 3,5g/dL
- $\beta2$ microglobulina sérica >3,5mg/dL, mas albumina sérica >3,5g/dL

FONTE: Mieloma Múltiplo: características clínicas e laboratoriais ao diagnóstico e estudo prognóstico. Rev. Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, 2009.

O imunofenótipo apresentado pelo plasmócito maligno é o CD19⁻ e CD56⁺ em aproximadamente 80% dos casos. Outras alterações laboratoriais poderão ser observadas com o avanço da doença como hipercalcemia, em decorrência da destruição óssea, elevação dos marcadores renais, variações no coagulograma e no perfil hidroeletrolítico do paciente. Outra alteração persistente em alguns pacientes com doença avançada é o fenômeno de rouleaux (Imagem 1). O “empilhamento” das hemácias se da em decorrência da anulação do potencial zeta, responsável por repelir as hemácias em decorrência de sua carga elétrica negativa.

O tratamento estabelecido para a doença pode ser classificado em específico ou tratamento de suporte. O tratamento específico é utilizado em pacientes com idade inferior a 70 anos, enquanto o tratamento de suporte é aplicado a pacientes mais velhos, este inclui a utilização apenas de agentes alquilantes em combinação com prednisona. Porém, mesmo após o tratamento e remissão da doença, os pacientes em geral apresentam alto índice de recidivas, o que proporcionará novas repercussões e fatalmente o óbito.

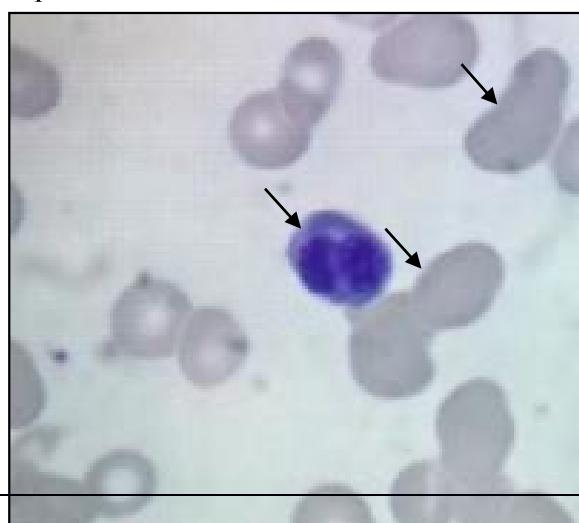


Imagen 1. Plasmócito com núcleo bilobular e hemácias em rouleaux. FONTE: Do próprio autor.

Kerato de Caso:

Paciente do sexo feminino, 61 anos, branca, natural de Mossoró (RN), foi admitida no dia 28 de novembro de 2014 na UTI de um hospital particular em Brasília (DF) para investigação de dor torácica. No momento da internação da paciente, assim como durante todo o seu período de internação, após a dosagem de Troponina T, CK-MB e Mioglobina, não foram encontradas alterações nos marcadores solicitados.

Nas primeiras semanas em que a paciente estava internada foram solicitadas diversas sorologias para HVC, HBV, HIV, HTLV-I, EBV, Sífilis e CMV, as quais se revelaram todas negativas.

Na semana seguinte após a sua internação, durante a realização dos exames de rotina da determinada paciente, aproximadamente 6% de células com características plasmocitoides (Imagen 2) começaram a ser observadas no hemograma da paciente. Imediatamente, o laboratorista responsável pelo plantão entrou em contato com os profissionais da UTI para obter maiores informações sobre o diagnóstico da paciente, porém ainda não havia suspeita de nenhuma neoplasia hematológica.

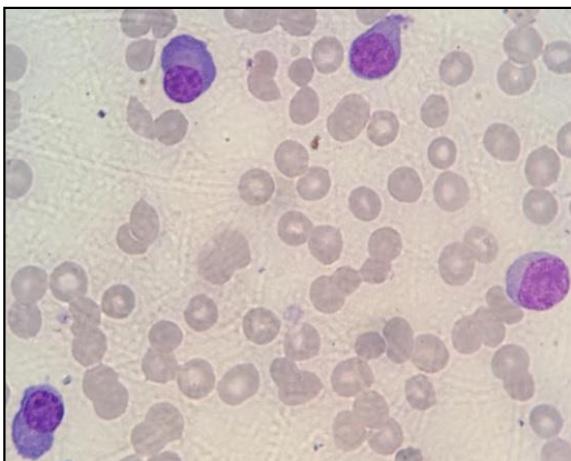
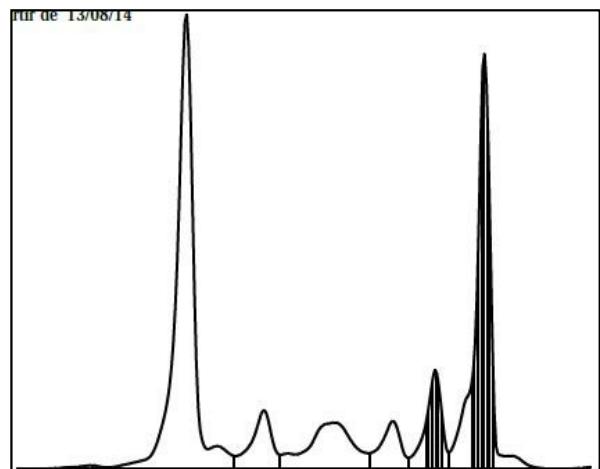


Imagen 2. Células plasmocitoides encontradas no esfregaço sanguíneo da paciente. FONTE: Do próprio autor.

Em dezembro de 2014, um mês após a sua internação, a paciente foi encaminhada para o serviço de nefrologia do mesmo hospital em decorrência da insuficiência renal persistente a qual estava apresentando, porém sua causa inicialmente também não foi estabelecida. Com as observações descritas nos laudos das determinadas células com características plasmocitoides encontradas no hemograma, a paciente foi encaminhada para o serviço de hematologia do hospital e então se deu inicio a uma investigação mais minuciosa.

Foram solicitados alguns exames tais como eletroforese de proteínas, a qual revelou duas bandas de proteínas monoclonais M1 e M2 (Imagen 3), dosagem de β -2-microglobulina com o seguinte resultado 19,8 mcg/mL (VR: inferior a 2,7 mcg/mL) e Imunofixação no sangue e na Urina de 24h, os quais demonstraram a presença de proteína monoclonal na amostra (Imagen 4). Outros exames solicitados como dosagem de haptoglobina, PAI, CD e pesquisa de autoanticorpos não apresentaram alterações. Após a realização do mielograma, com uma contagem de 23% de plasmócitos, juntamente com os outros dados clínicos e laboratoriais foi então estabelecido o diagnóstico de Mieloma Múltiplo.



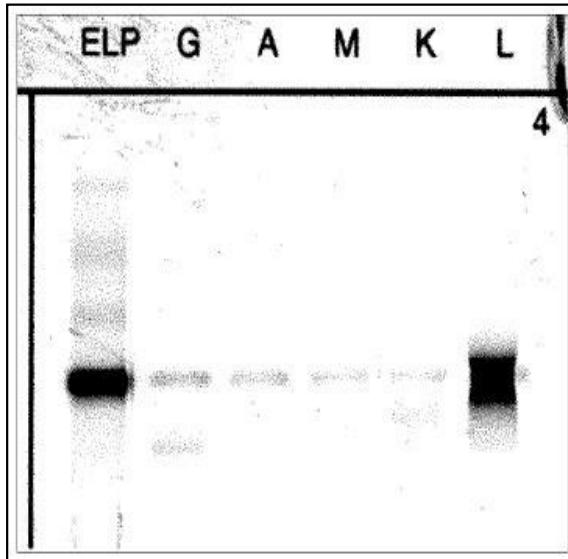


Imagen 4. Imunofixação realizada na urina de 24h da paciente, demonstrando padrão monoclonal IgG/Lambda.

Após o diagnóstico a paciente permaneceu por mais 21 dias internada, período no qual foi iniciado o tratamento e no dia 05/01/2015 recebeu alta médica. Alguns exames realizados durante a internação da paciente estão discriminados nas tabelas 1 e 2 em anexo.

No dia 26/07/2015 a paciente foi levada ao pronto socorro do mesmo hospital depois de sentir-se mal. Após a realização de vários exames e uma avaliação clínica da paciente, foi detectada recidiva da doença. Na semana seguinte a paciente foi internada para reiniciar o tratamento, mas em decorrência de intercorrências relacionadas à doença, a paciente evoluiu para óbito com 15 dias após sua internação.

Anexo I

Tabela 1. Hemogramas

	28/11/2014	04/12/2014	07/12/2014	09/12/2014	20/12/2014	25/12/2014	31/12/2014	03/01/2015
Hemácias (Hm)	2.02	2.56	2.09	3.18	2.30	2.89	2.80	2.71
Hemoglobina (Hb)	6.0	7.4	6.1	8.8	6.8	8.2	9.1	7.8
Hematócrito (Ht)	18.1	21.9	19.1	27.3	20.1	25.2	27.1	23.5
VCM	89.0	86.0	86.0	86.0	86.0	87.0	85.0	87.0
HCM	29.5	28.7	29.2	27.6	29.3	28.2	28.0	28.8
CHCM	33.0	33.6	33.9	32.2	33.8	32.4	31.8	33.1
RDW	11.4	13.0	11.7	13.7	11.8	12.3	14.0	13.2
Leucócitos	7600	6600	5000	6300	3800	2800	3500	1600
Plaquetas	126.000	98.000	85.000	103.000	119.000	116.000	206.000	194.000

Valores de Referência: Hm: 3,95-5,05 mm³ / Hb: 11,3-14,2d/dL / Ht: 33,0-43,8% / VCM: 80-100 fL / HCM: 26,0-32,0 pg / CHCM: 32-35,5 % / Leucócitos: 4.000-11.900 / Plaquetas: 130.000-400.000.

Tabela 2. Testes Bioquímicos

	28/11/2014	04/12/2014	07/12/2014	09/12/2014	20/12/2014	25/12/2014	31/12/2014	03/01/2015
Ureia	102	89	99	121	54	65	71	58
Creatinina	4.4	4.8	5.5	5.2	3.7	4.0	4.4	3.5
Sódio (Na)	133	137	132	135	139	137	142	-
Potássio (K)	4.6	5.2	3.9	4.4	4.2	3.7	4.4	-
Magnésio (Mg)	-	2.3	-	-	-	2.0	2.1	-
Cálcio Iônico	-	1.78	1.97	1.76	1.45	-	1.03	-

Valores de Referência: Ureia: 16,6 - 48,5mg/dL / Creatinina: 0,5-0,9mg/dL / Na: 136 - 145mEq/L / K: 3,5-5,1mEq/L / Mg: 1,6 - 2,6mg/dL / Cal.i: 1,11 - 1,34mmol/l.

Bibliografia

1. Heras, M. et al **Mieloma múltiple, hipercalcemia severa, insuficiencia renal aguda y fallo multiorgánico por calcinosis.** Nefrologia, nº 31 (2), 2011.
2. A, Ríos et al **Investigación yeyunal por mieloma múltiple IgG.** Rev. Esp. Enferm. Dig, Vol. 97, nº11 pp839-849, 2005.
3. Iznaga, R. S. **Mieloma múltiple con plasmocitoma extramedular cutâneo abscedado.** Rev. Cubana de Medicina. Vol. 54 nº 1 p. 97-103, 2015.
4. Dias, A. G. et al **Caracterização dos sinais e sintomas clínicos do mieloma múltiplo e os atuais métodos de diagnóstico laboratorial.** Rev. UNINGÁ Review. Vol. 21, nº 1 p. 11-16, 2015.
5. Falcão, R. P., Dalmazzo, L. F. F. **O valor da imunofenotipagem para o diagnóstico do Mieloma Múltiplo e na avaliação da doença residual mínima.** Rev. Bras. Hematologia e Hemoterapia. Vol. 29, nº 1, p. 3-9, 2007.
6. Maiolino, A., Magalhães, R. J. P. **O transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas no tratamento do Mieloma Múltiplo.** Rev. Bras. Hematologia e Hemoterapia. Vol. 29, nº 1, p.36-41, 2007.
7. Guilhermo Conte L. et al **Mieloma múltiple em Chile. Características clínicas y sobrevida.** Rev. Méd. Chile. Vol. 135, p. 1111-1117, 2007.
8. Hungria, V. T. M. **Doença óssea em Mieloma Múltiplo.** Rev. Bras. Hematologia e Hemoterapia. Vol. 29, nº 1, p. 60-66, 2007.
9. Sucro, L. V. **Mieloma múltiplo: diagnóstico e tratamento.** Rev. Med. Minas Gerais. Vol. 19, nº 1, p. 58-62, 2009.
10. Maiolino, A., Magalhães, R. J. P. **Mieloma Múltiplo e insuficiência renal.** Rev. Bras. Hematologia e Hemoterapia. Vol. 20, nº 1, p. 86-91, 2007.
11. Silva, R. O. P. et al **Mieloma Múltiplo: características clínicas e laboratoriais ao diagnóstico e estudo prognóstico.** Rev. Bras. Hematologia e Hemoterapia. Vol. 31, nº 2, p.63-68, 2009.
12. D'Amico, E. A., Villaça, P. R. **Mieloma Múltiplo e distúrbios da hemostasia.** Rev. Bras. Hematologia e Hemoterapia. Vol. 29, nº 1, p. 92-97, 2007.
13. Santos, B. et al **Mieloma múltiplo IgM – a propósito de um caso clínico.** Rev. Soc. Portuguesa de Medicina Interna. Vol. 13, nº 2, p. 83-89, 2006.
14. Zerbini, M. C. N. Z. et al **Classificação dos tumores hematopoéticos e linfoides de acordo com a OMS: padronização da nomenclatura em língua portuguesa, 4^a edição.** J. Bras. Patol. Med. Lab. Vol. 47, nº 6, p. 643-648, 2001.
15. Hamerschalk, N. **Manual de Hematologia: Programa Integrado de Hematologia e Transplante de Medula Óssea.** Barueri, SP: Manole, 2010.
16. Del Giglio, A., Kaliks, R. **Principios de Hematologia Clínica.** Barueri, SP: Manole, 2007.

17. Melo, M., Silveira, C. **Leucemias e Linfomas: Atlas do Sangue Periférico.** 2^a edição. Rio de Janeiro: Rubio, 2013.
 18. Zago, M. A., Falcão, R. P., Pasquini, R. **Tratado de Hematologia.** São Paulo: Atheneu, 2013.
-

Luis Eduardo Santos Barros
luiseduardo_sb@hotmail.com
(061) 9285-1609

