

ASPECTOS DO MIELOMA MÚLTIPLO E OCORRÊNCIA DE INSUFICIÊNCIA RENAL

Evelin Nodari Bogarin
Flávio Augusto Naoum

RESUMO

Mieloma consiste em uma doença neoplásica, com a característica de secretar cadeias de imunoglobulinas completas ou incompletas de forma descontrolada. Quando há formação de inúmeros grupos de células secretoras, pode-se denominar essa doença como mieloma múltiplo. Trata-se de uma patologia comum em indivíduos de idade avançada e manifesta-se tardiamente em forma de doença sistêmica que envolve principalmente a produção de células hematológicas. Esta patologia compromete também de forma importante a função renal e o metabolismo do cálcio e tecido ósseo, influenciando negativamente diversos aspectos da vida do indivíduo.

Palavras-chave: Mieloma, cadeias leves, insuficiência renal.

1.0 INTRODUÇÃO

As células produtoras de imunoglobulinas são os linfócitos B e os plasmócitos. As imunoglobulinas são formadas por duas cadeias, leve e pesada. As cadeias pesadas são diversas de acordo com o tipo da imunoglobulina (IgA – cadeia alfa; IgG – gama; IgM – mu; IgD – delta; IgE – épsilon). Já as cadeias leves apresentam-se em dois tipos possíveis: lambda (λ) e kappa (κ). Imunoglobulinas normais podem ser formadas por variadas cadeias pesadas (alfa, gama, mu, delta e épsilon) e ambas as cadeias leves lambda e kappa, sendo desta forma denominadas policlonais, com origem em linfócitos de clones diferentes ou policlonais. Quando essas proteínas são geradas por células monoclonais, neoplásicas e proliferantes, possuem o mesmo tipo de cadeias leves e pesadas, sendo então, denominadas monoclonais (LORENZI, T. F. 2006, p. 452).

O mieloma múltiplo tem início com a transformação de uma célula da medula óssea, o plasmócito, onde este adquire forma neoplásica; ocorre então, a formação de um tumor, em forma de nódulos ou difusamente em toda a medula óssea; podendo também proliferar em outros órgãos, como fígado, baço e linfonodos, porém estes

normalmente não se encontram aumentados. Este tumor passa a secretar imunoglobulinas monoclonais, leva à diminuição da produção normal de anticorpos, reduz a síntese celular na medula, ocasiona lesão óssea e insuficiência renal. Esta patologia está frequentemente associada à faixa etária dos 65 anos (SILVA, P. H. *et al*, 2009, p. 295; RAPAPORT, S. I., p. 286).

É uma doença semelhante à leucemia, porém as células doentes concentram-se na medula óssea, vindo a aparecer no sangue em raras situações (Manual Revisão Concisa da Doença e Opções de Tratamento 2009, p. 1).

O mieloma representa mais de 1% de todas as neoplasias e 13% das neoplasias hematológicas (LICHTMAN, M. A. *et al* 2005, p. 416). Quando um número aumentado de plasmócitos sai da medula óssea e se apresenta no sangue periférico, diz-se que o paciente é portador de leucemia de plasmócitos (RAPAPORT, S. I., p. 286).

Mieloma múltiplo ou plasmocítico é uma doença neoplásica maligna de plasmócitos, comumente fatal, em que estes geralmente, produzem imunoglobulinas ou fragmentos de imunoglobulinas monoclonais – proteínas M. A interleucina 6 – IL-6 pode agir como fator estimulante de crescimento autócrino na doença. Já a expressão de IL-1 β , fator de necrose tumoral (TNF)- β , IL-6 e fator de crescimento de hepatócitos pode promover resistência por parte das células do mieloma ao tratamento, e colaborar para o desenvolvimento de lesões osteolíticas. (LICHTMAN *et al*, 2005 p. 416, 417).

O crescimento tumoral está associado à produção de interleucina 6 por células do estroma medular. Quando estas são ativadas pelos plasmócitos estimulam a neoangiogênese em consequência da superprodução de fator de crescimento de endotélio. Sua proliferação na medula ocasiona osteólise, aumento do cálcio e da β 2-microglobulina séricos (FAILACE, R. e cols., p. 378).

Em evolução usual da doença, o período que se passa entre o início da transformação de uma célula, até a formação de um tumor com amplitude suficiente para ocasionar a doença evidente em toda a medula, oscila entre 1 e 2 anos (RAPAPORT, S. I., 286).

1.1 A Proteína Monoclonal

A proteína monoclonal é uma imunoglobulina ou um fragmento desta. As células do mieloma possuem a característica de terem sofrido mutações nos genes responsáveis pela síntese de imunoglobulinas. Com base nisso, afirma-se que a sequência dos aminoácidos e a estrutura das proteínas do mieloma são anormais, ou seja, a estrutura

da molécula torna-se anormal. A produção de imunoglobulina está alterada (aumentada) e esta não tem função de anticorpo, ocasionando acúmulo. Estas moléculas podem aderir-se umas às outras e aos tecidos, como eritrócitos, parede de vasos, alterando a dinâmica da circulação e ocasionando hiperviscosidade (Manual Revisão Concisa da Doença e Opções de Tratamento 2009, p. 2).

As classes de proteínas M encontradas são: IgG em 60% dos casos, IgA em 20%, só cadeias leves em cerca de 20%, IgM, IgD, IgE ou mais de uma proteína M, em pequena porcentagem de casos. Em número muito pequeno de casos ainda, as células neoplásicas não secretam imunoglobulina em fração detectável (FAILACE, R. e cols., p. 287).

Quando ocorre a síntese das cadeias, a produção de cadeias leves é maior do que o necessário para sua ligação às cadeias pesadas e formação de uma molécula de imunoglobulina. As cadeias leves que sobram são chamadas de proteínas de Bence Jones. Estas proteínas são pequenas e passam livremente para a urina, sendo as grandes responsáveis pelo aumento de proteínas urinárias em 24 horas, ocasionando o pico monoclonal. Quando as proteínas de Bence Jones aderem-se umas às outras e também a outros tecidos, podem ocasionar demais complicações: amiloidose – trata-se de uma patologia em que ocorrem ligações cruzadas entre as cadeias leves e estas se depositam em tecidos adjacentes aos ossos, como nervos, rins, coração e outros; doença de deposição de cadeias leves – ocorre quando cadeias leves agregam-se de forma desordenada, porém mais especificamente nos vasos de pequeno calibre nos olhos e rins. As proteínas monoclonais podem gerar outras diversas alterações hemodinâmicas, como: ligação a fatores de coagulação, levando a maior tendência a sangramento ou flebites; ligação a hormônios, resultando em diversas disfunções metabólicas e endócrinas (Manual Revisão Concisa da Doença e Opções de Tratamento 2009, p. 2).

Normalmente a célula B produz em maior quantidade IgG, o que pode ser apresentado em um traçado eletroforético típico de soro como um pico de base larga. Porém quando há síntese de proteína monoclonal ou disproteína, a eletroforese revela um pico anormal de base estreita, onde está presente a proteína M ou M-componente (LORENZI, T. F., 2006, p. 452).

Plasmócitos doentes costumam produzir: molécula completa de imunoglobulina (maior frequência IgG); molécula de imunoglobulina completa associada a uma produção elevada de cadeias leves – essas com baixo peso molecular são eliminadas pela urina (Bence Jones); apenas cadeias de baixo peso molecular (somente Bence Jones). E conseqüentemente a produção de anticorpos por células plasmocitárias normais está

diminuída. A partir desses efeitos, pode-se encontrar os seguintes sinais: hipergamaglobulinemia – com pico estreito na eletroforese de proteínas, ou ainda hipogamaglobulinemia, como consequência da produção direcionada de cadeias leves, não sofrendo acúmulo no plasma, o traço eletroforético não apresenta pico, apenas supressão da produção de imunoglobulinas. Já a ocorrência de um pico de base alargada é um sinal que não deve ser associado ao mieloma. Este reflete o aumento de diversos clones de plasmócitos (RAPAPORT, S. I., p. 289).

Quando há produção de proteína-M em pequena quantidade, pode-se denominar o mieloma como não-secretor, ou doença oligosecretora (Manual Entendendo a Técnica de Detecção de Cadeias Leves Livres no Soro, 2008 p. 17).

1.2 A Doença

A manifestação da doença pode ocorrer na forma de tumor localizado ou plasmocitomas. Estes podem ser únicos ou múltiplos, e ainda estar restritos à medula óssea e ao osso, representando a forma medular da patologia, ou manifestar-se fora dos ossos ou em tecidos moles. Quando localizado em áreas diferentes da medula é chamado plasmocitoma extramedular (Manual Revisão Concisa da Doença e Opções de Tratamento 2009, p. 01).

Entre os principais dados clínicos, está a faixa etária de 50 a 70 anos, com queixa inicial de dor esquelética. Este dado não remete diretamente ao diagnóstico, uma vez que nesta faixa de idade é comum o aparecimento da osteoporose senil. Porém, devido à grande fragilidade óssea adquirida pelos pacientes portadores de mieloma múltiplo, podem ocorrer fraturas importantes mesmo em decorrência de pequeno trauma. Raros pacientes não apresentam dores ósseas, significando desafio no diagnóstico diferencial de anemia, uremia e hipercalcemia. Determinados pacientes, também muito raramente, podem buscar ajuda médica quando apresentam subitamente perda de movimento dos membros inferiores de forma repentina, secundária à compressão da medula espinhal por tecido mielomatoso extradural. (RAPAPORT, S. I., p. 287).

As proteínas de Bence Jones, quando se aderem umas às outras e a outros tecidos ocasionam doenças por deposição destas. Pode ocorrer depósito de proteína amiloide na boca, língua e tecidos moles das extremidades. A formação amiloide nas articulações pode ocasionar dor e edema das mãos. Pode ocorrer depósito amiloide também em nervos e tecido cardíaco. Pode haver ainda, deposição de cadeias leves em

vasos sanguíneos de pequeno calibre, como nos olhos e rins (RAPAPORT, S. I., p. 287; Manual Revisão Concisa da Doença e Opções de Tratamento 2009, p. 06).

Quando transformadas, as células do mieloma liberam determinadas substâncias que caracterizam sua patogênese como: apresentação de uma imunoglobulina monoclonal, a qual pode representar a amplitude da massa tumoral de acordo com sua concentração; secreção de cadeias leves livres que podem ser parcialmente digeridas e depositadas em tecidos, ocasionando lesão tecidual; cadeias leves excretadas pela urina como proteína de Bence Jones e que possuem potencial para induzir insuficiência renal; substância que estimula os osteoclastos - (FAO) e que leva à destruição óssea, que origina diversas manifestações patológicas da doença (RAPAPORT, S. I., 1990, p. 286).

Outro fator de extrema importância é que de acordo com a evolução da doença, ocorre prejuízo da hematopoiese, originando anemia, neutropenia e plaquetopenia, que se agravam com o seguimento da doença. A pancitopenia apresenta-se tanto como um reflexo da ocupação da medula óssea por células do mieloma, como resultado da toxicidade cumulativa da quimioterapia; ocorre redução na produção de anticorpos humorais, gerando maior risco de infecções importantes (RAPAPORT, S. I., 1990, p. 286). O TNF- α apresenta-se como importante inibidor da eritropoiese, porém a IL-6 pode participar na redução de neutrófilos e plaquetas. Também na dinâmica da doença pode ocorrer elevação de basófilos, eosinófilos e monócitos (Manual Revisão Concisa da Doença e Opções de Tratamento 2009, p. 11).

Podem ainda ocorrer lesões em tecidos e órgãos por causa da expansão de tecido tumoral, como compressão da medula espinhal pelo mieloma na região vertebral (RAPAPORT, S. I., 1990, p. 286).

As lesões ósseas são rastreadas através de exames radiográficos, surgindo primariamente em ossos que possuem medula, como costelas, esterno, espinha, crânio, pelve, clavículas, e extremidades de ossos longos (RAPAPORT, S. I., 1990, p. 287). As lesões ósseas são ocasionadas devido à hiperfunção dos osteoclastos, estes estão estimulados pelo aumento da interleucina-6, interleucina-1, fator de necrose tumoral, fatores estimulantes de colônias, proteína inflamatória dos macrófagos e fator de crescimento de hepatócitos. A consequência é o aumento da reabsorção óssea, gerando um microambiente favorável para a proliferação e sobrevivência das células do mieloma (ZAGO, M. A. *et al*, 2006, p. 679).

1.2.1 Quadro de sintomas que apontam para mieloma múltiplo.

Sinais	Sintomas
Cansaço persistente devido à anemia ou redução da função renal	Dor com movimentos e/ou a noite/ quando descansa/ Dor devido a enrijecimento ou inchaço de áreas ósseas
Dor súbita devido à fratura em ossos da coluna, quadril ou outro lugar	Inchaço Falta de ar
Infecções recorrentes sem explicação, como pneumonia, sinusite ou infecção urinária	Evidência de insuficiência renal

O que é Mieloma. Folder da campanha “Fale a alguém sobre Mieloma”, 2012, p. 01. *International Myeloma Foundation*.

A Doença Residual Mínima (DRM) representa o número de células doentes que persistem no organismo. Normalmente as células residuais são as mais resistentes, e não se pode considerar a cura quando ainda há grande número destas células. Estudos buscam inovar em equipamentos que podem mensurar estas células, e assim talvez, assegurar a cura quando se eliminarem todas estas células (Site mielomamultiplo.org, artigo “Projeto visa a “abertura da ponte” para curar o Mieloma Múltiplo a partir da remissão”, acesso em 01/10/2013).

1.2.2 Tabela de exames iniciais para diagnosticar o mieloma múltiplo.

Esta lista de exames deve ser realizada para todos pacientes	
<ul style="list-style-type: none">• Hemograma, creatinina, cálcio, ácido úrico, proteínas totais e frações• Beta 2 Microglobulina• Eletroforese e imunofixação de proteínas no soro e urina de 24h	<ul style="list-style-type: none">• Estudo radiológico de esqueleto (crânio, coluna vertebral, tórax, bacia, membros superiores e inferiores)• Aspirado e/ ou biópsia de medula óssea em crista ilíaca posterior

Abrale – Manual Mieloma Múltiplo, 2013 p. 9

1.2.3 Tabela de Diagnóstico Diferencial das Gamopatias Monoclonais – p. 12 e 13.

Nomenclatura	Definição
Gamopatia Monoclonal de Significado Indeterminado (GMSI)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Presença de proteína monoclonal IgG <3g/dl; IgA <2g/dl e Kappa ou Lambda urinária <1g/24h. 2. Plasmocitose medular < 10%. 3. Ausência de dano orgânico relacionado ao mieloma múltiplo.
Mieloma Assintomático	<ol style="list-style-type: none"> 1. Proteína monoclonal sérica ou urinária 2. Plasmócitos monoclonais presentes na medula óssea ou biopsiados de um tecido 3. Ausência de critérios para GMSI
Plasmocitoma Solitário Ósseo e Extramedular	Lesão única constituída de plasmócitos no osso ou extramedular. Pode secretar proteína M
Síndrome de POEMS (rara)	<p>Presença de polineuropatia (P), organomegalia (O), endocrinopatia (E), proteína monoclonal (M) e alterações de pele (S).</p> <p>Presença de lesões ósseas osteoescleróticas em 95% dos pacientes e infiltração da medula < 5%</p>
Leucemia de Células Plasmáticas	Presença de plasmócitos circulantes no sangue, contabilizando 20% do total da contagem de glóbulos brancos
Amiloidose Sistêmica Primária	Doença de depósito de fibrila. Em geral, pode afetar isoladamente, ou em associação, os seguintes órgãos: coração, rins, nervos periféricos e fígado
Macroglobulinemia de Waldenström (MW)	Doença linfoplasmocitária da medula óssea e secreção de proteína IgM. Não apresenta lesões líticas. Pode apresentar aumento de fígado, baço e linfonodos

Abrale – Manual Mieloma Múltiplo, 2013 p. 10

1.3 A lesão renal

A insuficiência renal está presente em 20% a 35% dos pacientes com mieloma múltiplo ao diagnóstico. A presença de IR quando detectada ao diagnóstico está geralmente relacionada á carga tumoral, sendo que a maioria desses pacientes está em estágio avançado de doença (MAIOLINO, A. *et al*, 2007 – p. 86). Pode ocorrer nefrite

intersticial decorrente da deposição de cadeias, geralmente κ nos rins (LICHTMAN, M. A. *et al* 2005, p. 417).

O rim do mieloma apresenta-se com obstrução dos túbulos distais, proximais e coletores, o que é ocasionado por deposição de proteína monoclonal, albumina, células epiteliais gigantes e mucoproteína de Tamm-Horsfall. Ocorre então, dilatação e atrofia dos túbulos renais, resultando em distorção e perda de função de néfrons, esta pode estar associada à nefrocalcinose e fibrose intersticial. Mesmo em presença de insuficiência renal grave, a pressão arterial é geralmente normal (ZAGO, M. A. 2006, p. 679).

A excreção de proteína de Bence Jones isoladamente pode ocorrer, mesmo sem lesão renal associada, sendo esta mais efetivamente identificada na pesquisa com eletroforese de concentrado de urina. Já a excreção de proteínas séricas, inicialmente albumina e imunoglobulina completa, ocorre secundariamente à lesão renal. Também pode estar presente com frequência a proteína de Bence Jones. A excreção de proteína de Bence Jones (ou de cadeias leves) é a causa principal de insuficiência renal nesta doença. Esse efeito pode estar associado a dois fatores: ocorrência de toxicidade direta sobre as células dos túbulos, ocasionando reabsorção e catabolismo das cadeias leves; concentração elevada de cadeias leves nos túbulos renais tendo como consequência a obstrução deste. A ocorrência de desidratação agrava o quadro. As cadeias leves tipo kappa são menos nefrotóxicas do que as do tipo lambda (RAPAPORT, S. I., p. 290-291).

A excreção de cadeias leves gera diferentes graus de toxicidade renal, de acordo com a estrutura destas. A deposição das cadeias leves pode ocorrer nos túbulos renais e membrana basal do glomérulo. O dano que ocorre mais comumente é o dano tubular, que causa obstrução local e insuficiência renal progressiva. Os demais aspectos da patogênese do mieloma colaboram para o avanço da doença, como hipercalcemia, desidratação e medicação nefrotóxica. A lesão tubular evolui para uma nefropatia obstrutiva caracterizada por “rim do mieloma”, que apresenta três singularidades: atrofia tubular renal proximal, formação de cilindros eosinofílicos no tubo distal e inflamação com fibrose intersticial. Um importante achado histopatológico é a presença de cilindros eosinofílicos de cadeias leves no interior da luz dos túbulos renais envolvidos por células gigantes e multinucleadas caracterizando reação tipo “corpo estranho” (MAIOLINO, A. *et al*, 2007 – p. 86-87).

A utilização de medicamentos antiinflamatórios não hormonais por parte de pacientes com mieloma múltiplo apresenta importante influência no aparecimento de oligúria seguida de insuficiência renal (ZAGO, M. A. *et al*, 2006, p. 678).

A presença de hipercalcemia e hipercalcúria ocasionam poliúria, desidratação e azotemia pré-renal (LICHTMAN, M. A. *et al* 2005, 417). Esta também pode levar a uma insuficiência renal secundária à lesão tubular e nefrocalcinose. Porém quando o tratamento para a hipercalcemia é firmado, pode haver remissão da insuficiência renal por esta etiologia (RAPAPORT, S. I., p. 291).

A ocorrência de depósito de cadeias leves nos glomérulos, de origem amiloide ou não, ocasiona manifestação de síndrome nefrótica em pacientes mielomatosos. O depósito quando do tipo amiloide, é composto de estruturas fibrilares, compostas por cadeias leves. A localização mais comumente encontrada é na membrana basal e mesângio. Por outro lado, a doença de depósito de imunoglobulina monoclonal se apresenta como depósito não-fibrilar, composto de cadeias leves, com possível ocorrência de fragmentos de cadeia pesada, esta manifesta-se clinicamente de forma mais frequente com síndrome nefrótica e com rápida evolução para insuficiência renal. A histologia revela glomeruloesclerose nodular (MAIOLINO, A. *et al*, 2007, p. 87-88).

Os danos ocasionados pelas proteínas do mieloma na forma amiloide ou após dano tubular podem resultar nos efeitos metabólicos da Síndrome de Fanconi adquirida. Esta corresponde à falha na reabsorção de glicose, aminoácidos e fosfatos urinários, de forma seletiva, o que pode causar doença óssea metabólica. A apresentação de níveis elevados de ácido úrico e/ou cálcio, infecções e medicamentos com efeito tóxico como antibióticos nefrotóxicos, antiinflamatórios não esteroidais ou contrastes em exames diagnósticos podem agravar a lesão renal. É de grande importância a ingestão contínua de líquidos por parte dos pacientes com mieloma. (Manual Revisão Concisa da Doença e Opções de Tratamento 2009, p. 8).

A reversibilidade de insuficiência renal em pacientes com mieloma oscila entre 20% e 60%. Em levantamento baseado nos níveis de creatinina, cerca de 50% dos pacientes com creatinina menor que 4 mg/dL ao diagnóstico evoluíram para recuperação da função renal. Porém os pacientes que apresentaram valores de creatinina maiores que 4 mg/dL, têm expectativa de recuperação inferior a 10%. Em estudo com 94 pacientes, foram identificados os seguintes indicativos para reversibilidade de insuficiência renal: proteinúria inferior a 1 g/24horas, níveis de cálcio maiores que 11,5 mg/dL e creatinina inferior a 4 mg/dL. "Em geral, pacientes com IR atribuída a hipercalcemia e desidratação têm maior chance de restabelecimento da função renal do que os pacientes que apresentam formação de cilindros densos com lesão tubular extensa". Quando se trata de pacientes em uso de diálise, "a reversibilidade do quadro é inferior a 10%, sendo que raramente ocorre recuperação da função renal após quatro

meses de uso de hemodiálise.” (MAIOLINO, A. *et al*, 2007 – p. 88). Ocorre também a utilização da plasmaférese na tentativa de se melhorar a função renal, porém este método é controverso. Quando o paciente já apresenta insuficiência renal grave, necessitando de diálise, não há benefício na utilização da plasmaférese. Porém pacientes que não necessitam de diálise beneficiam-se da plasmaférese (ZAGO, M. A. 2009, p. 680).

1.4 Demais complicações

O paciente com mieloma pode apresentar episódios de dor por consequência de fraturas de vértebras ou lesões osteolíticas; crescimento tumoral próximo às raízes de nervos ou compressão da medula espinhal, e ainda, presença de depósitos amiloides em diferentes regiões. Cerca de 15% a 30 % dos pacientes com MM apresentam hipercalcemia. Os principais sintomas desta são: confusão mental, poliúria, polidipsia, constipação, náuseas e vômitos. A patogênese da insuficiência renal na hipercalcemia está relacionada à hipercalcúria, que causa aumento da diurese por osmose e depleção volêmica (LICHTMAN, M. A. *et al* 2005, p. 415).

Em grande porcentagem dos casos de mieloma, existe uma expansão pré-maligna de plasmócitos secretores que precede a doença, conhecida como gamopatia monoclonal de significação obscura (MGUS, designação em inglês), esta ocorrência atinge a população de cerca de 60 anos e evolui para mieloma múltiplo em frequência de 1-3% ao ano (FAILACE, R. e cols. 2009 p. 376).

Pacientes com mieloma são susceptíveis a infecções por bactérias encapsuladas, como pneumococos, porém podem ser acometidos por diversas infecções oportunistas (Manual Revisão Concisa da Doença e Opções de Tratamento 2009, p. 10). As infecções podem ser do tipo viral, bacteriana e parasítica, sendo ocasionadas pela imunidade celular e humoral deficientes (LICHTMAN, M. A. *et al* 2005, p. 417). A doença em si, associada a disfunções orgânicas e ao tratamento facilitam a ocorrência de infecções. Alguns pontos são críticos para a manifestação de infecção em pacientes com mieloma, como a idade avançada, presente sobrecarga de ferro, ocasionada por transfusões frequentes, ocorrência de hiperglicemia induzida pelo uso da dexametasona, insuficiência renal e doença óssea. A doença óssea “pode se manifestar por múltiplas fraturas osteonecrose da mandíbula e necrose avascular da cabeça do fêmur associada ao uso crônico de corticosteróides e predispõe os pacientes a osteomielite e discite” (OLIVEIRA A. L. *et al*, 2007, p. 77/78).

A nefropatia pode ser ocasionada por deposições de cadeias leves, principalmente κ , nos rins. A ocorrência de hipercalcúria e hipercalcemia causam poliúria, desidratação e azotemia pré-renal. A síndrome nefrótica pode ocorrer em consequência da amiloidose associada com proteinúria de cadeias leves, geralmente λ (LICHTMAN, M. A. *et al* 2005, p. 418).

As neuropatias podem ser geradas pela compressão de nervos da medula espinhal pelo tumor; por origem amiloide – deposição perineuronal ou perivascular, gerando polineuropatia ocasionada pela síndrome POEMS (polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, proteína M e alterações de pele), (LICHTMAN, M. A. *et al* 2005, p. 418).

Radiculopatia é a complicação neurológica mais comum nestes pacientes. É consequência da compressão de nervos ocasionada por colapso de vértebras destruídas. Cerca de 10% das ocorrências têm como causa compressão causada por uma massa extramedular. Dor intensa, fraqueza ou parestesias de membros inferiores, assim como alterações funcionais da bexiga ou intestino são encontrados, considerados emergência (ZAGO, M. A., *et al*, p. 680).

Pacientes com a síndrome de POEMS costumam apresentar idade próxima aos 50 anos, principalmente sexo masculino, neuropatia periférica e gamopatia monoclonal. As lesões osteoescleróticas e doença de Castleman (distúrbio linfoproliferativo raro, que costuma se manifestar como massas localizadas principalmente na região do mediastino) também estão presentes na maioria dos casos (PINTO NETO, J. V. p. 99). A causa desta doença é desconhecida, porém a produção aumentada destas citocinas: IL-1 β , IL-6, TNF- α e VEGF apresenta importante papel na patogênese da doença (PINTO NETO J. V., p. 98; OLIVEIRA C. V. C., *et al*, 2005 p.133).

A Amiloidose consiste em uma doença de deposição de fragmentos de cadeia leve, ocasionando deposição de material fibrilar amiloide. Esta deposição pode afetar vários órgãos. Existem três principais formas da doença – AL ou amiloidose de cadeias leves; AA, amiloidose das formas reativas, que é derivada de precursores protéicos séricos, e a forma hereditária. A forma AL abrange sintomas que afetam rins, coração, sistema gastrointestinal, neurológico, hematológico ou alterações hepáticas (GOLMIA, *et al*, p. 603, 604, 2010).

A doença extramedular pode ser consequência de uma leucemia plasmocítica, em determinados casos, com leucemia meníngea; infiltrado visceral em linfonodos, baço, rins, associado a morfologia plasmoblástica e elevação de desidrogenase láctica sérica (LICHTMAN, M. A. *et al* 2005, p. 418).

1.5 Achados Hematológicos

Comumente ocorre anemia por substituição da medula por plasmócitos e pela resposta insuficiente à eritropoietina, normocítica e normocrômica. A leucometria apresenta-se baixa, entre 4 a 5 mil leucócitos por microlitro. A contagem baixa de plaquetas geralmente decorre do tratamento medicamentoso, porque raramente trata-se de um achado inicial. A deficiência de coagulação pode estar associada à interferência da proteína M com a formação de fibrina, inibidores de fatores de coagulação adquiridos, como deficiência dos fatores VIII e X, causadas pela amiloidose AL. A ocorrência de rouleaux é um achado comum, porém quando este encontra-se associado a presença de um plasmócito configura forte suspeita em relação ao mieloma (RAPAPORT, S. I., p. 287).

Na medula óssea são vistos plasmócitos em número elevado, são comumente encontradas células com aparência maligna em grande quantidade, com variações de tamanho e formas (RAPAPORT, S. I., p. 287).

Diversos eventos moleculares são encontrados envolvidos na patogênese do mieloma. A translocação 14q32 aparentemente é universal. Quando realizado teste de imunofenotipagem são encontradas células com alta expressão de CD38 e CD138. Já CD56 é específico de plasmócitos mielomatosos (FAILACE, R. e cols., p. 378).

1.6 Perspectivas

Segundo o site Fundação Internacional do Mieloma, está em andamento a Iniciativa de Pesquisa Cisne Negro, que consiste em um grupo de pesquisadores que buscam direcionar o caminho da remissão de longo prazo para a cura. Este projeto é liderado por um consórcio multinacional de especialistas em mieloma. A doença é vista como curada após anos de remissão, quando não há mais surgimento de células doentes, porém o projeto busca demonstrar que através de uma melhor compreensão dos mecanismos moleculares da patologia, pode-se medir com precisão a Doença Residual Mínima e definir sua ausência como cura (Site International Myeloma Foundation, Out 2013).

2.0 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O mieloma representa uma importante doença neoplásica hematológica, de apresentação inespecífica e que ocasiona danos importantes e muitas vezes irreversíveis ao indivíduo. Possui ainda pouco conhecimento por parte dos profissionais da saúde; exige dedicação e exaustiva investigação por parte do clínico, porém quando é descoberta e recebe o devido cuidado, pode-se assegurar certa qualidade de vida ao paciente.

3.0 REFERÊNCIAS

ABRALE. Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia. Manual Informativo. Disponível em: [http://www.abrale.org.br/uploads/files/Mileoma%20multiplo%20Fase6\(2012\)-pd.pdf](http://www.abrale.org.br/uploads/files/Mileoma%20multiplo%20Fase6(2012)-pd.pdf). Acesso em 10 Jun 2013.

Artigo: “Projeto visa a “abertura da ponte” para curar o Mieloma Múltiplo a partir da remissão”. Disponível em: <http://www.mielomamultiplo.org/?p=530#comments>. Acesso em 13 Out 2013.

FAILACE, Renato e cols. 2009. **Hemograma. Manual de Interpretação**, 5 ed. Artmed.

GOLMIA, Ricardo P., *et al.*, 2010, Revista Brasileira de Reumatologia. **Amiloidose AL em um adulto jovem: remissão clínica e laboratorial com transplante autólogo de células tronco**, p. 603-608.

LICHTMAN, Marshall A.; BEUTLER, Ernest; KIPPS, Thomas J.; WILLIAMS, William J. 2005. **Hematologia de Williams**, 6^a ed. Artmed.

LORENZI, Terezinha Ferreira. 2006. **Manual de Hematologia. Propedêutica e Clínica**. 4 ed. Guanabara Koogan.

MAIOLINO, Angelo, MAGALHÃES, Roberto J. P. 2007, Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. **Mieloma múltiplo e insuficiência renal**, p, 86-91.

Mieloma Brasil. Manual: Folder da Campanha “Fale a Alguém sobre Mieloma” - O Que é Mieloma, 2012. International Myeloma Foundation Latin America. Disponível em: <http://www.mielomabrasil.org/>.

Mieloma Brasil. Manual: Revisão Concisa da Doença e Opções de Tratamento – Mieloma Múltiplo, Câncer da Medula Óssea. International Myeloma Foundation Latin America. Preparado por Brian Durie, 2009. Disponível em: <http://www.mielomabrasil.org/>.

OLIVEIRA, Ana Luiza, NUCCI, Marcio, 2007. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. **Infecção em Mieloma Múltiplo**, p. 77-85.

OLIVEIRA, Cassio V. C., *et al.* 2007, Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. **Doença de Castelman localizada abdominal**, p. 133-137.

PINTO NETO, Jorge Vaz, 2007, Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. **Síndrome de POEMS (Mieloma Osteoesclerótico)**, p. 98-102.

RAPAPORT, Samuel I. **Introdução à Hematologia**. 1990, 2 ed. Roca. Tradução: Dra. Ruth Moreira Leite.

SILVA, Paulo Henrique; HASHIMOTO, Yoshio, BERTASSONI, Hemerson Alves. **Hematologia Laboratorial**. 2009. Revinter.

ZAGO, Marco Antônio; FALCÃO, Roberto Passeto; PASQUINI, Ricardo. **Hematologia. Fundamentos e Prática**. Revisão Revista e Atualizada, 2004. Atheneu.