

## Mieloma Múltiplo.

Raphael Rossafa Lopes<sup>1</sup>

### Resumo

O mieloma múltiplo é uma neoplasia fatal, atualmente representa 1% de todos os tipos de cânceres, e 10% das neoplasias hematológica, acomete geralmente pacientes do sexo masculino entre a sexta e a sétima década de vida. É caracterizado pela proliferação de plasmócitos neoplásicos, aonde os mesmos produzem imunoglobulinas monoclonais completas e/ou incompletas e citocinas chamadas de Fator de Ativação de Osteoclasto, que estimula os osteoblastos a reabsorverem do osso às áreas adjacentes ao mieloma, de maneira acelerada e disseminada, abrindo assim o caminho para a neoplasia, gerando como consequência a diminuição da resistência do osso, que sofre colapso e promovendo uma volumosa excreção de cálcio, causando uma hipercalcemia. Um dos principais sintomas dos pacientes são a anemia, insuficiência renal, diminuição da imunidade e proteína de Bence Jones na urina.

### Introdução

O mieloma múltiplo é uma neoplasia invariavelmente fatal, causada pela proliferação de plasmócito neoplásicos em nódulos ou difusamente em toda medula, levando à destruição óssea. Sua proliferação pode ocorrer também em linfonodos, fígado e baço. Os plasmócitos representam o estágio final de maturação do linfócito B, essas células habitam normalmente a medula óssea, e se especializam na produção de imunoglobulina. Já no mieloma múltiplo, esses plasmócito são neoplásicos, e sintetizam imunoglobulinas monoclonais completas e/ou incompletas. Estas imunoglobulinas possuem um anticorpo diferente dentre os milhões de anticorpos específicos produzidos pela população de célula B. os plasmócitos representam o estágio final de maturação do linfócito B. Os primeiros relatos dessa doença, surgiram no ano de 1845, quando o Dr. Bence Jones, medico e químico, examinando uma urina de um paciente, observou que nela encontrava-se uma substancia de aspecto semi-sólido, responsável pela alta densidade da urina, e que quando esta urina era aquecida, ela se tornava totalmente opaca, porem voltava ao aspecto inicial quando resfriada. Em 1848, o Dr. Bence Jones,

publicou um artigo que relatava a presença dessa nova substância em pacientes com “**Mollites Ossium**” (ossos moles). Após essa época vários estudos foram publicados, mais somente em 1873, Rustizky denominou esta neoplasia de **Mieloma Múltiplo**. Em 1890, Cajal descreve o plasmócito e, em 1900, Wright demonstra que as células presentes no mieloma eram de origem plasmocelular.

Atualmente esta doença representa 1% de todos os tipos de cânceres, sendo 10% das neoplasias hematológicas. Sua incidência máxima é entre 50 e 70 anos, existe casos de pacientes apresentarem MM com idade abaixo de 40 anos.

O Mieloma Múltiplo desenvolve-se no nível das células primordiais hematopoéticas. A hipótese baseia-se que para o desenvolvimento do MM, precisa-se de 2 fatores, sendo: um estímulo antigênico e uma mutação.

As células plasmáticas produzem uma substância, chamada de *Fator Ativador do Osteoclasto* (FAO), que estimula os osteoblastos a reabsorverem do osso às áreas adjacentes ao mieloma, de maneira acelerada e disseminada, abrindo assim o caminho para a neoplasia, gerando como consequência a diminuição da resistência do osso, que sofre colapso e promovendo uma volumosa excreção de cálcio, acima da capacidade renal. O crescimento tumoral na medula óssea, substitui as células normais por neoplásicas, prejudicando assim a hematopoiese, podendo futuramente o paciente apresentar uma anemia, neutropenia, plaquetopenia, cada vez mais acentuadas.

O estado clinicamente manifesto do MM sintomático, é precedido por um período assintomático ou pré-sintomático. Pacientes assintomáticos apresentam anormalidades na velocidade de hemossedimentação ou proteinúria persistente ou inexplicável na urina em exames de rotina.

Quando o quadro se torna sintomático, as manifestações clínicas mais comuns são as freqüentes dores ósseas, aumento da viscosidade sanguínea, fraqueza, astenia e cansaço (devido à anemia), hipercalcemia, insuficiência renal, e infecções.

Com o aumento da viscosidade sanguínea, devido ao excesso de proteínas plasmáticas, cálcio, ácido úrico e imunoglobulinas ou suas cadeias leves em quantidades elevadas, causam um excesso no filtrado glomerular, contribuindo assim para uma sobrecarga renal.

Devido a grande produção de imunoglobulinas estruturalmente alteradas e funcionalmente inativadas, há uma inibição da produção normal de anticorpos, diminuindo assim a imunidade do paciente.

Deformações ósseas, sobretudo do esterno e das costelas e o encurtamento da coluna vertebral, resultantes de novas áreas de destruição óssea, surgem pouco a pouco com a evolução da doença. Um simples espirro pode causar fraturas múltiplas. Ocorre também uma diminuição na amplitude dos movimentos respiratórios, causando uma insuficiência respiratória, principalmente em pacientes fumantes ou efisematosos de outras etiologias.

Outras complicações podem surgir, sendo as mais comuns descritas como infiltrações cutâneas, miodermia ulcerosa serpiginosa (dermatite ulcerosa), comprometimento oftálmico, plasmocitomas extra medulares, infiltrações mamárias, dentre outras.

Dos achados laboratoriais mais freqüentes em pacientes com MM, destaca-se a anemia normocítica e normocrômica, de grau variável, com a hemoglobina entre 7 a 10 g/dl. Ocasionalmente a anemia pode ser macrocítica, associada a uma medula megaloblástica ou mesmo raramente ser hipocromia relacionada à perda de sangue pelo tubo digestivo, associados a defeitos de coagulação ou infiltrados plasmocíticos ou amilóides da parede intestinal. Há formação de Roleaux é observada nas distensões sanguíneas, tal agregação é causada provavelmente pela presença de proteína do tipo M que revestem os eritrócitos e contribuem para a diminuição da vida média da célula vermelha, causando certa dificuldade na confecção de esfregaços sanguíneos satisfatórios. Leucócitos e plaquetas apresentam valores na maioria dos casos iguais aos de pacientes sadios, entretanto em cerca de 1/3 dos doentes há uma leucopenia moderada ou intensa e também uma plaquetopenia que após o tratamento pode voltar a normalidade. Na contagem diferencial há uma linfocitose relativa de 40 a 55% com proporção variável de formas linfocíticas e plasmocíticas imaturas. Apresenta um percentual baixo na presença de células plasmáticas anormais no sangue periférico, o aumento da presença das mesmas só é observado em fases finais da doença, considerado como fenômeno de deslocamento, que alguns consideram como leucemia das células plasmáticas, apesar dessas células não adquirirem um aspecto verdadeiramente leucêmico. Raramente (muda esse raramente), quando há uma infiltração medular acentuada, pode-se observar na distensão sangüínea corada, evidências de uma reação leucoeritrocitária com presença de normoblastos dispersos, formas mielóides imaturas e plaquetas anormais e grandes.

A velocidade de hemossedimentação é tipicamente acelerada em função da formação de Roleaux, manifestando-se também pela rápida separação das hemácias do

plasma em fracos com anticoagulantes, pela alta concentração de gamaglobulina, e pela baixa de albumina sérica e a produção hepática de reagentes de fase aguda, especialmente, proteína C reativa (PCR).

Um exame de Mielograma é obrigatório em casos de suspeita de mieloma múltiplo, entretanto esse aspirado medular é aconselhável que seja feito apenas na medula da crista ilíaca posterior, pois devido à fragilidade óssea causada pela doença, a punção esternal é descartada, evitando assim uma fratura de esterno ou a introdução da agulha para dentro do mediastino. Na medula óssea, encontram-se a substituição da celularidade normal, por células plasmáticas com dimorfias nucleocitoplasmáticas. Os núcleos apresentam nucléolos grandes e bizarros, podendo haver bi ou tri nucleação. O citoplasma celular pode apresentar vacualização. Algumas células exibem gotículas de material refrigente que às vezes ocupam todo o citoplasma, adquirindo um aspecto de romã e são denominadas **Células de Mott**.

Dos achados atípicos na medula óssea, deve-se interpretá-los juntamente com elementos clínicos, laboratoriais, sobretudo as anormalidades protéicas associadas. Ocasionalmente o local da punção da medula óssea não evidencia uma plasmocitose muito acentuada, deixando a dúvida sobre plasmocitose reacional que pode ser encontrada em várias entidades nosológicas tais como a artrite reumatóide e a cirrose hepática. O exame histológico da biopsia óssea esclarecerá completamente o caso.

Os plasmócitos malignos sintetizam moléculas completa e/ou incompleta de imunoglobulina, geralmente IgG (gama globulina), as vezes IgA e raramente IgM, IgD ou IgE, com isso os plasmócitos normais, têm sua síntese de imunoglobulina reduzida, levando a uma deficiência funcional de anticorpos humorais, apresentando assim no exame de eletroforese de proteínas séricas, uma hipergamaglobulinemia acentuada com uma banda estreita de imunoglobulina.

Muitos pacientes manifestam evidências de insuficiência renal, apresentando um exame de creatinina com valores acima dos valores de referência e taxas baixas de clearance de creatinina. Na urina pode conter além das proteínas de Bence Jones, albumina, cilindros, e células epiteliais renais. Nos exames bioquímicos os pacientes apresentam também, concentração de fosfatase alcalina está normal ou ligeiramente elevada, concentrações de desidrogenase láctica (LDH) podem ser aumentadas significativamente, e uma hipercalcemia, resultante da descalcificação óssea.

O mieloma múltiplo apresenta várias classes imunológicas:

- Mieloma IgG, que está associado com uma maior redução da Ig normal, concentração sérica mais alta de proteína M, crescimento tumoral aparentemente lento, e menos hipercalcemia e amiloidose.

- Mieloma IgA: tem como característica notável a hipercalcemia, a síndrome da hiperviscosidade devido à componentes M IgA a formar polímeros e não apresentando amiloidose.

- Mieloma IgD: afeta mais predominantemente aos homens, sendo que dois terços dos pacientes tem menos de 60 anos de idade no momento do diagnóstico. A concentração do componente M IgD na maioria dos casos é baixa e muitas vezes indetectável pela eletroforese. Hepatoesplenomegalia, linfadenopatia, lesões extra ósseas são comuns. Proteinemia e proteinúria de Bence Jones é evidente em todos os casos e pode ser grave. A amiloidose é freqüentemente vista. Os pacientes apresentam sobrevida curta, em média apenas 14 meses desde o momento do diagnóstico, porém uma longa sobrevida livre da doença, já foi relatada.

- Mieloma não secretor: é considerado o pior prognóstico dentre todos os outros tipos de mieloma, alguns autores descrevem um prognóstico semelhantes aos dos mielomas secretores.

Geralmente não é difícil o diagnóstico de mieloma múltiplo em pacientes típicos com a doença avançada. Esses indivíduos têm lesões ósseas osteolíticas ou células plasmáticas na medula óssea e componentes protéicos homogêneos tipo M no soro ou proteína de Bence Jones na urina. Porém para fechar um diagnóstico de mieloma múltiplo, são utilizados vários critérios, sendo eles, os critérios citológicos (morfologia das células, células plasmáticas e/ou células de mieloma excedendo 10% quando 1.000 ou mais células forem contadas, plasmocitoma comprovado pela biopsia) e clínicos e laboratoriais (Proteína de mieloma (Proteína M), demonstradas pela imunoeletroforese de urina e plasma, evidências radiológicas de lesões osteolíticas e células de mieloma em pelo menos dois esfregaços do sangue periférico).

Utiliza-se adicional aos critérios acima mencionados, à medição da carga tumoral no mieloma múltiplo (sistema de estadiamento), que estabelecem a existência de uma relação linear entre o número de células tumorais e a quantidade total de proteína extracelular de mieloma encontrada em qualquer dado hospedeiro de tumor, realizada pelo fórmula:

$$\text{N}^\circ \text{ corporal total de cel. de mieloma} = \frac{\text{Taxa de síntese corporal total de componente M}}{\text{Taxa de síntese celular de componente M}}$$

A taxa de síntese corporal total de componente M pode ser medida usando técnicas que envolvem injeção de Ig radioiodada, ou ela pode ser calculada a partir da concentração sérica de componente M, o volume plasmático e a taxa catabólica fracionada prevista da Ig. A taxa de síntese celular do componente M é determinada in vitro por culturas a curto prazo da medula do paciente que contem um numero conhecido de células mononucleares. A taxa de síntese celular pode variar consideravelmente de, paciente para paciente. Em alguns estudos experimentais, tem sido útil também a fração das células que estão sofrendo mitose em qualquer momento dado. Isso tem sido realizando expondo-se as células medulares a timidina tritiada in vitro e determinando-se o tamanho da fração celular utilizando o precursor marcado em síntese de DNA. A medição assim obtida é chamada de índice de marcação de timidina tritiada (IM).

Através dessas duas medições produziram o seguinte quadro composto:

- A quantidade de células que o paciente possuía antes da terapia.
- Quantidade de células após a quimioterapia.
- E se está havendo a fase de recaída.

Após o diagnostico de Mieloma múltiplo, a maioria dos pacientes morriam dentro de um ano. Atualmente em virtude da quimioterapia essa taxa de mortalidade tem-se reduzido, com os pacientes apresentando uma sobrevida media de 2 a 3 anos, com uma pequena porcentagem de pacientes que vivem mais de 5 anos. Porem o prognostico depende do estagio do avanço do diagnostico. Alguns fatores influenciam na evolução do paciente, como alguns pacientes não freqüente podem apresentar uma doença latente, que progride apenas muito lentamente durante vários anos, o tipo de cadeia leve e da classe de imunoglobulina da proteína monoclonal e a extensão da doença. Os achados clínicos podem ser usados para classificar essa extensão da doença:

- Estagio I (doença inicial): apresenta baixa produção de proteína monoclonal, ausência de destruição óssea significativa e anemia mínima, com hemoglobina maior que 10g/dl.
- Estagio II (doença intermediária): achados que não se enquadram no estagio I nem no Estagio III.

- Estágio III (doença extensa): evidenciando produção elevada de imunoglobulina monoclonal, destruição óssea extensa, anemia severa, com Hb menos do que 8,5 g/dl.

Este sistema é importante para direcionar o tratamento em cada um dos estágios acima citados.

Os principais determinantes do prognóstico e sobrevida são:

- Resposta ao tratamento;
- A carga medida de células de mieloma;
- Os correlatos clínicos da carga celular.

Além da medida de células de mieloma, várias outras características clínicas e laboratoriais parecem correlacionar-se significativamente com a resposta ao tratamento e a sobrevida; as mais importantes dessas incluem função renal anormal, a concentração de hemoglobina, e o estado de desempenho clínico. As causas mais comuns de mortes em pacientes com mieloma múltiplo é a insuficiência renal e infecções.

Um dos melhores recursos para avaliar o prognóstico e a resposta a terapia é a medição das concentrações de  $\beta_2$  – microglobulina no soro, pois a mesma encontra-se elevada no mieloma múltiplo. O grau de elevação se correlaciona bem com a extensão da doença.

O melhor prognóstico é para as neoplasias de células plasmáticas que produzem IgM e diminui progressivamente para os pacientes que produzem cadeias leves  $\kappa$  unicamente, IgG, IgA, cadeias leves  $\lambda$  unicamente, ou IgD.

Com exceção de uma percentagem de casos, as pessoas com mieloma podem ser beneficiadas subjetiva e objetivamente por tratamento médico geral apropriado, combinado com quimioterapia judiciosa. Os pacientes com MM sofrem muita dor, fraturas patológicas; infecções bacterianas recidivam com frequência; e anemia, doença renal e outras manifestações podem ser difíceis de enfrentar. É importante chamar a atenção para o prognóstico que está melhorando com a terapia, e é necessário aliviar tumores exagerados de fraturas patológicas e salientar os perigos da imobilização com conseqüente desmineralização esquelética com hipercalcemia. Algumas vezes há necessidade de se realizar transfusões de sangue, devido a anemia comum à pacientes com MM, porém estudos apontam que Eritropoetina humana de recombinação, demonstrou corrigir esta anemia na maior parte dos pacientes sem produzir efeitos colaterais severos.

A quimioterapia mata as células plasmáticas com a meta de levar a uma cura ou pelo menos de induzir uma remissão. Todos os pacientes com complicações clínicas do mieloma ou uma concentração de proteína elevada, necessitam de quimioterapia a partir do momento em que a doença ativa e progressiva é diagnosticada. A quimioterapia de altas doses com agentes alquilantes tem mostrado melhor inicialmente, como alívio da dor óssea, queda do nível sérico de proteína monoclonal, queda da excreção de cadeias leves na urina, aumento do nível de hemoglobina, interrupção do progresso das lesões ósseas ao exame radiológico e queda do nível sérico de microglobulina  $\beta_2$ . Pacientes que apresentam diminuição de imunoglobulina monoclonal rapidamente podem apresentar recaída mais cedo, enquanto os pacientes que a produção dessas proteínas diminui lentamente tem uma maior sobrevida.

A radioterapia é usada como tratamento local contra a destruição óssea, pois ela pode matar as células malignas mais rápido do que a quimioterapia e apresenta menos efeitos colaterais, o alívio da dor é rápido, as fraturas patológicas podem consolidar, e é impedida a compressão, iminente da medula espinhal. Infelizmente alguns pacientes, retornam em breve tempo com perturbações em outras áreas, e, embora a radiação possa ser dada novamente, seu uso é em última análise limitado pelo aparecimento de supressão da medula óssea, a qual interfere com a quimioterapia efetiva.

Irradiação hemicorporal, foi outra forma de tratamento usado como terapia paliativa para o mieloma recidivado e refratário, a fim de evitar a mielotoxicidade associada com irradiação corporal total e possibilitar a administração de doses mais altas.

Interferons, geralmente são utilizados depois que o paciente recebeu a quimioterapia ou transplante de medula óssea para ajudar o tempo de remissão. Experiências clínicas mostraram que os interferons podem ser efetivos em 15 a 20% dos pacientes com mieloma recidivado e refratário. Também observaram-se respostas imunes celulares e humorais melhoradas.

O transplante de medula óssea pode ocorrer de duas formas:

- Transplante de medula óssea alogênica: após seções de quimioterapias em altas doses e irradiação corporal total, é transplantado ao paciente a medula óssea de uma outra pessoa. Este procedimento foi tentado em um número limitado de paciente, sofrendo doença recidiva ou



resistente, estudos mostram que 90 pacientes receberam medula alogênica transplantada após receberem esquemas preparatórios apropriados.

\* Transplante de medula óssea autóloga: este procedimento é efetuado em pacientes com MM agressivo, mais comumente em pacientes resistentes à quimioterapia inicial. Os pacientes são pré-tratados com quimioterapia em alta posologia e irradiação, porém a medula óssea transplantada é a do próprio paciente. Esses transplante deve ser realizado em pacientes com até 50 anos para manter a mortalidade relacionada com o transplante dentro dos limites aceitáveis. A mortalidade neste caso fica abaixo de 10%.

Apesar de ser realizado o transplante, o mieloma múltiplo não tem cura e sua sobrevida global após o transplante é de aproximadamente 7 anos de 40 a 60% dos pacientes.

Plasmóferes é utilizada em casos onde a proteína monoclonal está em alta concentração, então conecta-se o paciente a máquina que filtra este excesso de proteinúria.