

Mieloma Múltiplo da etiologia ao diagnóstico

Multiple myeloma from etiology to diagnosis

Iranildi Alves da Silva

E-mail: iranildi@hotmail.com

Graduada em Biomedicina – Universidade de Araraquara

Pós-graduada em Hematologia Clínica e Laboratorial – Academia de Ciências e Tecnologia

RESUMO:

O mieloma múltiplo é uma doença mielo proliferativa, onde os plasmócitos produzem imunoglobulina monoclonal que invadem e destroem o tecido ósseo adjacente.

Introdução: Mieloma Múltiplo é caracterizado como doença de plasmócitos ou tumor de células plasmáticas devido a infiltração medular por estar células que são derivados de um clone anômalo, na região da medula óssea produzem e secretam imunoglobulina (Ig) monoclonal ou fragmentos da mesma, chama de proteína M. **Objetivo:** Compreender a etiologia e patologia da doença, para diagnósticos mais rápidos e precisos a fim de ajudar o paciente no controle da doença e evitar erros de solturas de laudos, podendo ser confundidos com outras doenças.

Metodologia: Pesquisa do assunto abordado através de revista científica de oncologia, hematologia e uma revisão de literatura através de um mestrado sobre mieloma e angiogênese. **RESULTADO:** As células plasmocíticas aumento níveis séricos imunoglobulina sendo detectadas por meio de eletroforese.

Conclusão: O mieloma múltiplo é uma doença sem cura e com recidivas constantes, mas com o tratamento correto como transplante e junção de fármacos pode aumentar a sobrevida do paciente.

Palavras-chave: Etiologia; Mieloma Múltiplo; Diagnóstico

ABSTRACT

Multiple myeloma is a myeloproliferative disease where plasma cells produce monoclonal immunoglobulin that invade and destroy adjacent bone tissue. **Introduction:**

Multiple Myeloma is characterized as a disease of plasma cells or tumor of plasma cells due to medullary infiltration because cells that are derived from an anomalous clone, in the bone marrow region, produce and secrete monoclonal immunoglobulin (Ig) or fragments thereof, called M protein. **Objective:** To understand the etiology and pathology of the disease, for faster and more accurate diagnoses in order to help the patient to control the disease and avoid errors in the release of reports, which may be confused with other diseases. **Methodology:** Research of the subject addressed through a scientific journal of oncology, hematology and a literature review through a master's degree on myeloma and angiogenesis.

RESULT: Plasmocytic cells increased serum immunoglobulin levels being detected by electrophoresis. **Conclusion:** Multiple

myeloma is an incurable disease with constant recurrences, but with the correct treatment, such as transplantation and drug combination, it can increase patient survival.

Keywords: Etiology; Multiple Myeloma; Diagnosis

1. INTRODUÇÃO

Mieloma Múltiplo é caracterizado como doença de plasmócitos ou tumor de células plasmáticas devido a infiltração medular por estas células que são derivados de um clone anômalo, sustentado pela proeminente angiogênese que se ancora com alguns fatores estimulantes de crescimento do endotélio e fibroblastos com associação a moléculas de adesão, como por exemplo as interleucinas IL6, IL-3, IL-1 β e IL-10 e fatores estimulantes de crescimento de granulócitos, monócitos e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) (CASARRETO,2005)

Uma neoplasia progressiva de células B incurável, na região da medula óssea produzem e secretam imunoglobulina (Ig) monoclonal ou fragmentos da mesma, chama de proteína M (PAULA, et al,2009).

A evolução da doença leva ao paciente há desenvolver inúmeras patologias como: destruição óssea, falência renal, suspensão da hematopoiese e maior risco de infecções (PAULA, et al,2009).

Nas últimas décadas está ocorrendo desenvolvimentos terapêuticos para acompanhar a evolução do mieloma múltiplo, com pesquisas voltadas para medicamento que interferem a fisiopatogenia e microambiente medular, permitindo a regressão do clone plasmocitário maligno e resgates com células tronco (PAULA, et al,2009).

Alguns estudos mostram que pacientes podem vir a desenvolver manifestações hemorrágicas onde os achados clínicos são: infiltração vascular pela célula maligna B, plaquetopenia secundária à infiltração medular ou ao tratamento realizado, anormalidades funcionais das plaquetas (incluindo uremia), doença ou síndrome de von Willebrand adquirida, deficiências adquiridas de fatores de coagulação secundárias à doença hepática, presença de anticoagulantes

circulantes do tipo heparina e inibição da polimerização da fibrina (VILLAÇA, et al, 2007)

1.1 ETIOLOGIA

De acordo com a genética ocorre um fenômeno de deleção de 13q, p53, translocações afetando locus do IgH no 14q32, sendo detectados em 25 espécies de medula óssea analisadas pelo método de FISH (interphase fluorescence in situ hybridization, combinado com outro método chamado imunofluorescência de cadeias leves citoplasmáticas (clg-FISH) (CASARRETO,2005).

A estimulação antigênica persistente tem sido citada como um dos principais fatores para o desenvolvimento do mieloma múltiplo, pesquisas mostram que alguns fatores externos ajudam no desenvolvimento da doença como irradiação, exposição a agentes químicos e medicamentos com óleo mineral usados em laxativos e dermatites (CASARRETO,2005).

1.1.1 FATORES PROGNÓSTICOS

O mieloma múltiplo é uma doença sem cura, mas os pacientes podem vir a conviver com a doença por mais tempo através de intervenções terapêuticas, com esquema de quimioterapia sistêmica a sobrevida gira em torno de 2 a 3 anos algumas pessoas podem sobreviver até 10 anos, com ausência de esquemas terapêuticos a sobrevida cai para 3 meses (CASARRETO,2005).

O estadiamento clínico conhecido como Durie-Salmon é baseado em pesquisa da massa tumoral e função renal onde os pacientes possuem baixa quantidade de células plasmocitárias e nos exames bioquímicos apresentam creatinina <2mg/dl obtém uma sobrevida maior de 5 anos (CASARRETO,2005).

Outro prognóstico é β 2M - β 2microglobulina que reflete ao mesmo objetivo de estadiamento Durie-Salmon havendo diferença no seu melhor prognostico em pacientes com 6mg/dl (CASARRETO,2005).

PCLI (progression cells labeling index) indica atividade proliferativa dos plasmócitos, pacientes que receberam tratamento com quimioterapia e possuem β 2M e PCLI elevados é de 17 meses e daqueles pacientes que tenha a baixos de 71 meses (CASARRETO,2005).

Pacientes não tratados e com massa tumoral aumentada, doença extra medular e hipodiploides tem níveis elevados de LDH, possuem vida média reduzida á 9 meses com baixa resposta quimioterápica de standart (CASARRETO,2005)

1.2 DIAGNÓSTICO

Os sintomas variam de doente a doente, mas os principais sintomas são: dores e fraturas ósseas devido ao aumento da atividade dos osteoclastos e à diminuição dos osteoblastos, as lesões aparecem nos ossos longos, pélvis e vertebras. Ocorre o desenvolvimento de hipercalcemia devido ao aumento de cálcio na circulação causando sintomas como confusão, sonolência, sede e náuseas, problemas renais fazendo com que diminuía a capacidade de filtração sanguínea (PATEIRO,2019).

Um dos primeiros exames solicitados é o hematológico através do hemograma que permite a contagem de células sanguíneas, nesses pacientes ocorre a queda de plaquetas glóbulos e glóbulos vermelhos a velocidade de hemossedimentação (VHS) encontra-se elevada devido a grande concentração de células plasmocíticas (PATEIRO,2019).

O médico que possui um paciente com mieloma múltiplo realiza a punção da medula óssea com mielograma e biópsia óssea, onde o mielograma permite a observação de infiltração de plasmócitos anormais na medula óssea (PATEIRO,2019).

Os plasmócitos podem ser visualizados com múltiplas inclusões citoplasmáticas esféricas denominadas de Corpos de Russel vistas em aspirado de medula óssea. Estes vacúolos são compostos por imunoglobulina dentro das estruturas vesiculares derivadas do reticulo endoplasmático rugoso, estes plasmócitos que possuem estas características são chamadas de células de Mott (PATEIRO,2019).

Exames bioquímicos são solicitados estão entre eles ureia, creatinina, sinalizando um aumento o que indica mau funcionamento dos rins, albumina níveis baixos, cálcio níveis elevados podendo estar em pacientes com a progressão da doença e β 2M produzida pelas células malignas, onde seus níveis elevados indicado estado avançado da doença. Solicitam eletroforese de proteínas séricas para detectar presença da proteína M onde se encontra aumentada no mieloma múltiplo (PATEIRO,2019).

Para diagnóstico imunológico solicitam a imunofixação, para identificar anticorpos anormais geralmente IgA ou IgG, esta técnica pode ser realizada a partir de amostras de soro ou urina (PATEIRO,2019).

Os exames citogenéticos irão avaliar o número e a aparência dos cromossomos dos plasmócitos, observado as deleções e translocações. São impostos alguns testes para o diagnóstico, é selecionado a análise de cariótipo para visualização e quantificação do número de cromossomos, fluorescência in situ hybridization(FISH) utilizada para detectar ou localizar sequência de ADN, o teste pode ser realizado no sangue proveniente da medula óssea (PATEIRO,2019).

Para diagnóstico genético é detectado translocações e deleções no gene IgH no cromossomo 14q32, translocações do cromossomo 13 e deleções no cromossomo 17q (PATEIRO,2019).

De acordo com (BARROS,2021) exemplo de diagnóstico de paciente com mieloma múltiplo apresenta nos exames cadeia leve lambda e IgA, classificado como IIA, tendo como primeira apresentação uma massa na região esternal de crescimento súbito, cuja biópsia apontou a neoplasia e exame de medula apontou doença sistêmica.

A citometria de fluxo permite avaliar a atividade proliferativa e o cariótipo do paciente determinando a porcentagem de plasmócitos neoplásicos na fase de síntese de DNA preparatória para divisão celular assim determinar atividade proliferativa celular. Outro exame incluído é a Reação em Cadeia pela Polimerase (PCR) para detectar possíveis alvos que são os marcadores clonais (SALEMA, et al, 2019).

Quadro 1- Características, vantagens e desvantagens dos principais métodos diagnósticos do Mieloma Múltiplo

MÉTODO	PRINCÍPIO	VANTAGENS	DESVANTAGENS
Citometria de Fluxo	Avaliar característica do ciclo celular	Determina atividade proliferativa, como também o cariótipo do paciente, menor tempo de execução, cerca de 2 a 3 horas. ¹²	Ausência de padronização, alto custo e pouca disponibilidade. ²
Reação em Cadeia pela Polimerase (PCR)	Pesquisa molecular do rearranjo da imunoglobulina (IgH), detecção e quantificação das alterações nos cromossomos	Detecta marcadores clonais, possui maior sensibilidade. ¹²	Maior tempo de realização, cerca de 2 a 3 dias. ¹⁵ Falha de aplicabilidade (75% dos pacientes apenas), baixo índice mitótico da neoplasia. ²¹
Hibridização Fluorescente in situ (FISH)	Deteção de anormalidades genômicas através de sondas compatíveis	Utilização de células abolindo limitações da citogenética, melhor padronização. ^{3,13}	Não detecta marcadores clonais alterados. ²¹

Fonte : Revista ciência e saúde

Para a confirmação diagnóstica do mieloma múltiplo é necessário detectar um número mais de 10% de plasmócitos atípicos no aspirado medular. A OMS (Organização Mundial da Saúde) e o International Myeloma Working Group (IMWG) definiram critérios de diagnóstico para mieloma múltiplo quando houver a detecção de proteína monoclonal no soro ou urina, infiltração medular de células plasmocíticas clonais acima 10% , uma lesão de órgão comprovada por hipercalcemia, insuficiência renal, anemia ou lesão óssea e duas lesões osteolíticas maiores que cinco milímetros (SALEMA, et al, 2019).

1.3 TRATAMENTO

O principal objetivo de realizar um tratamento de pacientes de possuem doença sem cura é aumentar a sobrevida a qualidade de vida do paciente. Pessoas que estão na fase latente da doença possuindo baixa carga tumoral permanecem sobre vigilância clínica sem tratamento imediato como o uso de imunomoduladora talidomida que possui o objetivo de diminuir a progressão da doença (SALEMA, et al, 2019)

Pacientes sintomáticos recebem antineoplásicos logo após o diagnóstico, a dosagem depende da faixa etária os idosos possuem intolerância ao medicamento sendo necessário o reajuste da dose medicamentosa afim de evitar efeitos colaterais e o interrompimento medicamentoso (SALEMA, et al, 2019)

Em pacientes que não podem passar por transplante de medula óssea é realizado a combinação do melfalan, talidomida e prednisona em doses padronizadas. Já para aqueles com a possibilidade de transplante de identidade inferior a 60 anos o tratamento inclui talidomida, dexametasona e o uso de bortezomibe (SALEMA, et al, 2019)

O método de tratamento atual é o transplante de medula de células tronco hematopoiética (TCTH) onde o mesmo autólogo ajuda na melhora de respostas a tratamentos e ajuda a prolongar a sobrevida do paciente, alguns pacientes decaem coma a evolução da doença, por isso existe um conjunto de etapas de tratamento associadas a arsenais terapêuticos pós transplantados para obterem melhores resultados (SALEMA, et al, 2019).

O fármaco talidomida atua diretamente no tumor, estimula a ativação e expansão de células T, fazendo com que se obtenha o aumento da citotoxicidade mediada pelas células natural killer (NK) levando ao aumento da secreção de IL-2 e de interferon g (IFN-g), O tratamento com esta molécula está associado a sedação, fadiga, obstipação, erupção cutânea, trombose venosa profunda (PANTEIRO,2019).

A lenalidomida possui o mecanismo de ação atuando na inibição de proliferação de células tumorais hematopoiéticas e inibe a formação de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α e IL-6) pelos monócitos (PANTEIRO,2019).

O bortezomib inibe atividade de uma molécula chamada NF-kB sendo a principal de transcrição mediando a expressão de outras proteínas incluindo citocinas, quimiocinas e moléculas de adesão. Quando este fator é ativado ajuda na tumorigênese, sobrevida celular e metastização (PANTEIRO,2019).

2. OBJETIVO

Compreender a etiologia e patologia da doença, para diagnósticos mais rápidos e precisos a fim de ajudar o paciente no controle da doença e evitar erros de solturas de laudos, podendo ser confundidos com outras doenças.

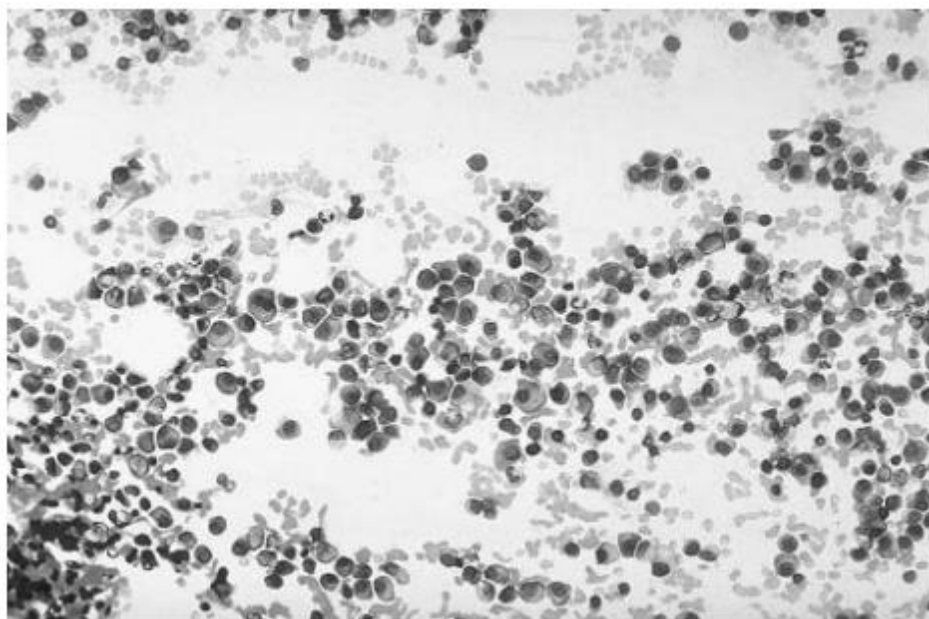
3. METODOLOGIA

Pesquisa do assunto abordado através de revista científica de oncologia, hematologia e uma revisão de literatura através de um mestrado sobre mieloma e angiogênese.

4. RESULTADO

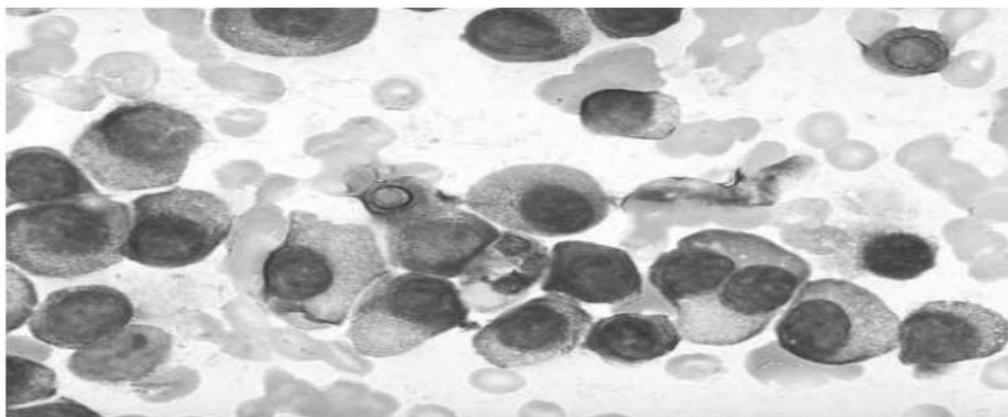
A medula óssea e o sangue periférico estão envolvidas com plasmócitos monoclonais que secretam proteína M (Figuras 1 e 2).

Figura 1: Plasmócitos em sangue periférico



Fonte: Revista Brasileira de Oncologia Clínica, 2005

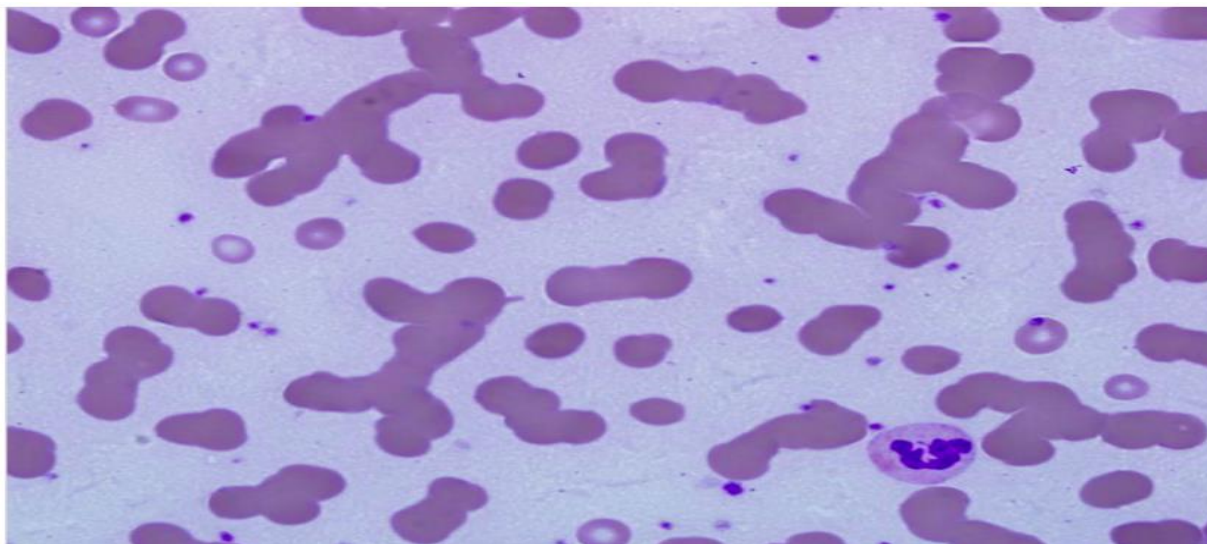
Figura 2: Plasmócitos em medulograma



Fonte: Revista Brasileira de Oncologia Clínica, 2005

No sangue periférico de pacientes com mieloma múltiplo ocorre níveis elevados e de imunoglobulina (Ig), provendo a formação de rouleaux nos glóbulos vermelhos (figura 3)

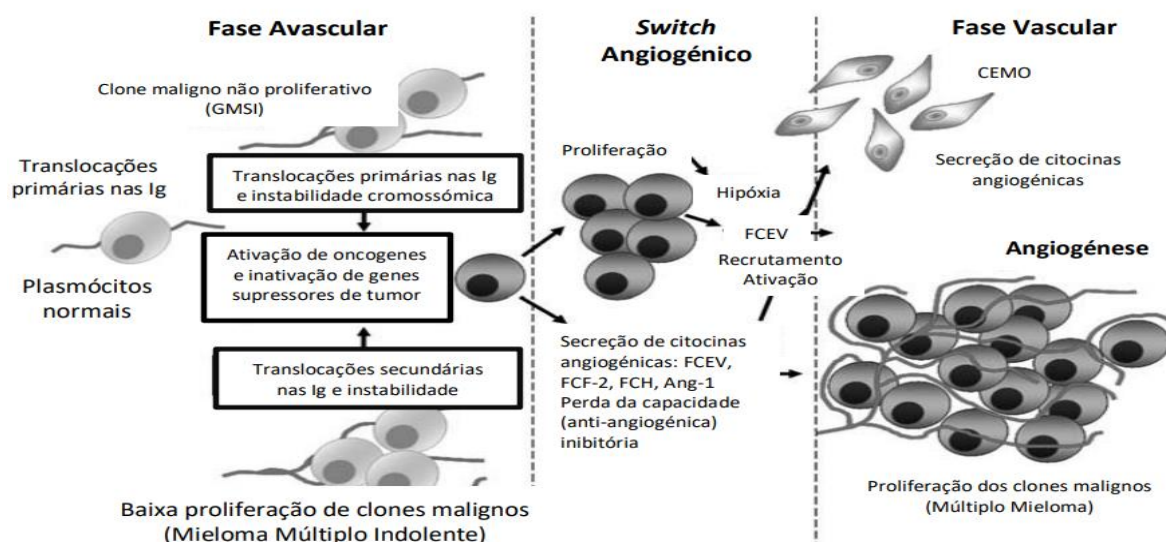
Figura 3: Formação de “rouleaux” de glóbulos vermelhos em sangue periférico de doentes com mieloma múltiplo.



Fonte: Pateiro 2019

Eventos genéticos como translocações, instabilidades cromossômicas, ativação de oncogêneses e inativação dos genes supressores de tumor com ativação de citocinas FCEV fator de crescimento hepatocitario Ang- 1 se dá a origem ao switch angiogênico. Conseqüentemente ocorre a hipoxia dos tecidos devido a secreção de FCEV e ativação de células de estroma da medula óssea (CEMO), na fase pré-vascular ocorre a proliferação de células tumorais (Figura 4).

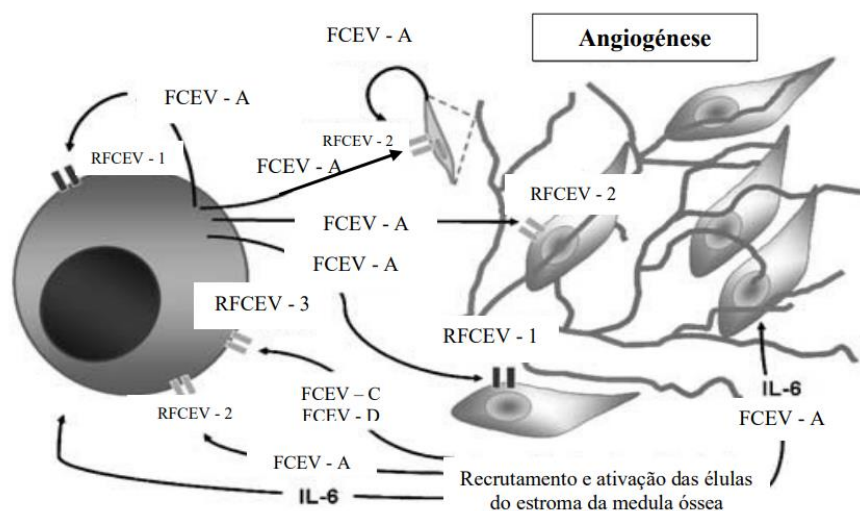
Figura 4: “Switch” angiogênico no mieloma múltiplo, fator de crescimento endotelial vascular (FCEV), fator de crescimento fibroblástico 2 (FCF-2), Angiopoetina- 1 (Ang-1), células de estroma da medula óssea (CEMO), fator de crescimento hepatocitário (FCH).



Fonte: Lisboa, 2019

O fator de crescimento endotelial vascular (FCEV) participa na proliferação e quimiotaxia das células CEMO, através do seu receptor 2 induz o CEMO a secretar e aumentar produção de IL-6, este processo representa o circuito parácrino para crescimento tumoral. As células CEMO se aderem aos plasmócitos junto com as células epiteliais levando ao aumento de FCEV intensificando a angiogênese (figura 5).

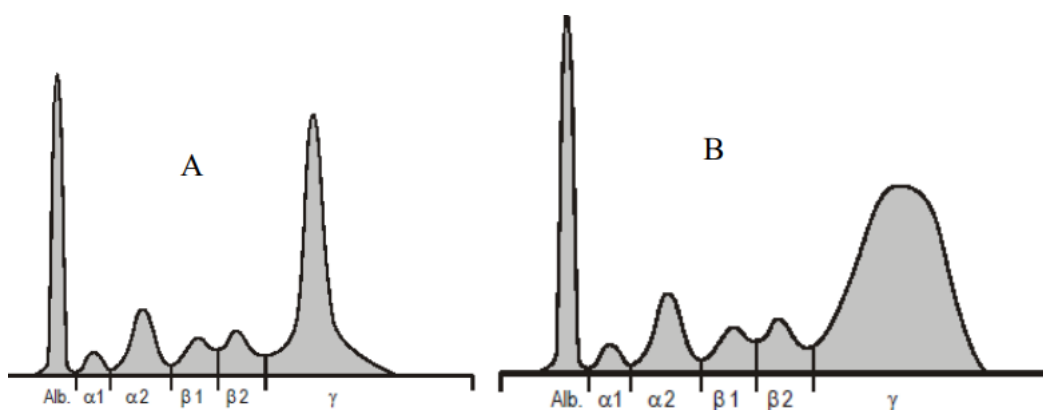
Figura 5: Vias autócrinas e parácrinas mediadas pelo fator de crescimento endotelial vascular (FCEV) no mieloma múltiplo. Receptor do FCEV (RFCEV); interleucina (IL).



Fonte: Lisboa, 2019

Os plasmócitos produtores de imunoglobulina passam pelo processo de maturação quando a exposição destas células ao antígeno para qual Ig de superfície é dirigida, nas patologias os plasmócitos perdem o controle deste processo e desencadeiam gamapatia gerando produção excessiva de Ig pelas células monoclonais. A gamapatia monoclonal e seus fragmentos são provenientes de um só clone de linfócitos B ou plasmócitos assim podendo vir a desenvolver um processo patológico ou não (figura 6)

Figura 6: - Perfil electroforético de proteínas totais séricas, evidenciando os picos monoclonal (A) e policlonal (B) nas frações correspondentes às γ -globulinas



Fonte: Lisboa, 2019

5. CONCLUSÃO

O mieloma múltiplo é uma doença sem cura e com recidivas constantes, mas com o tratamento correto como transplante e junção de fármacos pode aumentar a sobrevida do paciente, ajudando também nas manifestações clínicas para que o paciente consiga viver uma vida normal com a doença.

Os biomarcadores descobertos em tecidos, sangue e fluidos corporais como por exemplo o mais importante microglobulina (β 2M) sérica foi um achado importante para classificação da doença. De acordo com o Sistema Internacional de Estadiamento (SIE) os critérios de estadiamento para mieloma múltiplo, baseia-se nas dosagens dos níveis séricos de albumina e de β 2M.

O conhecimento das manifestações clínicas é importante para que seja relatado ao médico ajudando assim na triagem do diagnóstico, fraturas ósseas, problemas renais dores ósseas e fazer exames de rotinas ajudam a descobrir a doença mais cedo.

Após o diagnóstico de mieloma múltiplo o paciente passa por uma série de exames para descobrir se a doença esta avançada ou no início, para que assim se inicie os tratamento com fármacos como bortezomib, polamidomida, lenalidomida, talidomida entre outros fármacos, sempre ajustados as dosagens de acordo com idade para que os pacientes não sofram com os efeitos colaterais e não interrompa o tratamento, algumas pessoas pós-transplantadas também utilizam os medicamentos para que não ocorra recidivas da doença.

A neoplasia possui seu prognóstico através da dosagem de proteína monoclonal, produção de citocinas, quantidade de plasmócitos circulantes no sangue periférico podendo avaliar a sobrevida do paciente com mieloma múltiplo.

A ciência vem desenvolvendo novos fármacos para ajuda no tratamento, estudos são realizados e testados constantemente para tentar achar uma maneira de ajudar estes pacientes e aumentar a sobrevida.

Um campo de tratamento crescente é a imunoterapia celular com a capacidade de ativas, restaurar e aumentar as células citotóxicas no lugar do tumor para enfim matá-lo, com a tecnologia de identificar somente as células tumorais.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CASARETTO, L. Mieloma Múltiplo - Como o vemos nos dias atuais. **Revista Brasileira de Oncologia Clínica**. Vol. 1 . N.º 4 (Jan/Abr) 13-18, 2005

Salema, C.L.Z, Carvalho C. DIAGNÓSTICOS, TRATAMENTOS E PROGNÓSTICOS DO MIELOMA MÚLTIPLO. **Revista Ciência e Saúde**. 4(1):1-9, 2019

Elbio.A. D'Amico , Villaça PL. Mieloma Múltiplo e distúrbios da hemostasia. **Revista Brasileira de hematologia e hemoterapia**; 29(1):92-97,2007

Elbio A. D'Amico , Villaça PL .Mieloma múltiplo: características clínicas e laboratoriais ao diagnóstico e estudo prognóstico. **Revista Brasileira de hematologia e hemoterapia**; 31(2):63-68, 2009

Panteiro, F.A.M. Angiogénese no Mieloma Múltiplo. 2019.57.f; Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas apresentada à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia