

# ABORDAGEM INICIAL AO PACIENTE COM SUSPEITA DE MIELOMA MÚLTIPLO

## *INITIAL APPROACH TO THE PATIENT WITH SUSPECTED MULTIPLE MYELOMA*

Lucas Zanetti Milani<sup>1</sup>, Mário Sérgio Fernandes<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Acadêmico de Medicina da Associação Turma Médica 2018 da Escola de Medicina da PUCRS <sup>2</sup> Médico Hematologista do Serviço de Hematologia do Hospital São Lucas da PUCRS <sup>3</sup> Professor da Escola de Medicina da PUCRS

### RESUMO

**Introdução:** O mieloma múltiplo é uma neoplasia maligna hematológica caracterizada pela proliferação clonal de células plasmocitárias e pela secreção de seus produtos celulares.

**Métodos:** A busca por literatura biomédica foi restrita à base de dados MEDLINE, incluindo artigos publicados nos últimos 5 anos e artigos de revisão e diretrizes internacionais.

**Resultados:** Informações a respeito de epidemiologia, apresentação clínica, diagnóstico e manejo clínico inicial foram apresentados.

**Conclusão:** A suspeita clínica de mieloma múltiplo, baseada em sinais e sintomas típicos, deve levar à investigação diagnóstica e encaminhamento a especialista para tratamento.

**Palavras-chave:** mieloma múltiplo, abordagem inicial, diagnóstico.

## ABSTRACT

**Introduction:** Multiple myeloma is a malignant haematological malignancy characterized by proliferation of clonal plasma cells and secretion of their cellular end products.

**Methods:** The MEDLINE database was searched for articles published in the last 5 years and included review articles and international guidelines.

**Results:** Information about epidemiology, clinical presentation, diagnosis and initial clinical approach were depicted.

**Conclusion:** Clinical suspicion of multiple myeloma, based on typical signs and symptoms, should lead to diagnosis investigation and referral to a specialist for treatment.

**Keywords:** multiple myeloma, initial approach, diagnosis.

## INTRODUÇÃO

O mieloma múltiplo é uma neoplasia maligna hematológica caracterizada pela proliferação clonal de células plasmocitárias e pela secreção de seus produtos celulares – em geral, imunoglobulinas e/ou seus componentes. Esta condição geralmente é precedida por um estágio pré-maligno denominado gamopatia monoclonal de significado indeterminado (*monoclonal gammopathy of undetermined significance*). O mieloma múltiplo é classificado de acordo com a presença de sinais e sintomas em assintomático ou latente (*smoldering multiple myeloma*) e sintomático. Outras apresentações menos comuns incluem mieloma não secretor, plasmocitoma ósseo solitário, plasmocitoma extramedular e síndrome POEMS. (1) (2)

Dados do Instituto Nacional de Câncer mostram que houveram 5255 novos casos notificados de mieloma múltiplo e outras neoplasias plasmocitárias no território nacional entre os anos de 2005 e 2015. O maior número de casos foi registrado em São Paulo (2445), seguido de Belo Horizonte (441), Curitiba (363) e Recife (256). (3) Dados do Ministério da Saúde mostram que

houveram 24923 mortes atribuídas ao mieloma múltiplo e outras neoplasias plasmocitárias no território nacional entre os anos de 2005 e 2015 com uma média de 2265 mortes por ano. O maior número de mortos foi registrado na região Sudeste (13.674), seguido pelas regiões Nordeste (4.492) e Sul (4396). (4)

Fatores de risco incluem exposição à radiação ionizante, certas profissões (trabalhadores rurais), exposição a corantes de cabelo, benzeno e produtos do petróleo, embora a causalidade não esteja fortemente provada. História familiar de mieloma múltiplo em parentes de primeiro grau aumenta em cerca de duas vezes o risco de desenvolver a doença. (5) A qualidade de vida dos portadores de mieloma múltiplo é substancialmente afetada, principalmente devido à anemia e à doença óssea. Embora avanços mais recentes na terapêutica tenham melhorado a qualidade de vida dos portadores, efeitos adversos associados ao tratamento, como infecções e neuropatia periférica, permanecem frequentes. (5)

## RESULTADOS

### Apresentação clínica

A maioria dos pacientes com mieloma múltiplo são sintomáticos (cerca de 66%). A idade média no diagnóstico é de cerca de 70 anos. O sintoma mais frequente é a dor óssea, em geral localizada em ossos longos, costelas, crânio e pelve, presente em cerca de 58% dos pacientes. Fraturas patológicas causadas por lesões líticas ocorrem em 26 a 34% dos pacientes, podendo levar à compressão medular e déficits neurológicos severos (perda sensorial e/ou motora). Sintomas inespecíficos (anorexia, fadiga, perda de peso, febre, sonolência) são bastante frequentes, ocorrendo em até 32% dos pacientes, geralmente atribuídos à anemia. Infecções recorrentes por bactérias encapsuladas, principalmente respiratórias, podem ocorrer como consequência de alteração na resposta imune humoral e leucopenia, podendo levar à sepse. Várias das apresentações clínicas do mieloma múltiplo podem ocorrer

como emergências oncológicas: compressão medular, fraturas patológicas, síndrome de hiperviscosidade, hipercalcemia e sepse. (6) (2)

Acometimento renal costuma ocorrer em cerca de 40% dos pacientes com diagnóstico de mieloma múltiplo. O efeito tóxico dos produtos plasmocitários (cadeias leves livres de gamaglobulinas) é o principal responsável, embora outros fatores (hipercalcemia, nefropatia por contraste, desidratação e uso de medicamentos nefrotóxicos) costumam contribuir para a injúria renal. As cadeias leves são filtradas livremente pelo glomérulo, mas seu número excede a capacidade de reabsorção e catabolismo do túbulo proximal, o que as leva a precipitar nos túbulos, gerando a formação de cilindros e oclusão tubular com posterior apoptose, inflamação e fibrose das estruturas do néfron. Outras apresentações incluem síndrome nefrótica (secundária ao acúmulo de amiloides no glomérulo renal) e síndrome de Fanconi (perda da capacidade reabsortiva do túbulo proximal, provocando glicosúria, aminoacidúria, hipofosfatemia e hipouricemia). (7)

O risco de complicações tromboembólicas é substancialmente elevado nos paciente com mieloma múltiplo. Este risco é atribuível a fatores do paciente (idade, comorbidades, imobilidade), fatores da doença (efeitos pró-trombóticos dos componentes monoclonais secretados no sangue e do ambiente hipercoagulável gerado pelo tumor) e fatores do tratamento (drogas imunomodulatórias, corticoides, quimioterápicos). Os principais eventos incluem trombose venosa profunda, trombose de cateter venoso central, tromboembolismo pulmonar e trombose venosa superficial. (8)

## Diagnóstico

De acordo com os critérios revisados da *International Myeloma Working Group*, publicados em 2016, o diagnóstico de mieloma múltiplo requer a presença de (A) um ou mais eventos definidores de mieloma e (B) 10% ou mais de células plasmocitárias monoclonais na biópsia de medula óssea ou um plasmocitoma provado por biópsia. Os eventos definidores de mieloma consistem no acrônimo

CRAB (hipercalcemia, insuficiência renal, anemia e lesões osteolíticas) e em três biomarcadores específicos (60% ou mais de células plasmocitárias na biópsia de medula óssea, razão de cadeias leves livres séricas maior ou igual a 100 e duas ou mais lesões focais na ressonância nuclear magnética). Ver quadros 1 e 2. (9)

### QUADRO 1. Diagnóstico.

Patologia	Critérios diagnósticos
Gamopatia monoclonal de significado indeterminado ( <i>Monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Proteínas monoclonais séricas (não IgM) &lt; 3g/dL e</li> <li>• Biópsia de medula óssea com &lt;10% de plasmócitos e</li> <li>• Ausência de lesões em órgãos-alvo</li> </ul>
Mieloma múltiplo latente ( <i>Smoldering multiple myeloma</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Proteínas monoclonais séricas (IgG ou IgA) <math>\geq</math> 3g/dL ou</li> <li>• Proteínas monoclonais urinárias <math>\geq</math> 500mg/24h e/ou</li> <li>• Biópsia de medula óssea com 10 a 60% de plasmócitos e</li> <li>• Ausência de eventos definidores de mieloma ou amiloidose</li> </ul>
Mieloma múltiplo ( <i>Multiple myeloma</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Biópsia de medula óssea com <math>\geq</math>10% de plasmócitos ou evidência de plasmocitoma ósseo ou extramedular provada por biópsia e</li> <li>• Presença de um ou mais eventos definidores de mieloma</li> </ul>

**Fonte:** adaptado de Rajkumar et al., 2016.

**QUADRO 2.** Eventos definidores de mieloma.

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evidência de lesão de órgão-alvo atribuída a distúrbios plasmocitários (CRAB)</li> <li>• Hipercalemia (C): cálcio sérico &gt; 11mg/dL ou 1mg/dL acima do limite superior da normalidade</li> <li>• Insuficiência renal (R): depuração da creatinina &lt;40ml/min ou creatinina sérica &gt;2mg/dL</li> <li>• Anemia (A): hemoglobina &lt;10g/dL ou 2g/dL abaixo do limite inferior da normalidade</li> <li>• Lesões ósseas (B): uma ou mais lesões osteolíticas demonstradas por radiografias esqueléticas, tomografia computadorizada ou PET-CT</li> </ul>
Biópsia de medula óssea com ≥60% de plasmócitos
Razão de cadeias leves livres séricas maior ou igual a 100
Duas ou mais lesões focais na ressonância nuclear magnética com pelo menos 5mm de diâmetro

**Fonte:** adaptado de Rajkumar et al., 2016.

**Manejo inicial**

Pacientes com suspeita clínica de mieloma múltiplo, como lesões ósseas, alteração da função renal, anemia, hipercalemia, infecções bacterianas recorrentes ou persistentes e/ou sintomas de hiperviscosidade devem ser avaliados com urgência por um hematologista. Exames iniciais incluem hemograma com plaquetas, velocidade de hemossedimentação, viscosidade plasmática, função renal (ureia, creatinina), eletrólitos (cálcio) e albumina. A eletroforese de proteínas séricas e urinárias e quantificação de imunoglobulinas séricas pode demonstrar um pico monoclonal e hipergamaglobulinemia, achados sugestivos de neoplasias plasmocitárias. Locais de dor óssea devem ser radiografados. (10)

O diagnóstico é estabelecido através do aspirado e biópsia de medula óssea com imunofenotipagem para células plasmocitárias e sua quantificação. Além disso, a imunofixação das proteínas séricas e urinárias pode demonstrar a presença de proteína M, e a radiografia de ossos longos e axiais pode demonstrar a presença de lesões osteolíticas compatíveis com diagnóstico de mieloma múltiplo. (10)

O prognóstico pode ser estimado com base na análise FISH (*Fluorescence in situ hybridization*) do material biopsiado, quantificação de proteínas monoclonais séricas e urinárias e da albumina e beta-2-microglobulina séricas. O International Staging System (ISS) utiliza estes dois últimos dados para classificar o paciente em três categorias prognósticas. Certas alterações cromossomais detectadas pela análise FISH podem ser usadas para estimar prognóstico. (10)

O tratamento consiste em quimioterapia prescrita por um médico hematologista. Para alguns pacientes, pode-se optar por quimioterapia de alta dose seguida por transplante autólogo de medula óssea. A dose deve ser ajustada de acordo com o grau de insuficiência hepática e/ou renal do paciente. A possibilidade de participar de um estudo clínico deve ser oferecida a todos os pacientes sempre que possível. (10) (11)

## CONCLUSÃO

O mieloma múltiplo é uma doença característica de pacientes com idade avançada que traz múltiplas consequências negativas para a qualidade de vida de seus portadores. A suspeita clínica, baseada em sinais e sintomas típicos, deve levar à investigação diagnóstica e encaminhamento a especialista para tratamento.

## REFERÊNCIAS

1. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos M-V, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* [Internet]. Elsevier; 2014 Nov 1 [cited 2018 Mar 26];15(12):e538-48. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25439696>.

2. Nikhil C. Munshi; Dan L. Longo; Kenneth C. Anderson. Plasma Cell Disorders. In: Harrison's Principles of Internal Medicine, 19e. 2015.
3. MS/INCA/Divisão de Vigilância e Análise de Situação. Registro de Base Populacional.
4. MS/SVS/CGIAE. Sistema de Informações sobre Mortalidade - SIM.
5. Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, van Duin M, Sonneveld P, Mateos M-V, et al. Multiple myeloma. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. Nature Publishing Group; 2017 Jul 20 [cited 2018 Mar 31];3:17046. Available from: <http://www.nature.com/articles/nrdp201746>.
6. Nau KC, Lewis WD. Multiple myeloma: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* [Internet]. 2008 Oct 1 [cited 2018 Mar 31];78(7):853–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18841734>.
7. Fotiou D, Dimopoulos MA, Kastritis E. Managing renal complications in multiple myeloma. *Expert Rev Hematol* [Internet]. 2016 Sep 22 [cited 2018 Mar 31];9(9):839–50. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17474086.2016.1210003>.
8. Fotiou D, Gerotziapas G, Kastritis E, Dimopoulos MA, Terpos E. A review of the venous thrombotic issues associated with multiple myeloma. *Expert Rev Hematol* [Internet]. Taylor & Francis; 2016 Jul 2 [cited 2018 Mar 31];9(7):695–706. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17474086.2016.1194750>.
9. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* [Internet]. NIH Public Access; 2016 Jul [cited 2018 Mar 31];91(7):719–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27291302>.
10. Bird JM, Owen RG, D'Sa S, Snowden JA, Pratt G, Ashcroft J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2011. *Br J Haematol* [Internet]. 2011 Jul [cited 2018 Mar 31];154(1):32–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21569004>.
11. Kumar SK, Callander NS, Alsina M, Atanackovic D, Biermann JS, Castillo J, et al. NCCN Guidelines Insights: Multiple Myeloma, Version 3.2018. *J Natl Compr Cancer Netw* [Internet]. 2018 Jan 2 [cited 2018 Jun 3];16(1):11–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29295877>.