

## MIELOMA MÚLTIPLO: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, LABORATORIAIS E RADIOGRÁFICAS EM PACIENTES JOVENS – REVISÃO

Brunna Tavares Baptista, Eduardo Luis Oliveira Dias, Jordana Cardoso Pinella, Layene Peixoto Barros, Manuela Rodrigues Barbosa, Raquel Bragante Gritte, Mariano Jose Lucero, Thiago de Arruda Souza

Área Temática: Biomedicina

## RESUMO

O mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia progressiva e incurável, classificada segundo OMS (Zerbini, 2011), como neoplasia de células linfóides B maduras, caracterizada pela proliferação desregulada e clonal de plasmócitos na medula óssea (MO), os quais produzem e secretam imunoglobulina (Ig) monoclonal ou fragmento dessa, chamada proteína M. No primeiro estágio da doença, o mieloma pode não apresentar sintomas, sendo descoberto por um exame de sangue ou de urina realizada por algum outro motivo, como em um exame anual de rotina. Porém, a maioria dos pacientes são diagnosticados em estágio avançado (Hungria, et al 2007) e à medida que a doença progride os sintomas aparecem. Os sintomas típicos são: dores e destruição óssea; insuficiência renal; supressão da hematopoese com as consequências, anemia e infecções frequentes associados à fraqueza e febre, respectivamente; perda de peso; além de hepato e esplenomegalia (Kyle, 2003; Silva, et al 2009; IMF, 2014). Como existe um grupo pequeno de pessoas que apresentam gamopatia monoclonal, mas muitas vezes não evidenciam sinais de mieloma, para o diagnóstico definitivo é necessário que haja presença de proteína M, sintomas típicos e uma biópsia da medula óssea confirmatória. Se na biópsia for demonstrado que mais de 10% das células da medula são compostas por plasmócitos, o diagnóstico de mieloma múltiplo está confirmado (MD. SAÚDE, 2008). Após a confirmação do diagnóstico de MM, o paciente deve ser avaliado quanto ao prognóstico (Greipp, et al. 2005). Recentes avanços na biologia e tratamento da doença mostram que novos parâmetros têm sido desenvolvidos para uma melhor correlação clínica e estratificação de subgrupos com diferentes evoluções. O que tem sido reconhecido atualmente é o Sistema Internacional de Estadiamento (ISS), resultante da combinação das dosagens de  $\beta$ 2microglobulina e albumina sérica, o qual possibilitou estratificar a doença em três estádios clínicos: Estádio I, apresenta  $\beta$ 2microglobulina < 3,5 mg/dL e albumina > 3,5 g/dL; Estádio II,  $\beta$ 2microglobulina < 3,5 mg/dL e albumina < 3,5 g/dL ou  $\beta$ 2microglobulina > 3,5 mg/dL e albumina > 3,5 g/dL e Estádio III,  $\beta$ 2microglobulina > 5,5 mg/dL. Outro sistema de estágio da doença bastante difundido era o de que Durie & Salmon (1975) se baseia na combinação de fatores como: hemoglobina, cálcio sérico, componente monoclonal, acometimento ósseo e creatinina sérica. Não há ainda na literatura descrição clara referente aos fatores predisponentes que justifiquem o desencadeamento da neoplasia. No entanto, a idade é um fator intrigante e característico. De acordo com a Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (2005), a idade média dos indivíduos afetados é de 62 anos para homens e 61 anos para as mulheres, com relação de 1,2:1,1 entre homens e mulheres, respectivamente, com incidência elevada em indivíduos negros. Foi estimado que os óbitos por MM equivalem 2% entre as neoplasias. É rara em jovens, com menos de 2% em pacientes com idade inferior a 40 anos, sendo extremamente rara em pacientes com menos de 30 anos (MAIOLINO, 2013; CANCER.NET, 2014). Blade, Kyle e Greipp (1996), relataram uma frequência em pacientes com menos de 40 e 30 anos em 3.278 pacientes da Clínica Mayo, de 2,2% e 0,3%, respectivamente. A idade dos pacientes também é considerada um fator importante na classificação prognóstica. Pacientes acima de 65 anos possuem taxa de sobrevivência muito baixa quando comparados a pacientes mais jovens (VON SUCRO et al., 2014). No entanto se observa que pacientes mais jovens não ficam isentos de serem acometidos pelo Mieloma Múltiplo, apesar de ser raro. Desse modo, o presente trabalho tem como objetivo abordar os casos conhecidos de mieloma múltiplo em jovens buscando compreender as características clínicas, laboratoriais e radiográficas dessa oncologia nesses pacientes, diferenciando-as de pacientes idosos. A metodologia utilizada para esta revisão ocorreu por meio de busca eletrônica nas bases de dados PubMed, Scielo e Google Acadêmico, nas quais foram selecionados para serem utilizados neste estudo, artigos nacionais e internacionais, baseando-se no uso de palavras-chave como: mieloma múltiplo, pacientes jovens, diagnóstico, prognósticos e sobrevida. Por apresentar como importante sinal clínico dores ósseas, o principal exame solicitado é o exame de imagem, principalmente a radiografia, podendo ser acrescidas da tomografia por emissão de pósitrons, tomografia computadorizada e ressonância magnética. A radiografia continua sendo o "padrão-ouro" para verificar dano ósseo causado pelo MM. É necessário fazer uma varredura completa do esqueleto com o intuito de demonstrar perda ou enfraquecimento do osso (osteoporoze ou osteopenia), lesões osteolíticas e/ou qualquer fratura óssea (IMF, 1998). Estudos radiográficos apresentam alterações ósseas em 75% dos pacientes (Hungria, 2007). As localizações mais comuns dessas alterações são a coluna vertebral, a pelve, as costelas, o esterno e o crânio (Jesus-Garcia Filho, 2013). Na pesquisa de Silva, et al (2009), com o objetivo de se levantarem características clínicas e laboratoriais dos pacientes portadores de MM ao diagnóstico, de um total de 101 indivíduos estudados, com 63 anos em média, observou-se 83,8% de alterações na radiografia convencional. O comprometimento mais observado foi presença de lesões osteolíticas (47,4%) considerado grau de comprometimento ósseo nível 2 (Durie; Salmon, 1975), seguido de destruição esquelética extensa e fraturas maiores (25,3%), grau 3 e osteoporoze (11,1%), grau 1. Goel et al. (2011) observou envolvimento radiológico em todos os pacientes analisados, 07 indivíduos no total, os quais apresentavam média etária de 35 anos (todos com menos de 40 anos). Dentre os testes laboratoriais de importância para o diagnóstico e estágio do mieloma múltiplo apresentam-se: hemograma, plaquetas, cálcio total, ácido úrico, uréia, creatinina, desidrogenase láctica (DHL), albumina, eletroforese de proteínas séricas e/ou urinária, tipo de imunoglobulina e  $\beta$ 2microglobulina. O hemograma apresenta achados sugestivos como o "roleaux" e presença de plasmócitos. Em alguns casos a contagem pode ultrapassar mais do que 20%, podendo caracterizar a leucemia de células plasmáticas (JESUS-GARCIA FILHO, 2013). A plaquetopenia (< 100.000/mm<sup>3</sup>) é outro achado, porém os estudos relatam não ser algo frequente, evidenciando que apenas cerca de 5% dos pacientes apresentam este achado ao diagnóstico. Além do hemograma, a eletroforese de proteínas séricas mostra pico monoclonal observado normalmente em 75% dos pacientes, com predomínio na região de gamaglobulinas (JESUS-GARCIA FILHO, 2013). Somados a estes, embora não tão frequente, é a presença da proteína M na urina, conhecida como proteína de Bence Jones (Goel, et al. 2011). A dosagem de hemoglobina pode variar como encontrado no estudo de Silva, et al (2009) que observou valores de 4,8 g/dL a 16,5 g/dL. Dos pacientes estudados, 82 (81,2%) apresentavam dosagem de hemoglobina inferior a 12,0 g/dL, caracterizando quadro de anemia. Outro estudo evidenciou anemia em 62% dos casos, ao diagnóstico (Kyle et al. 2003). Estudo de Goel, et al. (2011) apresentou dosagem abaixo de 12,0 g/dL em todos pacientes (total de 7 pacientes), porém somente 01 apresentou dosagem menor que 8,5 g/dL, o que se considera paciente em estágio avançado da doença, de acordo com Durie & Salmon. No estudo de sobrevida de Silva, et al (2009), pacientes com hemoglobina maior ou igual a 8,5g/dL apresentaram sobrevida maior (80,36 meses) quando comparados aqueles com hemoglobina menor que 8,5g/dL (55,56 meses), p=0,0014. A insuficiência renal é uma complicação frequente dessa neoplasia, presente em 20% a 35% dos pacientes idosos, sendo que esse número pode aumentar para 50% durante a evolução da doença. Valores elevados de creatinina sérica (> 2 mg/dL) demonstram esta insuficiência e foram encontrados em 23,8% dos pacientes avaliados por Silva, et al (2009), (média de 63 anos). Com uma frequência pouco menor Goel et al. (2011), evidenciou insuficiência renal em 14% dos pacientes (média de 35 anos). Por outro lado, Blade, Kyle e Greipp (1996), mostraram insuficiência renal em 30% dos pacientes estudados os quais apresentavam menos de 30 anos. Silva, et al (2009), relatou sobrevida de 56,52 meses em pacientes com insuficiência renal e 73,08 meses naquelas que não apresentavam falência renal, p=0,006. A hipercalcemia (cálcio sérico > 10,5 mg/dL), que pode ser umas das causas do comprometimento renal, está presente em 15% a 30% destes pacientes, como encontrou Silva, et al (2009) em 23,8% dos pacientes estudados. Goel et al. (2011), não relataram nenhum caso de hipercalcemia em seus pacientes, por outro lado, Blade, Kyle e Greipp (1996) evidenciou hipercalcemia em 20% dos pacientes. Em um único caso recentemente relatado por Mangad e Bouchli, em 2014, o paciente de 27 anos apresentou hipercalcemia e insuficiência renal com necessidade de diálise renal. Nos estudos de sobrevivência, a duração média da sobrevida dos pacientes podem variar, como no estudo de Silva, et al (2009), em que os pacientes com idade média de 63 anos apresentaram sobrevida de 69,6 meses. Já na pesquisa de Blade, Kyle e Greipp (1996), os pacientes com menos de 30 anos, tiveram média de sobrevida de 87 meses, já os pacientes com menos de 40 anos, 54 meses. Já no estudo de Goel et al. (2011), a sobrevida média encontrada foi de 38 meses, com idade média abaixo dos 40 anos. Desse modo, observa-se que a ocorrência do MM em indivíduos mais jovens não apresenta um melhor prognóstico ou sobrevivência quando comparados com o grupo mais frequentemente acometido, nesse caso, os idosos. O que de fato parece estar relacionado com melhor prognóstico e consequente maior sobrevida é o estágio em que o paciente é diagnosticado de acordo com o ISS, que se baseia nas dosagens de albumina e  $\beta$ 2microglobulina sérica. Na pesquisa de Silva, et al (2009), 27,4% (n=20) dos pacientes encontrava-se no estágio I, 42,5% (n=31) no estágio II e 30,1% (n=22), Greipp et al.(2005) obtiveram uma distribuição parecida: 28,9% (n=3.106) no estágio I; 37,5% (n=4.032) no estágio II e 33,6% (n=3.612) no estágio III. No estudo brasileiro, Hungria (2005) obtiveram resultados semelhantes: estágio I, 13,4% (n=23); estágio II, 42,4% (n=73) e estágio III, 49,2% (n=76). Na análise da sobrevida entre os estádios ao diagnóstico, Silva, et al (2009), obtiveram média de 95,0 meses para o estágio I, 63,64 meses para estágio II e 54,84 meses para estágio III, com diferença entre os três grupos significante (p<0.01). A sobrevida encontrada por Greipp, et al (2005) foi um pouco menor, com pacientes no estágio I apresentando sobrevida de 62 meses, estágio II, de 44 meses, e estágio III, de 29 meses. Hungria (2005) também apresentou menor sobrevida: estágio I, 53 meses; estágio II, 43 meses e estágio III, 23 meses. Com estes resultados podemos presumir que a idade parece não ter algum efeito benéfico sobre o curso natural da doença, apesar de não ter sido evidenciado nenhuma análise estatística entre as médias de sobrevivência entre a população de idosos e a população considerada mais jovem. Porém, a identificação precoce de fatores clínicos e laboratoriais para o diagnóstico da doença parece ser imprescindível para o aumento da sobrevida, tanto para idosos quanto para jovens.

## REFERÊNCIAS

- BLADE, J., Kyle, R.A. and Greipp, P.R. (1996) Multiple Myeloma in Patients Younger Than 30 Years. Report of 10 Cases and Review of the Literature. Archives of Internal Medicine, 156, 1463-1468
- BLADE J, Kyle RA, Greipp PR. Presenting features and prognosis in 72 patients with multiple myeloma who were younger than 40 years. Br J Hematol 1996; 93: 345-51.
- CANCER.NET (Ed.). Multiple Myeloma. 2014. Disponível em: <<http://www.cancer.net/cancer-types/multiple-myeloma/view-all>>. Acesso em: 16 set. 2014.
- DURIE BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiplemyeloma. Cancer. 1975;36(3):842-54.
- GOEL, Garima et al. Myeloma in the Young. Journal Of Clinical And Diagnostic Research, Mangalore, v. 5, n. 3, p.559-560, jun. 2011.
- GREIPP PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al. International staging system for multiple myeloma. J Clin. Oncol. 2005;23(15):3412-20.
- HUNGRIA VTM. Doença óssea em Mieloma Múltiplo. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2007;29(1):60-6.
- HUNGRIA VT. Validation of International Staging System for multiple myeloma: a retrospective analysis of 172 patients at two Brazilian centers. Haematologica. 2005;90 (s1): abstract 312.
- INSTITUTO ONCOGUA: Tipos de Câncer MIELOMA MÚLTIPLO. São Paulo: Look My Site Interactive, 01 Jan. 2009. Semanal. Disponível em: <<http://www.oncogua.org.br/conteudo/exames-de-imagem-para-diagnostico-do-mieloma-multiplo/2000/396>>. Acesso em: 17 ago. 2012.
- IMF - INTERNATIONAL MYELOMA FOUNDATION. Sobre o Mieloma Múltiplo. 2014. Disponível em: <<http://www.mielomabrasil.org>>. Acesso em: 16 set. 2014.
- KYLE RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. Mayo Clin Proc. 2003;78(1):21-33.
- JESUS-GARCIA FILHO, Prof. Dr. Reynaldo. TUMORES ÓSSEOS: Uma Abordagem Ortopédica ao Estudo dos Tumores Ósseos. In: JESUS-GARCIA FILHO, Prof. Dr. Reynaldo. Tumores da Medula Óssea: Mieloma Múltiplo. São Paulo: Unifesp, 2013. Cap. 6, p. 3. Disponível em: <<http://www.unifesp.br/dorto-onco/ltvoro/tumor6p3.htm>>. Acesso em: 01 jan. 2013.
- MAIOLINO, Ângelo. Panorama do mieloma múltiplo. revistaOnco&, Rio de Janeiro, p.20-22, jun. 2013.
- MANGAD, Fatima Ez-zahra El; BOUCHTI, Imane El. Multiple Myeloma in Unusually Young Patient: A Case Report. International Journal Of Clinical Medicine, p. 890-893. ago. 2014.
- MD. SAÚDE: Para médicos e pacientes. São Paulo: Md. Saúde, 01 Jan. 2008. Mensal. Disponível em: <<http://www.mdsaude.com/2009/09/mieloma-multiplo.html>>. Acesso em: 01 jan. 2009.
- SILVA, Roberta O. Paula e et al. Mieloma múltiplo: características clínicas e laboratoriais ao diagnóstico e estudo prognóstico. Rev. Bras. Hematol. Hemoter., São Paulo, v. 31, n. 2, abr. 2009 Disponível em <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-84842009000200005&lng=pt&nr=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842009000200005&lng=pt&nr=iso)>. acessos em 28 set. 2014. Epub 10-Abr-2009. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-848420090005000013>.
- STEAGALL, Merula A. Mieloma Múltiplo: ABRALE. Abrale: Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia, São Paulo, v. 1, n. 6, p.10-13, 01 Jan. 2012. Mensal. Disponível em: <[http://www.abrale.org.br/uploads/files/Mileoma\\_multiplo\\_Fase6\(2012\)-pd.pdf](http://www.abrale.org.br/uploads/files/Mileoma_multiplo_Fase6(2012)-pd.pdf)>. Acesso em: 01 jan. 2012.
- VON SUCRO, Livia et al. Mieloma múltiplo: diagnóstico e tratamento. Revista Médica de Minas Gerais, Belo Horizonte, v. 19, n. 1, p.40-44, 20 maio 2014.
- ZERBINI, M.C. N. et al. Classificação dos tumores hematopoiéticos e linfóides de acordo com a OMS: padronização da nomenclatura em língua portuguesa, 4ª edição • J Bras Patol Med Lab • v. 47 -n. 6 • p. 643-648 • dezembro 2011