

Mieloma múltiplo IgM – a propósito de um caso clínico

Multiple Myeloma IgM – a clinical case report

Bruno Santos*, Luísa Arez***, Teresa Taveira**, Santos Palma§, Rui Tomé§§

Resumo

A gamapatia monoclonal IgM pode associar-se a múltiplas patologias, nomeadamente a neoplasias linfoproliferativas, ao mieloma múltiplo, a neoplasias sólidas e ainda a processos benignos, como as infeções e a gamapatia de significado indeterminado.

O diagnóstico diferencial nem sempre é fácil e deve obedecer a critérios clínicos, laboratoriais e histopatológicos.

A este propósito, os autores apresentam um caso clínico de um doente do sexo masculino, 56 anos, com dores ósseas, localizadas predominantemente no ombro direito. As múltiplas lesões líticas, associadas à gamapatia monoclonal IgM κ e à infiltração plasmocitária na biopsia osteo-medular permitiram efectuar o diagnóstico de Mieloma Múltiplo IgM κ .

Teceremos algumas considerações teóricas sobre este subtipo de mieloma considerado, por alguns autores, como uma forma intermédia entre Macroglobulinemia de Waldenström e Mieloma Múltiplo.

Palavras chave: Mieloma múltiplo, Macroglobulinemia de Waldenström, gamapatia monoclonal; imunoglobulina.

Abstract

The IgM monoclonal gammopathy can be associated with multiple pathologies namely lymphoproliferative conditions, multiple myeloma, solid tumours as well as benign conditions such as infections and monoclonal gammopathy of undetermined significance.

The differential diagnosis is not always easy and it should follow clinical, laboratory and histopathologic criteria.

To this purpose the authors present a clinical case of a 56-year-old male patient, with bone pain, located predominantly in the right shoulder. The association of multiple osteolytic lesions, monoclonal gammopathy IgM κ and plasmocytic infiltration seen on the bone marrow biopsy established the diagnosis of Multiple Myeloma IgM κ .

Theoretical considerations are discussed about this myeloma subtype, considered by some authors as an intermediate form between Waldenström's Macroglobulinaemia and Multiple Myeloma.

Key words: Multiple myeloma; Waldenström's Macroglobulinaemia; monoclonal gammopathy; immunoglobulin.

Introdução

O Mieloma Múltiplo (MM) é uma neoplasia maligna caracterizada pela expansão monoclonal medular de plasmócitos malignos.

O Mieloma IgM é um subtipo raro (< 1% dos casos de MM) e distinto dos outros subtipos de MM, uma vez que compartilha características clínicas e

patológicas do MM e da Macroglobulinemia de Waldenström (MW).

Englobado no conjunto das gamopatias monoclonais IgM, o diagnóstico diferencial inclui a gamapatia de significado indeterminado, a MW, e múltiplas patologias, nomeadamente doenças linfoproliferativas, neoplasias sólidas, amiloidose e ainda processos benignos, como as doenças infecciosas, inflamatórias/auto-imunes. No entanto, apesar desta multiplicidade de hipóteses diagnósticas, o principal diagnóstico diferencial é entre o MM IgM e a MW, pela interposição das características clínicas, laboratoriais e histopatológicas.

O diagnóstico nem sempre é fácil e os critérios clínicos são auxiliares diagnósticos limitados. Embora a presença de linfadenopatia e hepatoesplenomegália estejam classicamente associados a MW, estas características clínicas são encontradas em apenas 20 a 40% dos casos de MW.¹ Por outro lado, existem autores que

*Interno do Internato Geral do Hospital do Barlavento Algarvio (HBA)

***Assistente Hospitalar Graduada de Medicina Interna do HBA

**Assistente Hospitalar de Medicina Interna do HBA

§Assistente Hospitalar Graduado de Ortopedia do HBA

§§Chefe de Serviço de Medicina Interna e Director do Serviço de Medicina Interna do HBA

Serviço de Medicina Interna do Hospital do Barlavento Algarvio

*Trabalho apresentado como comunicação oral no 8º Congresso Nacional de Medicina Interna.

Recebido para publicação a 13.07.04

Aceite para publicação a 28.02.06



Radiografia da bacia – Observam-se múltiplas lesões líticas a nível do isquião esquerdo (seta).

FIG. 1

descrevem a linfadenopatia e hepatoesplenomegalia em 25% dos casos de MM IgM.²

A presença de lesões osteolíticas tem sido usada por muitos autores como critério de distinção entre estas duas entidades. Contudo, muitas descrições associam a MW com vários tipos de lesões ósseas. Inclusivamente, a avaliação imagiológica por Ressonância Magnética e Nuclear (RMN) detecta elevado grau de envolvimento ósseo nos doentes afectados por MW.³

A este propósito, os autores apresentam um caso clínico de gamapatia monoclonal IgM associada a lesões osteolíticas.

Caso clínico

Sexo masculino, 56 anos, raça branca, internado pelo Serviço de Urgência do Hospital do Barlavento Algarvio (HBA) no dia 14 de Novembro de 2001, por queixas álgicas no ombro direito, coluna lombar e bacia.

A história actual inicia-se três meses antes do internamento, altura em que surgem queixas de lombalgia com irradiação esporádica para a esquerda. Foi medicado pelo médico assistente com anti-inflamatório não esteróide (AINE), sem melhoria sintomatológica. Por aparecimento de ombro doloroso à direita, queixas álgicas localizadas à bacia e agravamento progressivo da sintomatologia, o doente é referenciado à Consul-



FIG. 2

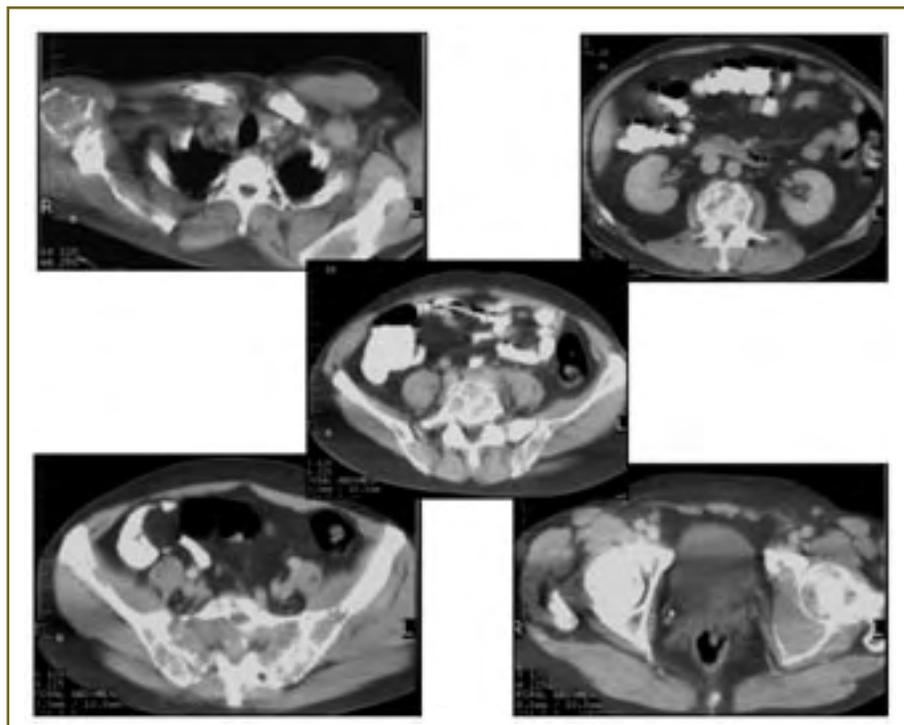


Lesões osteolíticas extensas a nível da cabeça umeral direita e diáfises umerais.

FIG. 3

ta Externa de Ortopedia do HBA. Nos antecedentes pessoais havia a referir história de hipertensão arterial essencial, medicada e controlada com um antagonista dos receptores da angiotensina II (ARAII).

No exame objectivo destaca-se dor à mobilização activa e passiva do membro superior direito, incapacidade funcional dos membros inferiores, rectificação e rigidez lombar e uma massa isquiática palpável à esquerda, sem outras alterações, nomeadamente



TC Toraco-abdomino-pélvico: Múltiplas e extensas lesões osteolíticas a nível da cabeça umeral direita, esterno, vértebras dorso-lombares e sagradas, ossos íliacos e fémur esquerdo.

FIG. 4

adenomegalias palpáveis ou outros sinais que orientassem o diagnóstico clínico.

Na admissão hospitalar foi detectada anemia normocítica e normocrômica de 11,7 g/dL (VGM: 90,8 fL), hipercalcemia de 12,2 mg/dL (albuminénia: 4,6 g/dL) e, imagiológicamente, múltiplas lesões líticas ao nível da bacia e coluna vertebral (Fig. 1).

Neste contexto iniciou terapêutica com pamidronato e tramadol, tendo ficado internado no Serviço de Medicina Sector I do HBA para esclarecimento clínico.

Durante o internamento ocorreu agravamento das queixas álgicas, havendo necessidade de implementar terapêutica com morfina.

Os restantes exames laboratoriais realizados revelaram sideremia de 61 µg/dL, ferritina sérica de 294,4 ng/mL, elevação da velocidade de sedimentação (70 mm/1^a hora) e da PCR (8,9 mg/L) e hiperproteinemia (9,3 g/dL); valores séricos da enzimologia hepática, de ureia e creatinina dentro dos limites da normalidade (Creatinénia: 1,0 mg/dL). O doseamento de marcadores tumorais evidenciou uma elevação do valor de β₂-microglobulina (4,37mg/L [0,83-1,15]), com os restantes (α-fetoproteína, PSA, CEA, Ca 19.9, Ca

15.3 e NSE) dentro dos valores de referência.

O estudo por electroforese proteica revelou gamaglobulinemia de 13 g/L [6-10] mas com curva suspeita de monoclonalidade (Fig. 2), tendo-se confirmado gamapatia monoclonal IgM κ por imunofixação urinária e sérica (IgM: 12,757 g/L [0,4-2,3], com IgG e IgA normais IgG: 8,98 g/L; IgA: 1,27 g/L).

Na avaliação imagiológica realizaram-se radiografias ao crânio, ombro e ossos longos, que revelaram múltiplas lesões osteolíticas extensas ao nível da cabeça e diáfises umerais direitas (Fig. 3), e TC toraco-abdomino-pélvico que revelou numerosas e extensas lesões osteolíticas esqueléticas a nível da cabeça umeral direita, esterno, vértebras dorso-lombares, sagradas, ossos íliacos e fémur esquerdo (Fig. 4).

O medulograma não foi conclusivo por punção seca, tendo o diagnóstico de *Mieloma Múltiplo IgM κ* sido estabelecido por biópsia óssea cirúrgica, em que histologicamente se constatou infiltração de mais de 90% de plasmócitos tumorais, com monoclonalidade para cadeias leves κ no estudo imunoistoquímico (Fig. 5).

Foi assim colocado o diagnóstico definitivo de *Mieloma Múltiplo IgM κ estágio III-A de Durie & Salmon*.

Durante o internamento iniciou esquema terapêutico de quimioterapia com melfalan (0,25 mg/Kg/dia p.o.) e prednisona (60 mg/m²/dia p.o.), durante quatro dias, cada três semanas. Foi ainda instituída fluidoterapia, terapêutica com bifosfonatos (pamidronato 90 mg/mês e.v.) e, por agravamento da anemia (11,6g/dL→8,4g/dL), iniciou eritropoietina (450 UI/Kg/semana).

Com o esquema de tratamento instituído assistiu-se a melhoria significativa da sintomatologia que motivou o internamento, bem como à correcção da anemia e da hipercalcemia (Fig. 6), tendo tido alta hospitalar referenciado a Consulta do Hospital de Dia

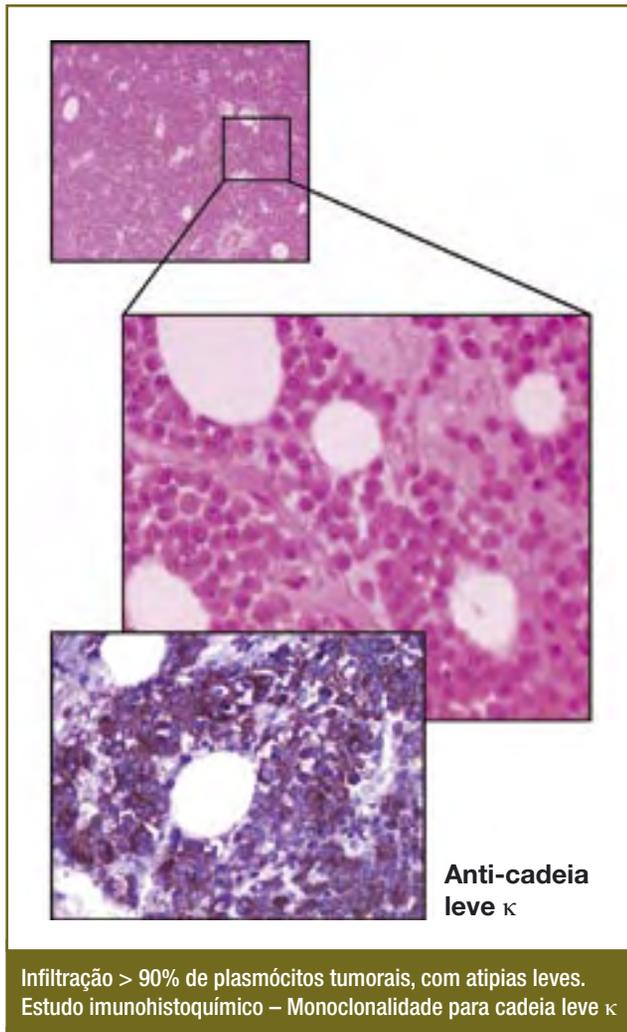


FIG. 5

do HBA e a Consulta da Dor.

Foram completados 12 ciclos de quimioterapia, o último dos quais a 25/09/2002, com resposta clínica e laboratorial objectiva (Fig. 7).

Após a interrupção do esquema quimioterápico de indução, com o intuito de prolongar a remissão, instituímos terapêutica semanal com Interferão peguillado, que foi suspenso, à quarta semana, por leucopenia e citólise hepática. Apesar disso, mantém-se estabilizado até ao último controlo (05/2004), evidenciado pela clínica e manutenção de valores de IgM e β_2 -microglobulina dentro dos valores de referência.

A resposta à terapêutica foi apenas avaliada de acordo com aspectos de ordem clínica e laboratorial e não por reavaliação da invasão medular, pois existiu resposta objectiva, e esta exigiria manobras invasivas sem influência significativa no esquema terapêutico

instituído. Por outro lado, o medulograma inicial não foi conclusivo por punção seca e a biopsia óssea, dirigida às lesões osteolíticas do fémur esquerdo, foi realizada por abordagem cirúrgica.

Apesar da melhoria sintomática e laboratorial, com remissão completa das queixas álgicas, mantém lesões osteolíticas evidentes, pelo que se decidiu continuar a terapêutica com bifosfonatos, sendo que recentemente se alterou o pamidronato para ácido zoledrónico.

Discussão

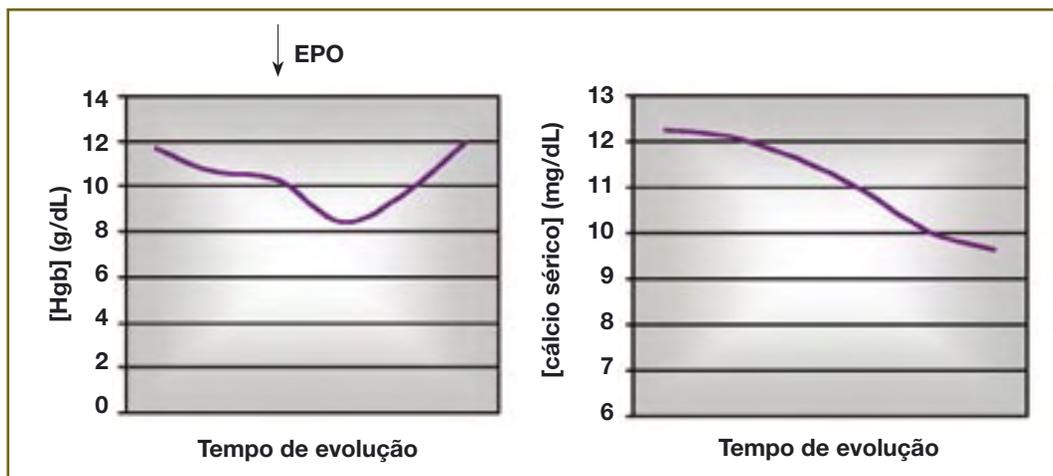
A presença de gamapatia monoclonal IgM, mais frequentemente associada com a MW, impõe múltiplas hipóteses diagnósticas sendo geralmente essa a primeira dificuldade na abordagem destes doentes.

O comportamento biológico do MM IgM está mais próximo do MM clássico do que da MW, na medida em que o tumor tende a comportar-se duma forma agressiva. Em adição, este subtipo de MM pode responder aos esquemas quimioterápicos utilizados no MM, mas, geralmente, é resistente aos esquemas menos agressivos utilizados na MW.⁴

Muitas vezes a interposição das características clínicas não permite que o diagnóstico seja exclusivamente apoiado em critérios clínicos. Quando estes são ambíguos, as recomendações apontam para que a melhor hipótese para distinguir estas duas formas de gamapatia monoclonal IgM sejam os critérios morfológicos, em que na MW o infiltrado é predominantemente linfocítico ou linfoplasmocitário com uma minoria de plasmócitos, enquanto no MM IgM as células neoplásicas são principalmente plasmócitos, por vezes com morfologia única.⁵

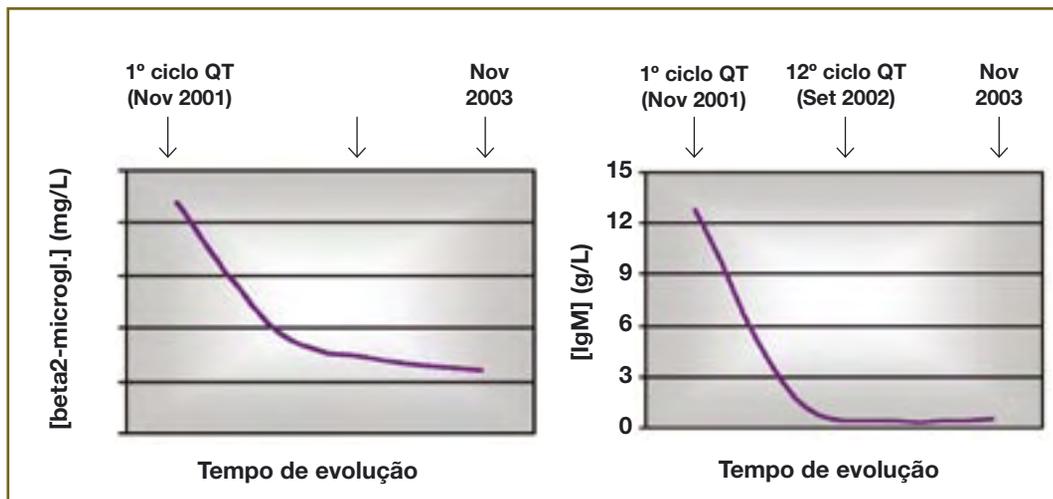
Ainda assim podem existir características morfológicas compartilhadas, pelo que, em algumas situações, somente o estudo imunofenotípico pode definitivamente estabelecer o diagnóstico, sendo esta mesma avaliação imunofenotípica que suporta a consideração de alguns autores de que o MM IgM é uma forma intermédia entre MM clássico e a MW.⁴

Outro diagnóstico diferencial que tem vindo a ganhar crescente importância é a gamapatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS), dada a possibilidade de progressão para MM, MW ou a associação com outras patologias relacionadas, como linfoma IgM, amiloidose primária, leucemia linfocítica crónica ou plasmocitoma. Esta entidade de forma global afecta 2% dos indivíduos entre os 50 e os 70 anos de idade, e 3% dos indivíduos com mais de 70



Varição da [Hgb] e da [Cálcio sérico] ao longo do internamento.

FIG. 6



Varição da [β_2 -microglobulina] e da [IgM] ao longo do tratamento.

FIG. 7

anos de idade. É definida pela presença sérica duma proteína monoclonal numa concentração igual ou inferior a três gramas por decilitro; ausência ou presença de quantidades moderadas de cadeias leves na urina; ausência de lesões líticas, anemia, hipercalcemia ou de insuficiência renal; e proporção de plasmócitos na medula óssea igual ou inferior a 10%. No presente caso clínico, o diagnóstico diferencial entre esta entidade e o MM é fácil, atendendo às características clínico-laboratoriais. Contudo, a significativa prevalência de MGUS tem interessado a investigação clínica no estudo do risco de progressão desta entidade para MM,

MW ou para outras patologias relacionadas. Dados recentes sugerem que o risco médio de progressão MGUS para MM ou para outras doenças relacionadas é significativo, cifrando-se em 1% ao ano,⁶ o que demonstra a importância desta entidade, sendo similar o risco de transformação da MGUS do tipo IgM em MW.⁷

A associação da gamapatia monoclonal IgM e lesões osteolíticas é rara, estimando-se que esta combinação ocorra em apenas 2% dos casos.⁸ Assim, a possibilidade de estarmos perante um caso de MM IgM surge quando um dado doente apresenta uma expansão monoclonal IgM e lesões osteolíticas, particularmente se as características

clínicas da MW estiverem ausentes.⁴

No caso clínico atrás descrito, as principais dificuldades no diagnóstico da entidade responsável para expansão monoclonal IgM, como foram demonstradas na introdução deste artigo, foram esbatidas pela linearidade dos aspectos epidemiológicos (maior prevalência no sexo masculino), clínicos, laboratoriais, imagiológicos e histopatológicos. Essas características incluem o sexo masculino, a presença de gamapatia monoclonal IgM, com lesões osteolíticas e infiltrado plasmocitário >90% no estudo histopatológico. Ainda que todos estes aspectos apontassem para o diagnós-

tico de MM IgM com grande certeza, devemos estar cientes de que se trata duma patologia rara (<1% dos MM) e, por isso, exige alto grau de suspeição. Neste caso particular apenas a ausência dos aspectos clínicos e laboratoriais de síndrome de hiperviscosidade não ajuda o diagnóstico, uma vez que é precisamente neste subtipo de MM que se apresenta com maior frequência.

Recentemente, estudos de análise citogenética demonstram que muitas das formas raras de MM, como MM IgM, IgE ou não secretor (NS), estão associadas a uma incidência elevada da translocação t(11;14)(q13;q32), ao contrário dos outros subtipos de MM e da MW,⁹ o que consiste numa preciosa arma diagnóstica. No presente caso clínico o diagnóstico foi facilitado pelos demais aspectos, pelo que não foi realizada a análise citogenética. Contudo, para além de diagnóstica, a análise citogenética também demonstra importância prognóstica,¹⁰ o que teria complementado e enriquecido o presente caso.

A principal questão que se coloca neste caso clínico prende-se com a terapêutica utilizada, atendendo à idade do doente. Este, à admissão, apresentava-se com sintomatologia exuberante, lesões osteolíticas extensas e alterações laboratoriais que no seu conjunto obrigavam a instituição de terapêutica imediata.¹¹

As recomendações actuais apontam para que nos doentes com idade inferior a 70 anos seja discutida a possibilidade do transplante autólogo de células sanguíneas, uma vez que estudos prospectivos actuais apontam para uma taxa de sobrevida aos 5 anos superior (52 vs 12%). Este tipo de transplante é aplicável em cerca de metade dos doentes com MM, e implica um enxerto mais rápido com menor taxa de contaminação de células tumorais do que o transplante autólogo de medula óssea. A taxa de mortalidade é baixa (1 a 2%), se os doentes forem apropriadamente seleccionados. Pelo contrário, o transplante alogénico convencional é apenas aplicável em menos de 10% dos doentes, com uma taxa de mortalidade associada ao procedimento de 40%, não sendo, por isso, recomendado. A depleção de células T e o transplante “mini-alogénico” podem ter benefícios na redução da mortalidade associada.¹¹

A quimioterapia é o tratamento inicial de escolha no MM sintomático, nos doentes com idade superior a 70 anos e naqueles em que o transplante não é praticável ou é rejeitado (como aconteceu no presente caso).¹¹

O esquema de quimioterapia utilizado é igual-

mente importante, uma vez que, a pensar no possível transplante, a maioria dos autores defende a utilização inicial de VAD (vincristina, doxorrubicina e dexametasona), durante 3 a 4 meses, para reduzir a massa tumoral na medula óssea e sangue periférico, sendo então colectadas as células estaminais do sangue periférico.

O possível benefício da terapêutica de manutenção com α_2 -interferon após a quimioterapia de indução é controversa devido à existência de resultados discordantes e à frequência de efeitos secundários indesejáveis, como aconteceu com o nosso doente.

Em conclusão, o presente caso de MM IgM é ilustrativo duma doença rara com uma apresentação habitual que suscita a discussão sobre o diagnóstico, terapêutica e prognóstico, sobretudo devido à permanente evolução, para a qual devemos estar atentos e preparados.

Agradecimentos

Um agradecimento a todos quantos colaboraram na execução deste trabalho, em especial ao Serviço de Anatomia Patológica e ao Serviço de Radiologia, o que possibilitou a demonstração dos aspectos histológicos e imagiológicos do caso clínico apresentado. ■

Bibliografia

1. Dimopoulos AD, Alexanian R: Waldenström's macroglobulinemia. *Blood* 1994;83:1452-1459.
2. Takahashi K, Yamamura F, Motoyama H. IgM myeloma: Its distinction from Waldenström's macroglobulinemia. *Acta Pathol Jpn* 1986;36:1553-1563.
3. Mouloupoulos LA, Dimopoulos MA, Varma DGK et al. Waldenström's macroglobulinemia: MR imaging of the spine and CT of the abdomen and pelvis. *Radiology* 1993;188:669-673.
4. Bijan H, Ronald Y, Joanne C: IgM Myeloma: Case Report with Immunophenotypic Profile. *Am J Hematology* 1998;59:302-308.
5. Berman HH: Waldenström's macroglobulinemia with lytic osseous lesions and plasma-cell morphology: Report of a case. *Am J Clin Pathol* 1974;63:397-402.
6. Kyle RA, Terry MT, Vincent R et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2002;346(8):564-569.
7. Montoto S, Rozman M, Rosinol L et al. Malignant transformation in IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Semin Oncol* 2003;30(2):178-181.
8. Laszlo L, Edward TG, Karoly B et al. Monoclonal Macroglobulinemia with osteolytic lesions. A case report and review of the literature. *Cancer* 1977;39:227-231.
9. Hervé AL et al. Translocation t(11;14)(q13;q32) is the hallmark of IgM, IgE and nonsecretory multiple myeloma variants. *Blood* 2003 ; 101(4):1570-1571.
10. Jonathan JK et al. In multiple myeloma, t(4 ;14)(p16 ;32) is an adverse prognostic factor irrespective of FGFR3 expression. *Blood* 2003 ; 101(4):1520-1529.
11. Kyle RA. Update on the treatment of multiple myeloma. *Oncologist* 2001;6(2):119-124.