

**Mieloma Múltiplo: a propósito de um caso raro de gamapatia biclonal IgD/lambda –  
Abordagem diagnóstica e atitudes terapêuticas**

M. João Marta<sup>\*</sup>, L. Menezes Falcão<sup>\*\*</sup>, J.A. Saavedra<sup>\*\*\*</sup>

\* Médica do Internato Complementar de Medicina Interna do Hospital de Santa Maria. Assistente Livre da Cadeira de Genética da Faculdade de Medicina de Lisboa.

\*\* Assistente Hospitalar Graduado de Medicina Interna do Hospital de Santa Maria. Assistente Hospitalar de Cardiologia. Assistente Livre da Cadeira de Medicina III da Faculdade de Medicina de Lisboa.

\*\*\* Chefe de Serviço do Hospital de Santa Maria. Assistente Convidado da Cadeira de Medicina III da Faculdade de Medicina de Lisboa.

Serviço de Medicina I do Hospital de Santa Maria, Lisboa

## Resumo

Os AA. descrevem o caso clínico de um doente com o diagnóstico de mieloma múltiplo, realizado através do doseamento das imunoglobulinas séricas, da imunofixação das proteínas séricas e urinárias e do mielograma.

A propósito deste caso clínico efectuam uma breve revisão da literatura, dando especial ênfase à etiologia, características clínicas, laboratoriais e imagiológicas, complicações específicas, factores de prognóstico, terapêutica actualmente utilizada e eventuais abordagens terapêuticas no futuro, relativamente a esta entidade clínica.

**Palavras chave:** mieloma múltiplo, etiologia, diagnóstico, complicações, prognóstico, tratamento.

## Abstract

The case report of a multiple myeloma, in a 74 years old man, is presented. Data from seric immunoglobulin, seric and urinary protein immunofixation and bone marrow aspiration are the main support for the diagnosis. The aetiology, clinical, laboratorial and radiologic characteristics, specific complications, prognostic factors, results of contemporary therapy and future therapeutic approaches are discussed.

**Key words:** multiple myeloma, aetiology, diagnosis, complications, prognosis, treatment.

## Introdução

O mieloma múltiplo pode ser definido como uma proliferação neoplásica do clone de plasmócitos da medula óssea, responsável pela produção de imunoglobulinas (Ig)<sup>1-8</sup>.

Numerosos termos têm sido propostos para designar esta entidade clínica, dos quais se destacam a mielomatose, o mieloma de plasmócitos ou a doença de Kahler<sup>1</sup>.

O mieloma múltiplo é responsável por cerca de 1% das doenças malignas e por mais de 10% das neoplasias hematológicas. A sua incidência tem vindo a aumentar nos últimos anos, estimando-se em quatro casos/100.000 habitantes/ano. Predomina no sexo masculino e na raça negra, sendo a idade média dos doentes, na altura do diagnóstico, de 65 anos<sup>1-8</sup>.

A sua etiologia permanece por esclarecer<sup>1-4,8-10</sup>. Numerosos estudos sugerem tratar-se de uma situação multifactorial, na qual estariam implicados factores ambientais e genéticos. Dentro dos primeiros destaca-se a exposição a radiações, solventes orgânicos como o benzeno, herbicidas, insecticidas e/ou ao vírus herpes humano tipo 8<sup>1,8-9</sup>. Dos segundos são exemplo as anomalias estruturais (monossomias, trissomias, translocações) nos cromossomas 1, 11 e 14, presentes em 80% dos casos<sup>1,8-9</sup>. Dentro destas, a translocação 14q32 (locus da cadeia pesada das Igs) é a mais frequente, surgindo em 20 a 40% dos casos com cariotipos complexos, seguida da translocação 11q13 (locus da ciclina D) em 30%<sup>1-3,8,10</sup>. Foram detectadas mutações pontuais ou deleções nos genes supressores tumorais p53 e Rb-1 e expressão aumentada ou mutações ao nível dos oncogenes c-myc, H-ras, N-ras e bcl-2<sup>1,8,11</sup>.

Estudos de biologia molecular demonstraram que o mieloma múltiplo é uma neoplasia de células B com morfologia de plasmócitos maduros, a maioria dos quais expressam Clg, CD38 e PCA-1 e, mais raramente, CD10, HLA-DR e CD20<sup>1,12</sup>. As células do mieloma clonogénicas circulantes, através das moléculas de adesão celular, fixam-se na medula óssea, onde encontram um microambiente apropriado para a sua diferenciação e proliferação. Nela intervêm os linfócitos T CD4 e a interleucina 6 (IL-6), cujos níveis se encontram diminuídos e aumentados, respectivamente<sup>1</sup>. A IL-6 é não só um importante factor de crescimento e diferenciação das células do mieloma como, também, factor de sobrevivência, através da inibição da sua apoptose. Actua através da interacção com moléculas de adesão celular, genes supressores tumorais e oncogenes<sup>1,4</sup>. Numerosos autores<sup>11,13</sup> demonstraram o aumento de outros factores, como a IL-10, IL-11, o factor neutrófico ciliar (CNTF), a cardiotrofina 1 (CT-1), a oncostatina M, o factor inibidor das leucemias (LIF), o factor estimulador das colónias de granulócitos (G-CSF), o factor das células progenitoras (SCF), o interferão  $\alpha$  (INF- $\alpha$ ), o factor de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e o factor de crescimento da insulina (IGF I e II). Estudos recentes<sup>14</sup> sugerem que a actividade da proteína de Bence-Jones contribui para o desenvolvimento e deterioração do mieloma múltiplo.

O diagnóstico de mieloma múltiplo (*Quadro I*) pode ser estabelecido quando a medula óssea possui mais de 10% de plasmócitos ou na presença de um plasmocitoma e, pelo menos, um dos seguintes critérios: proteína M sérica, proteína M urinária e/ou lesões ósseas líticas, após exclusão de carcinoma metastático, doenças do tecido conjuntivo, infecção crónica ou linfoma<sup>1,8</sup>.

### **Caso clínico**

Doente do sexo masculino, de 74 anos de idade, de raça caucasiana, casado, natural e residente em Lisboa, reformado (marceneiro). Em Novembro de 2000 é internado, pelo Serviço de Urgência Central do Hospital de Santa Maria, por um quadro de dores ósseas, astenia e adinamia.

Padecia de hipertensão arterial e fibrilhação auricular crónica, diagnosticadas cerca de nove anos antes, sendo seguido regularmente em consulta de Cardiologia. Encontrava-se medicado, em ambulatório, com ácido acetilsalicílico (100 mg *per os*/dia), furosemida (40 mg *per os* em dias alternados) e digoxina (0,125 mg *per os*/dia, durante 5 dias na semana).

Cerca de um mês antes do actual internamento começa com a ter dores ósseas generalizadas, sobretudo ao nível da grelha costal e da coluna vertebral, e, três meses antes, passa a referir astenia e adinamia de agravamento progressivo.

Os restantes antecedentes pessoais, bem como os familiares, eram irrelevantes no contexto clínico.

À observação, o doente apresentava-se consciente e colaborante, emagrecido (peso:50 Kg; altura:1,65 m; índice de massa corporal:18,4 Kg/m<sup>2</sup>). Apirético. Tensão arterial: 146/76 mmHg. Pulso: 75 p.p.m., arritmico. Frequência cardíaca central  $\pm$  86 b.p.m.. Frequência respiratória – 17 ciclos/minuto. Mucosas descoradas e hidratadas. Escleróticas anictéricas. Carótidas sem sopros. Jugulares não

engorgitadas a 45°. Auscultação cardíaca com arritmia completa e sopro mesossistólico de grau I/VI ao nível da área mitral, bordo esquerdo do esterno e área aórtica. Dor à pressão da grelha costal, que não evidenciava sinais inflamatórios. Auscultação pulmonar, abdómen e membros inferiores sem alterações. Dor à mobilização da coluna vertebral, que, não apresentava igualmente sinais inflamatórios.

Laboratorialmente, salientava-se a presença de anemia normocítica normocrômica (eritrócitos –  $1,99 \times 10^{12}/L$ , Hb – 7,5 g/dl, Ht – 21,8 %, VGM – 96,2 fL, HGM – 31,5 pg e CMHG – 34,3 g/dl), observando-se plasmócitos no esfregaço de sangue periférico, velocidade de sedimentação – 110 mm na 1ª hora, proteína C reactiva (PCR) - 23 mg/dl, gama-glutamiltanspeptidase – 177 U/l (8-37), fosfatase alcalina – 204 U/l (30-90), desidrogenase láctica (LDH) - 457 U/l (160-320), ferro sérico – 92 µg/dl (65-175), ferritina – 384,8 ng/ml (22-322) e electroforese das proteínas séricas com hiperproteinemia – 17,5 g/l (7,3-13,9) - e pico monoclonal na região gama (*Fig. 1*). Os restantes parâmetros laboratoriais (incluindo a função renal e a calcemia) encontravam-se dentro dos limites da normalidade.

O electrocardiograma apresentava fibrilhação auricular com resposta ventricular de cerca de 80/minuto, sem outras alterações significativas.

O estudo radiológico do esqueleto (*Figs. 2 e 5*) mostrou a presença de múltiplas imagens líticas disseminadas, acompanhadas de várias fracturas das costelas com sinais de consolidação. Existia, ainda, diminuição da densidade óssea com deformação em cunha da 11ª vértebra lombar (L11), sugestiva de colapso porótico.

Perante a informação obtida foi colocada como hipótese de diagnóstico a existência de mieloma múltiplo. Para esclarecimento desta situação foi pedido o doseamento das imunoglobulinas e a imunofixação das proteínas séricas e urinárias, que mostrou a existência de gamapatia biclonal IgD/cadeias lambda e proteinúria de Bence-Jones (*Fig. 6*).

O doseamento da  $\beta_2$  – microglobulina forneceu um valor de 6,94 mg/dl (0,7-1,8).

O mielograma (*Fig. 7*) revelou medula hiperclular infiltrada por plasmoblastos e proplasmócitos, com frequentes dismorfias, constituindo 90% da celularidade total, e hipoplasia das três séries hematopoiéticas.

A pesquisa de, amilóide, realizada através da citologia aspirativa da gordura abdominal, com coloração pelo vermelho de congo, foi negativa.

A ecotomografia renal mostrou a existência de rins com parênquima hiperecogéneo, sugestivo de compromisso parenquimatoso (*Fig. 8*).

O doente iniciou quimioterapia com melfalan na dose diária de 12 mg *per os*, associado à prednisona na dose de 20 mg, 3 vezes por dia *per os*, durante 5 dias. Como terapêutica de suporte efectuou transfusão de duas unidades de concentrado de eritrócitos e analgesia por via oral com tramadol e, posteriormente, com morfina.

Após este primeiro ciclo de quimioterapia não se observou melhoria clínica, tendo o doente desenvolvido um quadro de aplasia medular com Hb – 5,3 g/dl, leucócitos –  $2,66 \times 10^9/l$  e plaquetas –  $85,0 \times 10^9/l$ . A  $\beta_2$  - microglobulina subiu para valores de 14,4 mg/dl. Não se verificou descida dos valores das gama-globulinas nem da proteína de Bence-Jones. Concomitantemente, apresentava um quadro clínico sugestivo de infecção respiratória. A radiografia do tórax não mostrou imagens de condensação. A gasimetria arterial revelou hipoxemia de 65 mmHg. As hemoculturas e o exame bacteriológico da expectoração não permitiram isolar um agente infeccioso. O doente efectuou antibioterapia com piperacilina e tazobactam associados à amicacina, com resolução do referido quadro.

Dois meses depois do primeiro ciclo de quimioterapia, efectuou um segundo ciclo com redução da dose diária de melfalan para 6 mg/dia, tendo como base a hipótese de toxicidade medular. Não houve melhoria clínico-laboratorial, vindo a falecer em Fevereiro de 2001, quatro meses após o diagnóstico.

## **Discussão**

O quadro clínico do mieloma múltiplo resulta do efeito da massa tumoral e/ou das proteínas e das citocinas segregadas pelas células tumorais<sup>8</sup>. Dois terços dos doentes apresentam dores ósseas, localizadas sobretudo ao nível da coluna vertebral e do tórax, que se agravam com a mudança de posição e se associam a fracturas patológicas. A astenia e a adinamia, resultantes da anemia, são igualmente comuns.

À observação, a palidez da pele e das mucosas é o sinal mais frequente encontrado, seguida da hepatomegalia em 20% dos casos e da esplenomegalia em 5%. Por vezes, podem surgir plasmocitomas extramedulares, sendo frequente o seu aparecimento ao nível das costelas, onde se manifestam por lesões ósseas expansíveis ou por massas dos tecidos moles. Outras manifestações clínicas presentes resultam da hipercalcemia, da insuficiência renal, da infecção aguda, da amiloidose, do compromisso neurológico e/ou das alterações da coagulação, complicações desta patologia<sup>1,8</sup>.

No nosso doente, o quadro clínico que motivou o internamento foi a presença de dores ósseas generalizadas, sobretudo ao nível da grelha costal e da coluna vertebral, associadas a astenia e a adinamia de agravamento progressivo. Apresentava emagrecimento acentuado, mucosas descoradas e dor à pressão da grelha costal e à mobilização da coluna vertebral.

A osteólise maligna surge em 80% dos casos, caracterizando-se por hipercalcemia, osteoporose, dores e/ou fracturas ósseas, associadas à combinação de uma excessiva reabsorção óssea com uma inibição da sua formação. Resulta não só da secreção pelas células metastáticas de factores que activam os osteoclastos e inibem os osteoblastos (paratormona, IL-1, IL-6, TNF- $\beta$ , factor activador osteoclástico) e de proteases que degradam a rede de colagénio (catepsina K, metaloprotease 9 da matrix) como, também, da interacção entre as células metastáticas e as células do estroma da medula óssea, em resposta à activação de receptores da membrana (integrinas  $\alpha 4 \beta 1$  e  $\alpha 4 \beta 2$ )<sup>1,5-8,15-18</sup>.

A insuficiência renal surge em cerca de 25% dos doentes, sendo a hipercalcemia com hipercalciúria a sua principal causa, (15 a 20% dos casos)<sup>1,6,8</sup>. Outros factores que podem contribuir para o seu aparecimento são a amiloidose AL (10 a 15% dos doentes), a hiperuricemia, as infecções recorrentes, a própria infiltração pelas células neoplásicas, e a deposição de cadeias leves, estas duas últimas também associadas a síndrome nefrótico<sup>1,7-8</sup>.

No nosso caso, o doente possuía função renal conservada, apesar da ecotomografia renal revelar aspectos sugestivos de compromisso parenquimatoso.

A incidência de infecções encontra-se aumentada, resultante da alteração da resposta dos anticorpos, da deficiência das imunoglobulinas ou da neutropenia. Os organismos mais frequentes são o *Streptococcus pneumoniae*, o *Staphylococcus aureus* e os agentes Gram negativos<sup>1,8</sup>.

O doente desenvolveu um quadro de infecção respiratória associado a aplasia medular, não se tendo conseguido isolar um agente infeccioso.

Das complicações neurológicas, a radiculopatia lombo-sagrada é a mais frequente, resultando da compressão do nervo pela lesão ou colapso vertebral. A compressão da medula ocorre em 10% dos casos. A neuropatia periférica é pouco frequente, encontrando-se associada à amiloidose e à síndrome POEMS (polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, gamapatia monoclonal e alterações da pele). Raramente, pode haver infiltração das meninges e plasmocitomas intracranianos, constituindo extensões das lesões cranianas<sup>1,8,19</sup>.

O doente apresentava queixas álgicas na região dorsal, sobretudo ao nível de D11.

A hiperviscosidade plasmática está presente em menos de 10% dos doentes, sendo mais frequente no mieloma tipo IgA, pelo facto de estas Igs terem maior tendência do que as IgG para formar polímeros<sup>8</sup>. Por vezes, pode ocorrer discrasia hemorrágica (15% dos mielomas tipo IgG e 30% dos IgA) devido a anoxia, trombose na circulação capilar, presença de amiloide perivascular e/ou coagulopatia adquirida. Ocasionalmente, surge trombocitopenia associada a deficiência adquirida da proteína C e/ou à presença do anticoagulante lúpico ou, ainda, a hiperesplenismo secundário a amiloidose AL<sup>1,8</sup>.

Laboratorialmente, a quase totalidade dos doentes apresenta anemia normocítica normocrómica. A velocidade de sedimentação encontra-se aumentada. Os níveis séricos de cálcio, ureia, creatinina e ácido úrico podem igualmente encontrar-se aumentados. Apesar do extenso envolvimento ósseo, a fosfatase alcalina é geralmente normal, reflectindo a ausência de actividade osteoblástica<sup>1,7</sup>.

No nosso doente observou-se a existência de anemia normocítica normocrómica e aumento da velocidade de sedimentação. O doseamento sérico de cálcio, ureia, creatinina e ácido úrico apresentava valores normais. Paradoxalmente, o nível sérico de fosfatase alcalina encontrava-se aumentado, provavelmente associado às fracturas patológicas.

A electroforese das proteínas séricas mostra a presença de uma hipergamaglobulinemia (pico monoclonal de  $\gamma$ -globulinas) em 80% dos casos, hipogamaglobulinemia em 10% e ausência de alterações nos restantes 10%. Na imunofixação ou imunolectroforese das proteínas séricas, a proteína M IgG encontra-se presente em 60% dos doentes, seguida da IgA em 20% e das cadeias leves

(proteïnemia de Bence Jones) em 17%. A produção de IgD, IgE e IgM e a presença de gamapatia biclonal são raras (1-2%). Os mielomas IgD produzem Igs mais frequentemente com cadeias leves lambda ( $\lambda$ ) do que kappa ( $\kappa$ ). As Igs não envolvidas encontram-se suprimidas. Em 7% dos casos não existe proteína M sérica na altura do diagnóstico (“mieloma não secretor”)<sup>8</sup>. A imunofixação ou imunoelectroforese das proteínas urinárias revela a existência de proteína M resultante da excreção de cadeias leves  $\kappa$  ou  $\lambda$  superiores a 1 g nas 24 horas (prote n ria de Bence Jones) em 75% dos doentes e uma taxa cadeias  $\kappa/\lambda$  de 2:1<sup>1</sup>.   data do diagnóstico, 99% dos doentes apresenta proteína M sérica e/ou urinária<sup>1</sup>.

No caso clínico em análise observou-se a existência de uma gamapatia biclonal IgD/cadeias  $\lambda$ , situação rara segundo os dados estatísticos disponíveis. Existia ainda prote n ria de Bence Jones.

No mielograma, os plasmócitos constituem 10% ou mais das células nucleadas, embora o seu número possa variar entre cinco e 100%. Falsos negativos podem surgir quando o envolvimento medular   focal em vez de difuso, requerendo múltiplas punções para o seu diagnóstico. A técnica da imunoperoxidase permite diferenciar a proliferação monoclonal de plasmócitos da plasmocitose reactiva associada a doenças do tecido conjuntivo, carcinoma metastático, doenças hepáticas ou infecções e, também, reconhecer os plasmócitos neoplásicos com aspectos at picos<sup>1</sup>.

No presente caso, os plasmoblastos e os proplasmócitos existentes eram responsáveis por cerca de 90% da celularidade total da medula óssea.

No estudo radiológico do esqueleto podemos encontrar, em cerca de 75% dos doentes, lesões l ticas, osteoporose e ou fracturas. Os locais mais frequentemente envolvidos são o crânio, a coluna vertebral, a caixa torácica, a bacia e as extremidades proximais do  mero e do f mur<sup>1</sup>.

O nosso doente possuía, simultaneamente, lesões osteolíticas, sinais de fracturas e osteoporose, ao nível das estruturas referidas.

A cintigrafia óssea com tecnécio 99m tem uma sensibilidade inferior ao estudo radiológico convencional, não sendo útil a sua realização<sup>1</sup>.

A tomografia computadorizada e a ressonância magnética nuclear do esqueleto são indicadas quando o doente apresenta dores ósseas na ausência de alterações radiológicas<sup>1</sup>.

A pesquisa de amilóide AL é efectuada através da citologia aspirativa da gordura abdominal ou das biopsias da mucosa rectal ou óssea, com recurso   coloração pelo vermelho de congo<sup>8</sup>.

No nosso caso clínico a pesquisa de amilóide, realizada através da citologia aspirativa da gordura abdominal, com coloração pelo vermelho de congo, foi negativa.

Os principais factores com significado prognóstico (*Quadro II*) são a percentagem de plasmócitos na medula óssea e os níveis de  $\beta_2$ -microglobulina. Doentes com  $\beta_2$ -microglobulina inferior a 0,004 g/l têm uma sobrevida média de 43 meses e aqueles com superior a 0,004 g/l de apenas 12 meses<sup>8</sup>.

Outros factores associados a uma evolução adversa são a idade avançada, a existência de níveis elevados de PCR, de LDH, de cálcio, de IgG, de IgA, de proteína de Bence Jones, de IL-6 e/ou de

células de mieloma circulantes, baixo valor de hemoglobina e a presença de alterações citogenéticas complexas, como a deleção parcial ou total do cromossoma 13 ou anomalias no cromossoma 11q<sup>1-3,8</sup>. Alguns autores<sup>8</sup> referem um possível papel da angiogênese tumoral, considerando que uma elevada vascularização tumoral se associa a mau prognóstico. O índice de proliferação dos plasmócitos (proporção de células em divisão celular) é geralmente baixo porque o fenótipo tumoral dominante são os plasmócitos maduros. Um elevado índice (> 1%) é sinal de mau prognóstico<sup>8</sup>. Considerando alguns destes factores de prognóstico, os doentes podem ser classificados em grupos de risco (baixo, intermédio e alto risco) (*Quadro III*).

O doente apresentava um prognóstico reservado, pelo facto do número de plasmócitos ao nível da medula óssea constituir 90% da celularidade total e níveis séricos da  $\beta_2$ -microglobulina se encontrarem aumentados e terem subido após a quimioterapia. Além disso, tinha 74 anos e havia elevação da PCR e da LDH. Os restantes factores com significado prognóstico não foram analisados.

O sistema de estadiamento de Durie e Salmon (*Quadro IV*) é um sistema funcional baseado em critérios clínicos, laboratoriais e radiológicos (hemoglobina, cálcio, proteína M e grau de envolvimento do esqueleto). Classifica os doentes em três estádios que reflectem a massa tumoral total: estágio I:  $< 0,6 \times 10^{12}$  células/m<sup>2</sup>; estágio II:  $0,6 - 1,2 \times 10^{12}$  células/m<sup>2</sup>; estágio III:  $> 1,2 \times 10^{12}$  células/m<sup>2</sup>. Cada estágio pode ser subdividido com base na função renal: A: creatinina sérica  $\leq 177$   $\mu\text{mol/L}$  ( $\leq 2$  mg/dl); B: creatinina sérica  $> 177$   $\mu\text{mol/L}$  ( $> 2$  mg/dl). Os doentes no estágio IA têm sobrevida média superior a cinco anos e os no estágio IIIB de cerca de 15 meses<sup>8</sup>.

O doente encontrava-se no estágio IIIA de Durie e Salmon, apresentando um prognóstico reservado (Estádio III: Hb  $< 8,5$  g/dl, lesões osteolíticas avançadas; A: creatinina sérica  $< 2$  mg/dl).

A decisão de efectuar terapêutica depende do quadro clínico-laboratorial do doente, estando indicada em doentes sintomáticos com anemia grave, hipercalcemia, insuficiência renal, lesões osteolíticas e/ou plasmocitomas extra-medulares<sup>1,20,21</sup>.

A quimioterapia é o tratamento de eleição nos doentes sintomáticos com idade superior a 70 anos e naqueles em que não é possível efectuar transplante da medula óssea<sup>1</sup>.

O esquema mais utilizado, e que foi usado no nosso doente, é a administração oral de melfalan na dose diária de 0,15 mg/Kg de peso (8-10 mg/dia), associado à prednisona na dose de 20 mg, três vezes por dia, durante 7 dias. Devem ser administrados pelo menos três ciclos com intervalo de seis semanas, dependendo a suspensão da terapêutica da estabilização da doença e do alívio da dor. É aconselhável a monitorização dos níveis de leucócitos e de plaquetas de 3 em 3 semanas, com ajustamento da dose de melfalan em função dos resultados obtidos<sup>1</sup>. O  $\alpha_2$ -interferão inibe o crescimento das células do mieloma. A sua administração após a quimioterapia, associada ou não ao transplante de medula óssea, controla os sintomas, reduz a massa tumoral em 50% dos casos<sup>8</sup> e prolonga a duração da resposta em 10 a 25% (especialmente no mieloma tipo IgA), mas não aumenta a

sobrevida<sup>1,22</sup>. Em caso de recorrência, deve reinstaurar-se o regime de quimioterapia inicial, embora a duração e a qualidade da resposta sejam inferiores às da resposta inicial<sup>1</sup>.

Nos casos de mieloma múltiplo refractário à terapêutica têm sido usados outros esquemas alternativos (*Quadro V*), sendo o mais frequente a dexametasona em altas doses (40 mg/dia por via oral, durante 4 dias) e o regime VAD (vincristina, adriamicina, dexametasona). Este, comparativamente à terapêutica *standard*, conduz mais rapidamente à melhoria clínica e redução da massa tumoral (75% dos casos)<sup>1,8</sup>. No entanto, a maioria dos estudos não comprova o aumento da sobrevida<sup>8</sup>.

Estudos recentes<sup>8,15,16</sup> demonstraram que os bifosfonatos de nova geração (pamidronato) atrasam o desenvolvimento das complicações ósseas e prolongam a sobrevida, através da inibição da actividade osteoclástica e das citocinas, respectivamente.

O mieloma múltiplo refractário à terapêutica encontra-se associado à presença dos genes MDR (*multidrug resistance*), de hipoploidia, de determinadas citocinas (IL-1 $\beta$ , TNF- $\beta$ , IL-6 e HGF - factor de crescimento dos hepatócitos) e de algumas moléculas de adesão celular (CD44, CD49d, CD54, CD56, CD138)<sup>25</sup>.

Actualmente, encontra-se em investigação o uso de agentes que revertem a resistência à quimioterapia. É o caso do PSC-833 (análogo da ciclosporina A), para a resistência aos alcalóides da vinca e às antraciclina, e das vacinas de células tumorais autólogas (expressando citocinas cuja acção é mediada por linfócitos T citotóxicos) que eliminam as células do mieloma resistentes<sup>1,23,24</sup>. Outras abordagens terapêuticas têm vindo a ser estudadas, como é o caso da imunoterapia mediada por anticorpos contra antigénios selectivos do mieloma múltiplo – CD20 (expressão induzida pelo interferon- $\gamma$ ) e proteína do core Muc-1 (expressão induzida pela dexametasona), com recurso às células dendríticas (células apresentadoras de antigénio, estimulantes das respostas dos linfócitos B e T anti-mieloma)<sup>12,21,26</sup>. Recentemente, surgiram alguns estudos abordando um possível novo papel da talidomida – em associação com a dexametasona, apresenta uma eficácia de 30% na terapêutica do mieloma múltiplo em fase avançada resistente à quimioterapia<sup>27</sup>.

A radioterapia paliativa, efectuada na dose de 20 a 30 Gy, está indicada como terapêutica adjuvante em doentes com um processo focal doloroso e que não respondem à quimioterapia<sup>1</sup>.

O transplante autólogo de células progenitoras está indicado em doentes com menos de 70 anos de idade, sem melhoria clínico-laboratorial após a quimioterapia convencional<sup>1,21,28,29</sup>. Estudos recentes sugerem que o transplante de células progenitoras do sangue periférico tem vindo a substituir o de células progenitoras da medula óssea, pelo facto de ser mais acessível, da resposta hematopoiética ser mais rápida e de haver menos contaminação pelas células tumorais, aumentando a sobrevivência. A taxa de remissão completa é de 36% e a de mortalidade relacionada com o transplante de 7%<sup>1,8,21</sup>. A sobrevivência média é de 41 meses, sendo superior à da quimioterapia convencional<sup>1,29</sup>.

O transplante alogénico da medula óssea tem como vantagem, relativamente ao anterior, o facto do enxerto não se encontrar contaminado pelas células tumorais. Apresenta a desvantagem de ter uma elevada taxa de rejeição e de mortalidade relacionada com o transplante (25% nos três primeiros meses

e 40% no total), cuja incidência tem vindo a diminuir com o recurso a células progenitoras do sangue periférico desprovidas de células T. A remissão completa ocorre, tal como o anterior, em cerca de 40% dos doentes<sup>1,21</sup>. Em caso de recorrência pós-transplante, a infusão de linfócitos do dador induz nova remissão em 40% dos casos<sup>1,30</sup>. Após o transplante, a quimioterapia com DCEP (dexametasona: 40 mg; ciclofosfamida: 400 mg/m<sup>2</sup>; etoposido: 40 mg/m<sup>2</sup> e cisplatina: 10 mg/m<sup>2</sup>, durante quatro dias) diminui as recorrências e conduz a remissão completa em 30% dos doentes<sup>8</sup>. O duplo transplante tem como vantagem melhor resposta à terapêutica, taxa de remissão e sobrevivência<sup>31</sup>.

Em termos de evolução, o mieloma múltiplo é uma doença progressiva, letal, com uma sobrevivência média de três anos<sup>1,3,8,23</sup>. Apenas 20 a 30% dos doentes sobrevivem cinco ou mais anos e menos de 5% ultrapassam os 10 anos. As complicações infecciosas constituem a principal causa de morte, associadas às profundas alterações da imunidade induzidas pela doença<sup>1,8</sup>.

No nosso doente, pelo facto de possuir um mieloma IgD, o diagnóstico foi efectuado numa fase avançada da doença e a sobrevivência foi inferior à dos outros tipos de mieloma<sup>1</sup>.

### **Agradecimentos**

Os autores agradecem à Dr<sup>a</sup> Margarida Carneiro de Moura, do Laboratório de Hematologia, e às Dr<sup>as</sup> Catarina Santos Silva e Otilia Vicente, do Laboratório de Química Clínica, do Hospital de Santa Maria, a cedência das imagens.

### **Bibliografia**

1. Kyle RA. Plasma cell disorders. In: Goldman L et al. Cecil Textbook of Medicine. 21<sup>th</sup> ed. Philadelphia WB Saunders Company, 2000; 13 (181): 977-987.
2. Drach J et al. The biology of multiple myeloma. J Cancer Res Clin Oncol 2000; 126 (8): 441-7.
3. Drexler HG, Matsuo Y. Malignant hematopoietic cell lines: in vitro models for the study of multiple myeloma and plasma cell leukaemia. Leuk Res 2000; 24 (8): 681-703.
4. Gado K et al. Role of Interleukin-6 in the pathogenesis of multiple myeloma. Cell Biol Int 2000; 24 (4): 195-209.
5. Kelly T et al. Matrix metalloproteinases in multiple mieloma. Leuk Lymphoma 2000 ; 37 (3-4) : 273-281.
6. Beaudreuil J, Orcel P. Bone hyperresorption in multiple myeloma. Press Med 2000; 29 (9): 492-497.
7. Longo DL. Plasma cell disorders. In : Braunwald E et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 14<sup>th</sup> ed. New York. McGraw-Hill 1998; 114: 712-724.
8. Barlogie B et al. Plasma cell myeloma. In: Beutler E. et al. Williams Hematology. 6<sup>th</sup> ed. New York. McGraw-Hill 2001; 106:1279-1300.
9. Cathomas G. Human herpes virus 8: a new virus discloses its face. Virchows Arch 2000; 436 (3): 195-206.

10. Chesi M et al. Recurrent immunoglobulin gene translocations identify distinct molecular subtypes of myeloma. *Ann Oncol* 2000; 11 suppl 1: 131-135.
11. Bataille R, Harousseau JL. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 1997; 336 (23): 1657-1663.
12. Treon SP et al. Treatment of multiple myeloma by antibody mediated immunotherapy and induction of myeloma selective antigens. *Ann Oncol* 2000; 11 Suppl 1: 107-111.
13. Boccadoro M, Pileri A. Diagnosis, prognosis and standard treatment of multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North America* 1997; 11 (1): 111-125.
14. Sinohara H. Does catalytic activity of Bence-Jones proteins contribute to the pathogenesis of multiple mieloma?. *Appl Biochem Biotechnol* 2000; 83 (1-3): 85-92; discussion 93-4, 145-153.
15. Kanis JA, McCloskey EV. Bisphosphonates in multiple myeloma. *Cancer* 2000; 88 (Suppl 12): 3022-3032.
16. Clezardin P et al. Mechanisms of action of biphosphonates on tumor cells and prospects for use in the treatment of malignant osteolysis. *Joint Bone Spine* 2000; 67 (1): 22-29.
17. Clezardin P. Bone hyperresorption in bone metastases. *Presse Med* 2000; 29 (9): 487-491.
18. Rodman GD Mechanisms of bone lesions in multiple myeloma and lymphoma. *Cancer Sup.* 1997; 80 (8): 1557-1562.
19. Halczuk I et al. Myelomatous meningitis : a case report. *Neurol Neurochir Pol* 1999 ; 33 (6): 1425-1433.
20. Dimopoulos MA et al. Solitary plasmacytoma of bone and asymptomatic multiple myeloma. *Blood* 2000; 96 (6): 2037-2044.
21. Kyle RA. The role of high dose chemotherapy in the treatment of multiple myeloma: a controversy. *Ann Oncol* 2000; 11 Suppl 1: 55-58.
22. Blad J, Esteve J. Viewpoint on the impact of interferon in the treatment of multiple myeloma: benefit for a small proportion of patients?. *Med Oncol* 2000; 17 (2): 77-84.
23. Davies FE, Anderson KC. Novel therapeutic targets in multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2000; 64 (6): 359-367.
24. Shtil AA et al. Alternative pathways of cell death to circumvent pleiotropic resistance in myeloma cells: role of cytotoxic T-lymphocytes. *Leuk Lymphoma* 2000; 38 (1-2): 59-70.
25. Sonneveld P. Multidrug resistance in haematological malignancies. *J Intern Med* 2000; 247 (5): 521-534.
26. Hajek R, Butch AW. Dendritic cell biology and the application of dendritic cells to immunotherapy of multiple myeloma. *Med Oncol* 2000; 17 (1): 2-15.
27. Dimopoulos MA et al. Thalidomide and dexamethasone combination for refractory multiple myeloma. *Ann Oncol* 2001; 991-995.
28. Attal M, Harousseau JL. Autologous peripheral blood progenitor cell transplantation for multiple myeloma. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol* 1999; 12 (1-2) 171-191.

29. Gahrton G, Bjorkstrand B. Progress in haematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma. *J Intern Med* 2000; 248 (3): 185-201.
30. Riera L, Koziner B. Donor lymphocyte infusions as adoptive immunotherapy in patients with relapsed hematologic neoplasms post-allogenic transplant of hematopoietic progenitor cells. *Medicina (B Aires)* 2000; 60 (2): 259-269.
31. Attal M et al. Single versus double transplant in myeloma: a randomized trial of the “Inter Group Francais du myelome”. France.

**Quadro I - Critérios de diagnóstico de Mieloma Múltiplo** (Adaptado de Barlogie B *et al.*<sup>8</sup>)

<p><b><i>Critérios major</i></b></p> <p>Biopsia de plasmocitoma</p> <p>Plasmocitose na medula óssea &gt; 30%</p> <p>Pico monoclonal de <math>\gamma</math>-globulinas &gt; 3,5 g/dl para IgG ou &gt; 2,0 g/dl para IgA</p> <p>Excreção urinária de cadeias leves <math>k/\lambda \geq 1,0</math> g/24 h, na ausência de amiloidose</p>
<p><b><i>Critérios minor</i></b></p> <p>Plasmocitose na medula óssea 10- 30%</p> <p>Pico monoclonal de <math>\gamma</math>-globulinas <math>\leq 3,5</math> g/dl para IgG ou <math>\leq 2,0</math> g/dl para IgA</p> <p>Lesões osteolíticas</p>

O diagnóstico de mieloma múltiplo é confirmado pela presença de, pelo menos, um critério *major* e um critério *minor*, ou três critérios *minor* num doente sintomático com doença em progressão.

**Quadro II** – Mieloma múltiplo – Factores com significado prognóstico

(Adaptado de Barlogie B *et al.*<sup>8</sup>)

- . Grau de plasmocitose da medula óssea
- .  $\beta_2$ -microglobulina
- . Idade
- . PCR
- . LDH
- . IL-6
- . Células de mieloma circulantes
- . Alterações citogenéticas complexas
- . Angiogénese tumoral
- . Índice de divisão dos plasmócitos

**Quadro III** – Mieloma múltiplo – Classificação dos Doentes em Grupos de Risco (Adaptado de Barlogie B et al.<sup>8</sup>)

	<b>Baixo Risco</b>	<b>Risco Intermédio</b>	<b>Alto Risco</b>
Alterações citogenéticas	Simple	Entre baixo e alto risco	Complexas
Índice de divisão dos plasmócitos (%)	< 1	1-2	> 2
LDH	normal (N)	1-2 x N	> 2x N
Hb (g/dl)	> 12	8-12	< 8
Plasmocitose medula óssea (%)	< 20	20-50	> 50
$\beta_2$ -microglobulina (mg/l)	< 2,5	2,5-4	> 4
PCR (mg/l)	< 2,5	2,5-4	> 4
Cálcio	N	borderline	aumentado
IgG (g/dl)	< 5	5-7	> 7
IgA (g/dl)	< 3	3-5	> 5
Proteína de Bence Jones (g/l)	< 4	4-10	> 10

**Quadro IV** – Sistema de Estadiamento de Durie & Salmon (Adaptado de Longo D.L.<sup>7</sup>)

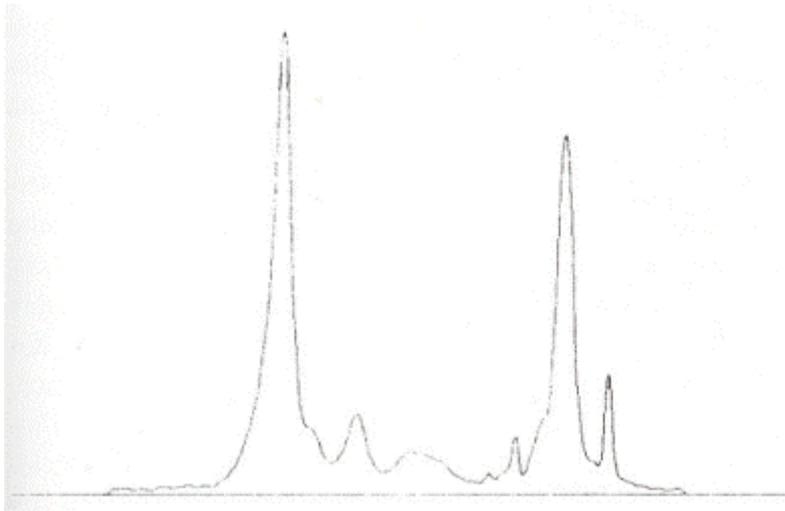
<b>Estádio</b>	<b>Critérios</b>
I	<p>Todos os seguintes:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hemoglobina &gt; 10,5 g/dl; Ht &gt; 32 %</li> <li>2. Cálcio sérico &lt; 3 mmol/l (12 mg/dl)</li> <li>3. Pico monoclonal:               <ol style="list-style-type: none"> <li>a. IgG &lt; 5 g/dl</li> <li>b. IgA &lt; 3 g/dl</li> <li>c. Cadeias leves na urina &lt; 4 g/24 h</li> </ol> </li> <li>4. Ausência de lesões ósseas ou osteoporose</li> </ol>
II	Entre I e III
III	<p>Um ou mais dos seguintes:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hemoglobina &lt; 8,5 g/dl; Ht &lt; 25 %</li> <li>2. Cálcio sérico &gt; 3 mmol/l (12 mg/dl)</li> <li>3. Pico monoclonal:               <ol style="list-style-type: none"> <li>a. IgG &gt; 7 g/dl</li> <li>b. IgA &gt; 5 g/dl</li> <li>c. Cadeias leves na urina &gt; 12 g/24 h</li> </ol> </li> <li>4. Lesões osteolíticas &gt; 3</li> </ol>

**Subclassificação baseada na Creatininémia**

<b>Nível</b>	<b>Estádio</b>
A ≤ 177 μmol/l (≤ 2 mg/dl)	IA
B > 177 μmol/l (> 2 mg/dl)	II AB/ III AB

**Quadro V – Mieloma múltiplo: Esquemas de quimioterapia (Adaptado de Barlogie B *et al.*<sup>8</sup>)**

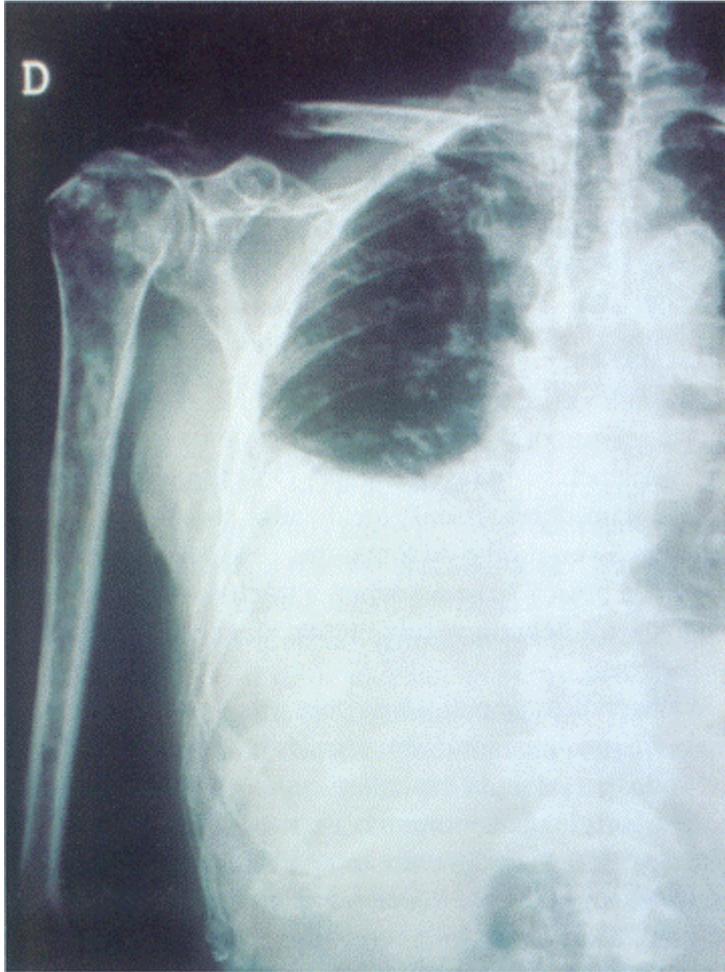
<b>Regime</b>	<b>Fármacos</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Via de Administração</b>	<b>Duração do Tratamento (Dias)</b>
MP	Melfalan	10 mg/m <sup>2</sup>	p.o.	1-4
	Prednisona	1 mg/Kg/dia	p.o.	1-4
M-2	Vincristina	0,03 mg/Kg (2 mg)	e.v.	1
	Carmustina	0,5 mg/Kg	e.v.	1
	Melfalan	0,25 mg/Kg	e.v.	1
	Prednisona	1 mg/Kg/dia	p.o.	1-7
VAD	Vincristina	0,4 mg/dia	e.v.	1-4
	Adriamicina	10 mg/m <sup>2</sup> /dia	e.v.	1-4
	Dexametasona	40 mg/dia	p.o.	1-4,9-12,17-20
DCEP	Dexametasona	40 mg/dia	p.o.	1-4
	Ciclofosfamida	400 mg/m <sup>2</sup> /dia	e.v.	1-4
	Etoposido	40 mg/m <sup>2</sup> /dia	e.v.	1-4
	Cisplatina	10 mg/m <sup>2</sup> /dia	e.v.	1-4
VMCP alternando com VBAP de 3/3 semanas	Vincristina	1 mg/m <sup>2</sup> (1,5 mg)	e.v.	1
	Melfalan	6 mg/m <sup>2</sup>	p.o.	1-4
	Ciclofosfamida	125 mg/m <sup>2</sup>	p.o.	1-4
	Prednisona	60 mg/m <sup>2</sup>	p.o.	1-4
VBAP	Vincristina	1 mg	e.v.	1
	Carmustina	30 mg/m <sup>2</sup>	e.v.	1
	Doxorubicina	30 mg/m <sup>2</sup>	e.v.	1
	Prednisona	60 mg/m <sup>2</sup>	p.o.	1-4
VMCPP/VBAPP	Doses idênticas excepto prednisona na dose de 50 mg qod no intervalo entre os ciclos			
EDAP	Etoposido	100 mg/m <sup>2</sup>	e.v.	1-4
	Cisplatina	25 mg/m <sup>2</sup>	e.v.	1-4
	Citarabina (Ara-C)	1 g/m <sup>2</sup>	e.v.	5
	Dexametasona	40 mg/dia	p.o.	1-5
DT PACE	Dexametasona	40 mg/dia	p.o.	1-4
	Talidomida	400 mg/dia	p.o.	contínuo
	Cisplatina	10 mg/m <sup>2</sup> /dia	e.v.	1-4
	Doxorubicina	10 mg/m <sup>2</sup> /dia	e.v.	1-4
	Ciclofosfamida	400 mg/m <sup>2</sup> /dia	e.v.	1-4
	Etoposido	40 mg/m <sup>2</sup> /dia	e.v.	1-4



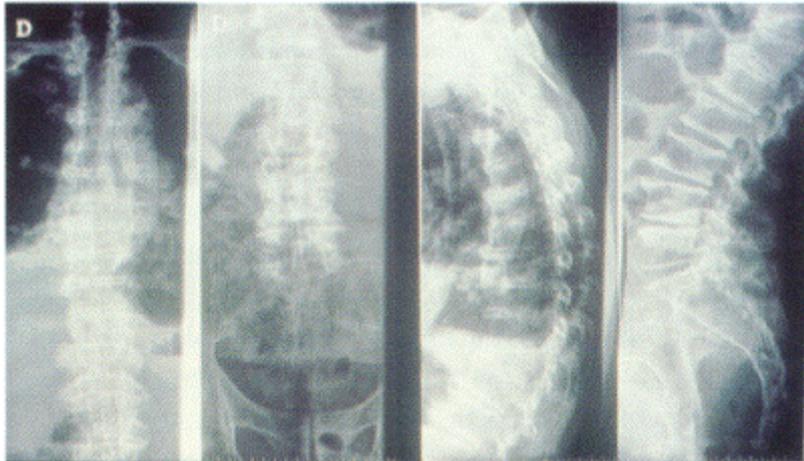
**Fig. 1:** Electroforese das proteínas séricas: hiperproteinemia e pico monoclonal na região gama.



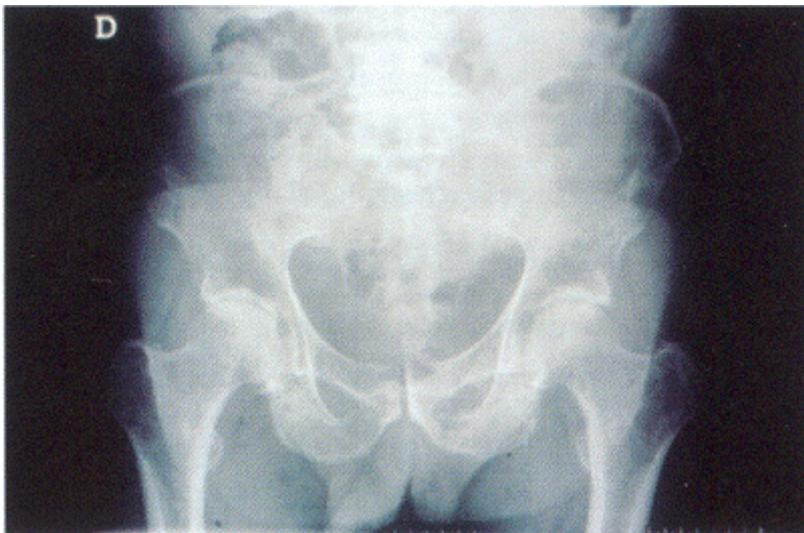
**Fig. 2:** Radiografia do crânio: múltiplas imagens areolares translúcidas na calote craniana.



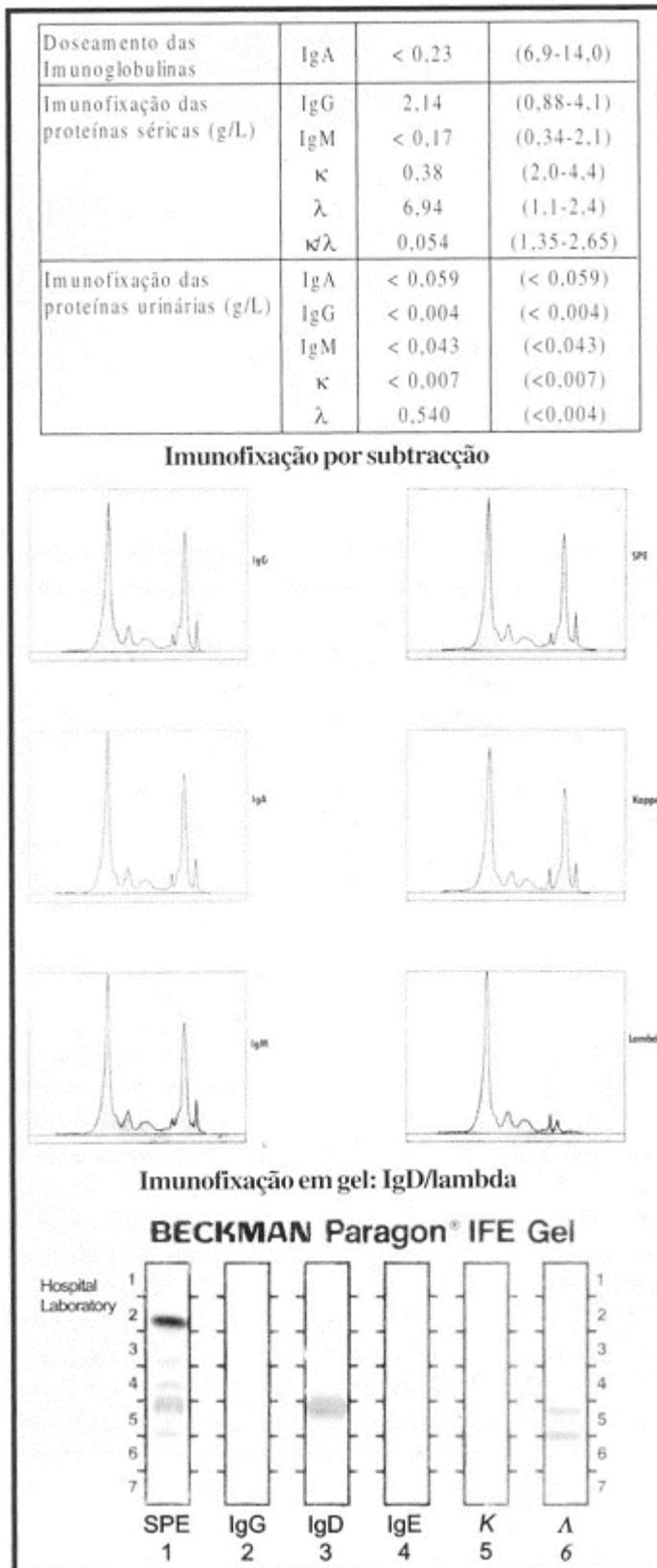
**Fig. 3:** Radiografia da grelha costal e úmeros: múltiplas fracturas ao nível da grelha costal, algumas delas consolidadas com calo ósseo, mais evidente à direita, a que se associam bilateralmente pequenas imagens arredondadas de menor densidade óssea. Úmeros com múltiplas imagens líticas disseminadas.



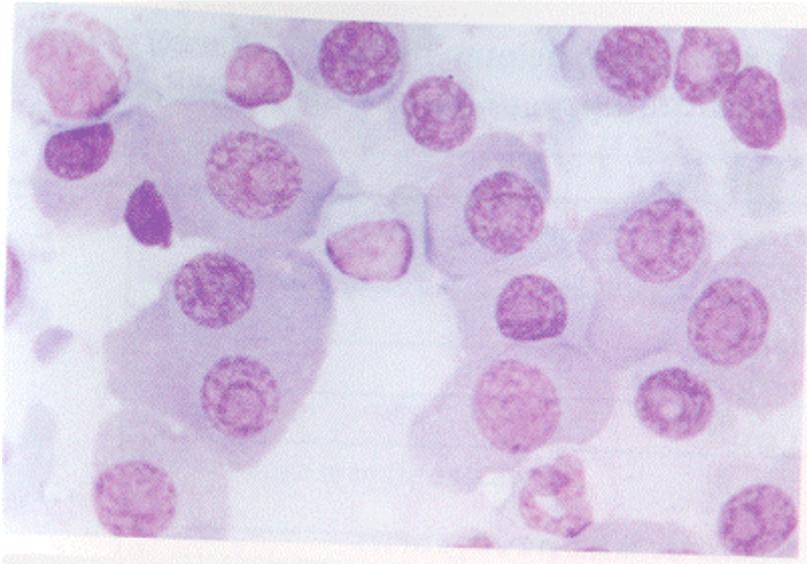
**Fig. 4:** Radiografia da coluna vertebral: deformação em cunha de D11, sugestiva de colapso porótico. Diminuição e alteração da normal densidade óssea a nível de D2. Alterações degenerativas artrósicas evoluídas generalizadas.



**Fig. 5:** Radiografia da bacia: múltiplas imagens líticas disseminadas em ambos os ilíacos e nas extremidades superiores dos fêmures.



**Fig. 6:** Doseamento das imunoglobulinas e imunofixação das proteínas séricas e urinárias: gamapatia biclonal IgD/cadeias lambda e proteinúria de Bence-Jones.



**Fig. 7:** Mielograma: plasmoblastos e proplasmócitos, com frequentes dismorfias, constituindo 90% da celularidade total da medula óssea.



**Fig. 8:** Ecotomografia renal: rins com parênquima hiperecogénico, sugestivo de compromisso parenquimatoso.