

## Dois casos de mieloma múltiplo IgD

### *Two clinical cases of IgD multiple myeloma*

*Rosa Silva\**, *Carla Baptista\*\**, *Isabel Carrapatoso\*\*\**, *Alberto Lourenço\*\*\*\**, *Políbio Serra e Silva\*\*\*\*\**

#### Resumo

*Os autores descrevem dois casos clínicos de mieloma múltiplo IgD lambda, ambos diagnosticados num serviço de Medicina Interna em 1995. A propósito destes casos, tecem algumas considerações sobre este tipo de mieloma múltiplo tão pouco frequente.*

**Palavras chave:** mieloma múltiplo, IgD

#### Abstract

*The authors describe two clinical cases of IgD lambda chain multiple myeloma, both diagnosed in an Internal Medicine Department in 1995. Some considerations are made concerning such an uncommon form of myeloma.*

**Key words:** multiple myeloma, IgD

#### Introdução

O mieloma múltiplo (MM) é responsável por 1% de todas as doenças malignas<sup>1,2,3</sup>, sendo mais frequente na raça negra (2%)<sup>2,4</sup>. A incidência aumenta com a idade e o pico é atingido por volta dos setenta anos, realizando-se o diagnóstico em média pelos 62 anos<sup>5</sup>.

Da proliferação monoclonal das células linfocitárias resulta a produção de moléculas ou subunidades de imunoglobulinas (Igs) que são observadas como bandas anormais na electroforese e, ainda, de linfocinas. Estas Igs anormais chamam-se paraproteínas. São várias as doenças linfoproliferativas associadas à proliferação de paraproteínas. Assim, num estudo realizado pela Mayo Clinic, em 1990, envolvendo 856 doentes com gamapatia monoclonal, foi encontrada a seguinte distribuição: gamopatias monoclonais de significado indeterminado (63%), MM (12%), amiloidose (9%), linfoma (5%), MM solitário ou extramedular (4%), leucemia linfocítica crónica (3%), MM indolente (2%), macroglobulinemia (2%)<sup>1</sup>.

\*Interno do Internato Complementar de Medicina Interna

\*\*Interno do Internato Complementar de Endocrinologia

\*\*\*Interno do Internato Complementar de Imunoalergologia

\*\*\*\*Assistente Graduado de Medicina Interna

\*\*\*\*\*Director de Serviço

Serviço de Medicina II dos Hospitais da Universidade de Coimbra

Recebido para publicação a 08.06.96

A frequência dos vários tipos de MM reflecte as concentrações fisiológicas das várias imunoglobulinas<sup>2,5,6,7,8</sup>. Assim, o MM associado à imunoglobulina D (MM Ig D) representa 1 a 2%<sup>8,9,10,11</sup>, tendo sido descrito pela primeira vez em 1965, por Rowe e Fahey<sup>6,11</sup>.

Tem-se procurado atribuir características particulares aos diversos subtipos de MM. Assim, no que diz respeito ao MM IgD, parece predominar o sexo masculino com idades inferiores a 60 anos<sup>5</sup>; a concentração do pico monoclonal na electroforese é pequena ou indoseável, e a proteinúria de Bence Jones está quase sempre presente. A hepatosplenomegalia, linfadenopatias, lesões extra-ósseas e amiloidose são manifestações comuns<sup>5,6,12</sup>.

#### Casos clínicos

##### Caso 1

JMC (PU nº 290100222) do sexo masculino, 66 anos de idade, raça branca. A 19 de Março de 1995, recorre ao Serviço de Urgência (SU) por anorexia intensa acompanhada de náuseas e vômitos, referindo ainda oligúria e obstipação, sendo, então, internado com o diagnóstico de insuficiência renal e anemia. Dos antecedentes pessoais há a salientar litíase renal e acidente de viação em 1987, de que resultou paraplegia. O exame objectivo revelou palidez mucocutânea e ausência de visceromegalias. Dada a presença da paraplegia, houve dificuldade em se avaliar este doente quanto ao seu estado funcional.

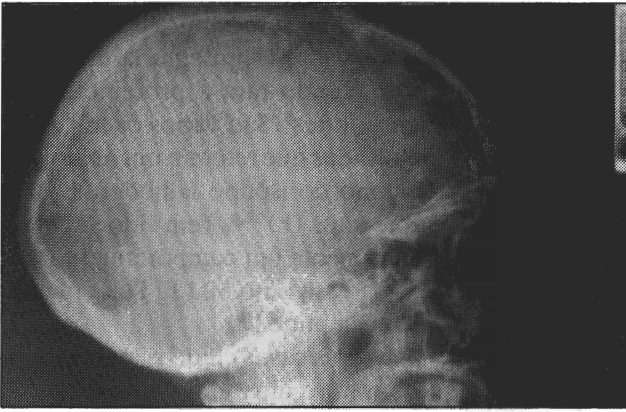
Os exames bioquímicos de rotina revelaram insuficiência renal, hiperuricemia e hipocolesterolemia (Quadro I), com função hepática normal. Os exames hematológicos demonstraram anemia macrocítica (Quadro II).

Dadas as queixas do doente, foi realizada endoscopia digestiva alta que revelou uma gastrite atrófica do corpo e fundo, e uma **bulbite erosiva**. Na urocultura, identificou-se *Pseudomonas aeruginosa* e *Streptococcus agalactiae*.

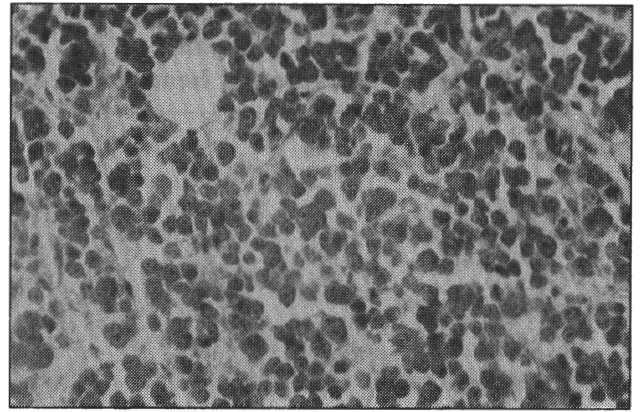
O proteinograma electroforético (PTE) sérico mostrou um pico monoclonal na fracção g globulinas (Fig. 1). A imunolectroforese (IEF) sérica determinou uma gamapatia monoclonal Ig D l acompanhada de hipoglobulinemia G, M e A (Quadro III). A IEF urinária encontrou uma grande quantidade de cadeias leves l (74,30 g/L) em relação às k (0,16 g/L). O medulograma apresentava 60% de plasmócitos, muitos deles atípicos (Quadro III).

A radiografia do esqueleto revelou osteopenia, sem evidência de lesões osteolíticas e, ainda, fracturas antigas relacionadas com o acidente de que foi vítima.

O doente inicia então terapêutica com prednisolona (2 mg/kg/dia) e melfalan (0.25 mg/kg/dia) durante quatro dias cada seis semanas, de acordo com o esquema de Alexanian seguido no Serviço. Além da quimioterapia,



**Figura 1 - Biópsia óssea: invasão da medula por plasmócitos moderadamente diferenciados**



**Figura 2 - Crânio com lesões osteolíticas, "punched-out lesions"**

foram prescritos um inibidor dos receptores H2 (cimetidina), um inibidor da xantina-oxidase (alopurinol) e antibióticos de acordo com o antibiograma (norfloxacina e cotrimoxazol).

Em Julho do mesmo ano, é reinternado por síndrome febril, dores abdominais e mau estado geral. Realiza outra endoscopia digestiva alta com biópsias, tendo sido detectada uma úlcera gástrica. As hemoculturas foram negativas e a urocultura identificou *Pseudomonas aeruginosa*. Nesta altura, foi possível verificar uma melhoria dos parâmetros laboratoriais. Assim, é de salientar uma melhoria da anemia (Hb - 11,1 gr/dl com VGM - 100fl) e da função renal (creatinina - 1,4 mg/dl e azoto ureico - 3,2 mg/dl; ácido úrico - 2,7 mg /dl), mantendo-se a hipocolesterolemia e VSG > 105 mm à 1.<sup>a</sup> hora. No PTE sérico, o pico monoclonal (Fig. 1) teve uma acentuada redução das gamaglobulinas, sendo o doseamento da IgD de 2,060 g/L e das cadeias leves l de 6,26 g/L, apenas acompanhado de diminuição da IgG.

O doente morre no ambulatório seis meses após o diagnóstico e de ter completado três ciclos de quimioterapia.

## Caso 2

IJD (PU nº 390500428) do sexo feminino, 56 anos de idade, raça branca. A 26 de Junho de 1995, é enviada do hospital da área de residência para o SU por insuficiência respiratória aguda, na sequência de terapêutica analgésica para uma "cólica renal". A doente é internada no Serviço de Medicina para esclarecer uma anemia normocrômica normocítica e uma insuficiência renal, detectadas no balanço analítico à entrada. Dos antecedentes pessoais, referia lombalgia com características mecânicas desde há vários meses e astenia, emagrecimento e anorexia com

um mês de evolução. O exame objectivo revelou palidez mucocutânea, ausência de visceromegalias e dificuldade em deambular sem apoio. O seu estado funcional, segundo a escala do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), era de 2/3.

Os exames bioquímicos de rotina confirmaram insuficiência renal, hiperuricemia, hipercalcemia e colesterol das HDL baixo (Quadro I), com função hepática normal. Os exames hematológicos confirmaram anemia normocrômica normocítica (Quadro II). Durante o internamento, a insuficiência pré-renal e a hipercalcemia foram corrigidas apenas com hidratação oral, sendo os últimos valores conhecidos de azoto ureico sérico - 23 mg/dl, creatinina sérica - 1,0 mg/dl e cálcio sérico - 9,2 mg/dl.

O PTE sérico mostrou um pico monoclonal na fracção g globulinas (Fig. 2). A IEF sérica determinou uma gamapatia monoclonal IgD l, acompanhada de hipoglobulinemia G, M e A (Quadro III). A IEF urinária encontrou uma grande quantidade de cadeias leves l (40,8 g/l) em relação às k (3,16 g/l). O medulograma apresentava 59% de plasmócitos, sendo alguns atípicos (Quadro III). A biópsia óssea revelou invasão maciça da me-

**Quadro I  
Parâmetros bioquímicos**

		Caso 1	Caso 2
Idade/sexo		66/masc.	56/fem.
creatinina (mg/dl)	0.6-0.11	2.3	1.7
ureia (mg/dl)	6-22	23	35
cálcio (mg/dl)	8.1-10.4	9.4	11.4
ác. úrico (mg/dl)	3.0-7.0	10.9	11.4
LDH (U/L)	230-470	525	420
colesterolemia(mg/dl)	140-240	86	196
C - HDL (mg/dl)	41-75	34	27

**Quadro II**  
**Parâmetros hematológicos**

		Caso 1	Caso 2
leucocitos (G/L)	4.5-11.0	4.1	10.6
Hb (g/L)	12-16	7.6	8.5
VGM (fl)	86-98	100	88.4
CHCM (g/L)	32-36	36	33
VSG (mm 1 <sup>o</sup> H)	< 20	> 105	92
% plasmócitos M.O.	< 4	60	57

**Quadro III**  
**Parâmetros bioquímicos**

		Caso 1	Caso 2
proteínas (g/dl)	6.2-8.1	7.4	6.3
albumina (g/dl)	3.5-5.6	3.1	4.0
IgG (g/L)	6.94-16.18	4.39	5.44
IgA (g/L)	0.68-3.78	0.50	0.60
IgM (g/L)	0.60-2.63	0.22	0.31
Ig D (g/L)	0.000-0.140	24.200	2.960
Cadeias I (g/L) sérica	2.69-6.38	23.00	3.58
Cadeias K (g/L) sérica	5.74-12.76	2.65	4.15
b2-microglob. (mg/dl)	< 2.10	28.93	5.6
viscosidade plasm.(cp)	1.50-1.72	1.82	-

dula por células plasmocitárias (Fig 3).

A radiografia do esqueleto revelou intensa osteopenia e múltiplas imagens osteolíticas distribuídas pela abóbada craniana (Fig 4) e colos femurais. A tomografia axial computadorizada da coluna lombar revelou alterações estruturais de vários corpos vertebrais, sem compromisso medular.

A doente é submetida ao esquema terapêutico referido no caso anterior, tendo apenas realizado dois ciclos. Por ter emigrado para os Estados Unidos da América, não foi novamente observada, sendo do nosso conhecimento que se encontrava viva em Dezembro de 1995.

## Comentários

A IgD é encontrada em pequeníssimas quantidades no soro e é fortemente susceptível à proteólise<sup>4</sup>. A sua função mantém-se algo obscura; no entanto, sabe-se que é inicialmente detectada na superfície das células B associadas às Igs M, sendo indicadora de células B maduras ou "virgens"<sup>9</sup>. Estas duas imunoglobulinas são importantes receptores de antígenos<sup>2</sup>.

Em regra, os doentes com MM IgD têm pico monoclonal (M) pequeno ou indetectável na electroforese sé-

rica<sup>5,10,11,13</sup> e associam-se em quase todos os casos à proteinúria de Bence Jones, sendo rara a proteinemia de Bence Jones<sup>5</sup>. São vários os trabalhos publicados que referem um nítido predomínio do isótipo lambdal ( $\pm$  90%) sobre kapa (k)<sup>5,6,9</sup>. Tem sido sugerido clinicamente um comportamento menos agressivo no MM Ig D k em relação ao subtipo l<sup>10</sup>.

Nos dois casos clínicos atrás descritos, nota-se uma grande elevação do componente M, sobretudo no caso 1 (Fig. 1). Ambos têm proteinúria de Bence Jones com cadeia leve do isótipo l. No caso 1, verificou-se proteinemia de Bence Jones.

Quanto à distribuição por sexos e idades, a maioria dos trabalhos publicados refere uma maior prevalência para o sexo masculino, e dois terços dos doentes têm menos de 60 anos; portanto, atinge idades mais precoces<sup>5,6</sup>.

Pensa-se que estes mielomas tenham uma sobrevida mais curta, de cerca de 14 meses<sup>5</sup>, talvez associada ao diagnóstico mais tardio, dadas as características electroforéticas já descritas<sup>12</sup> e/ou

um comportamento mais agressivo<sup>10</sup>. No entanto, poderá haver outros factores concorrentes até à data desconhecidos, não parecendo ser importantes os níveis de paraproteinemia nem o compromisso renal<sup>6,14</sup>.

A incidência de insuficiência renal nos MM IgD é elevada (67%)<sup>6,9</sup>, devendo-se talvez à associação destes mielomas com as cadeias leves<sup>5,9</sup>. A presença de amiloidose renal é também mais frequente nos mielomas IgD do que nos restantes, 44% para 6-24%, respectivamente<sup>9</sup>, a que não parece ser alheia a presença de cadeias leves l, independentemente do tipo de MM8. Em nenhum dos casos foi pesquisada a substância amilóide.

Shimamoto e col. realizaram um estudo retrospectivo de 165 casos de MM IgD e concluíram que, de todas as variáveis contempladas ou não no estadiamento de Durie e Salmon ou British Medical Reserch Council, os únicos factores preditores parecem ser, somente, o subtipo de cadeias leves e a contagem de leucócitos<sup>11</sup>.

Quanto à presença de lesões osteolíticas, alguns autores referem uma frequência semelhante à encontrada para os MM de cadeias leves, sendo ela mais comum do que nos Ig G e Ig A<sup>6</sup>.

Claro que todas estas considerações sobre os MM Ig

D são relativas em face do pequeno número das séries. Os autores, a propósito deste trabalho, tiveram oportunidade de rever cinco séries. Assim, a título de exemplo: a Mayo Clinic<sup>10</sup> realizou um estudo retrospectivo englobando 53 doentes com MM Ig D diagnosticados entre 1/Janeiro/1966 e 31/Dezembro/1992 e obteve os

seguintes resultados: queixas ósseas 72%; fadiga 36%; perda de peso 32%; plasmocitomas 19%; amiloidose 19%; insuficiência renal 33%; hipercalcemia 22%; pico M 66% e proteinúria de Bence Jones 96%; cadeias I 60% e K 38%, com 2% de indeterminadas; média de sobrevida, 21 meses.

## Bibliografia

1. Kyle RA. Diagnostic criteria of multiple myeloma. In: Hematol Oncol Clin North Am. W.B. Saunders Company. 1992; 6(2):347-358.
2. Longo DL. Plasma cell disorders. In: Harrison's Principles of Internal Medicine. McGraw-Hill, 13th edition. 1994: 1621-1624.
3. Mayeur D, Gruyer P, Jarreau C, Dubrujeaud J. Hypercalcémie révélatrice d'un myeloma à IgD. Presse Med 1992; 21(37):1774.
4. McIntyre OR. Myeloma. In: Medical Oncology. Calabresi P, Schein PS. McGraw Hill, 2th edition. 1993: 433-435.
5. Foerster J. Multiple Myeloma. In: Wintrobe's Clinical Hematology. McGraw-Hill, 9th edition. 1993: 2219-2249.
6. Jancelewicz Z, Takatsuki K, Sugai S, Pruzanski W. IgD Multiple Myeloma. Review of 133 cases. Arch Intern Med 1975; 135: 87-93.
7. Quéllec A, Bataille R, Levy-Robinet M, Sany J, Ciurana AJ. Myélome Multiple à immunoglobulines D. Études rétrospectives dans le Languedoc. Presse Med 1989; 18(22) 1110-1113.
8. Bergsagel DE. Plasma cell myeloma. In: Hematology. Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ, Lichtman MA. McGraw-Hill, 4th edition. 1991:1114-1140.
9. Deam DR, Busmanis IA, Hussein S, Ratnaik S. Four cases of Multiple Myeloma. Pathol 1991; 23: 339-343.
10. Bladé J, Lust JA, Kyle RA. Immunoglobulin D Multiple Myeloma: Presenting Features, Response to Therapy, and Survival in a series of 53 Cases. J Clin Oncol 1994; 12(11): 2398-2404.
11. Shimamoto Y, Anami Y, Yamaguchi M. A new risk grouping for IgD myeloma based on analysis of 165 Japanese patients. Eur J Haematol 1991; 47: 262-267.
12. Kyle RA. Plasma cell disorders. In: Cecil textbook of Medicine, Saunders Company, Philadelphia, 19th edition. 1992: 971-975.
13. O'Donnell JF, Coughlin CT, LeMarbre PJ. Approach to the patient: evaluation, diagnosis, staging, and questions about treatment. In: Oncology for house officer. Williams & Wilkins. 1992:89-98.
14. Fibbe WE, Jansen J. Prognostic factors in IgD myeloma: A study of 21 cases. Scand J Haematol 1984; 33: 471-475.

## Agradecimentos

Os autores agradecem ao Serviço de Anatomia Patológica, na pessoa da Dr<sup>a</sup> Helena Garcia, a gentileza da imagem cedida.

## Esclarecimento

Devido a uma interpretação dos revisores da revista «Medicina Interna» que se revelou menos correcta, o nome da Dr.<sup>a</sup> Anabela Oliveira, autora principal do artigo «Púrpura trombocitopénica idiopática do adulto: abordagem terapêutica, análise de 30 casos (1991-1995) com breve revisão de literatura», que deveria aparecer em primeiro lugar, foi colocado em terceiro lugar. Aqui deixamos esta rectificação e pedimos as nossas desculpas.