

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

DÊNIS PONTE DIAS GONÇALVES
GABRIELA JARDIM PEREIRA

REPERCUSSÕES CLÍNICAS E LABORATORIAIS EM PACIENTE COM MIELOMA
MÚLTIPLO: RELATO DE CASO

RIO DE JANEIRO
JUNHO/2022

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

DÊNIS PONTE DIAS GONÇALVES
GABRIELA JARDIM PEREIRA

REPERCUSSÕES CLÍNICAS E LABORATORIAIS EM PACIENTE COM MIELOMA
MÚLTIPLO: RELATO DE CASO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
à UNIGRANRIO como requisito para a
obtenção do grau de médico

Orientadora: Paula de Carvalho Mesquita Chita

RIO DE JANEIRO
JUNHO/2022

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

DÊNIS PONTE DIAS GONÇALVES
GABRIELA JARDIM PEREIRA

REPERCUSSÕES CLÍNICAS E LABORATORIAIS EM PACIENTE COM MIELOMA
MÚLTIPLO: RELATO DE CASO

Aprovado por: Prof. _____

Prof. _____

Em _____ de _____ de _____

RIO DE JANEIRO
JUNHO/2022

DEDICATÓRIA

Dedicamos o trabalho aos nossos familiares que, incessantemente, forneceram a base necessária para alcançarmos a conclusão do curso de Medicina com a competência e valores dignos de um bom profissional.

Dedicamos, também, aos nossos amigos, pelo apoio e o amor compartilhado.

Aos nossos mestres da vida acadêmica, os quais transferiram o conhecimento médico com toda clareza e paciência, nos ensinando a praticar a medicina da forma mais humana possível.

Ao nosso paciente, que nos foi solícito e colaborou com a pesquisa em prol do estudo da Medicina.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a Deus pela possibilidade de realizar nossos objetivos e sonhos na vida terrena.

Aos nossos pais, pelo ensino de qualidade que nos forneceram para obtermos sucesso profissional e principalmente, realização pessoal.

À nossa orientadora, Dra. Paula Mesquita, que nos conduziu, direcionou e apoiou nossas escolhas deste trabalho com toda paciência, dedicação e disponibilidade para compartilhar seu vasto conhecimento da área médica.

Aos professores Dra. Hedi Marinho e Dr. Luis Cesar Lopes pelos ensinamentos essenciais acerca da produção de trabalhos acadêmicos.

Ao nosso paciente pela simpatia, disponibilidade e cordialidade que permitiu a produção desse relato de caso, contribuindo para a evolução do estudo de doenças raras na Medicina.

“Para nós os grandes homens não são aqueles que resolveram os problemas, mas aqueles que os descobriram”.

Albert Schweitzer

RESUMO

O mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia maligna progressiva e incurável. Ela se desenvolve nos linfócitos B e é caracterizada pela proliferação excessiva de plasmócitos na medula óssea. Representa a segunda neoplasia hematológica mais comum e a prevalência é maior a partir da quinta década de vida, no sexo masculino e raça negra. As manifestações da doença são diversas, sendo a dor óssea o sintoma mais frequente e a anemia a alteração laboratorial mais encontrada. A escolha do regime terapêutico é individual e tem como opções a quimioterapia, radioterapia e transplante de células-tronco hematopoiéticas, além do tratamento de suporte. Este relato de caso estuda um paciente do sexo masculino, 62 anos, negro, com queixas respiratórias, dor lombar intensa, fraqueza em membros e sintomas constitucionais há 6 dias, associado a anemia crônica sem causa esclarecida e alterações renais. A biópsia de medula óssea que é essencial para o diagnóstico do mieloma mostrou ocupação por elementos de aspecto plasmocitoide. Após a realização de mais exames complementares, o diagnóstico foi estabelecido e foi iniciado o tratamento pela equipe de hematologia. O objetivo deste relato de caso é apresentar uma patologia frequentemente subdiagnosticada na prática médica devido a seu quadro clínico inespecífico e tem o intuito de elucidar a necessidade de os profissionais de saúde conhecerem o quadro clínico e laboratorial da doença para fornecer precocemente o diagnóstico e tratamento necessário.

PALAVRAS-CHAVE: Mieloma Múltiplo; Neoplasia maligna; Gamopatia Monoclonal de Significado Indeterminado; Parestesia; Transplante autólogo

ABSTRACT

Multiple myeloma (MM) is a progressive and incurable malignant neoplasm. It develops in B lymphocytes and is characterized by excessive proliferation of plasma cells in the bone marrow. It represents the second most common hematological neoplasm and the prevalence is higher after the fifth decade of life, in males and blacks. The manifestations of the disease are diverse, with bone pain being the most frequent symptom and anemia the most common laboratory alteration. The choice of therapeutic regimen is individual and has options for chemotherapy, radiotherapy and hematopoietic stem cell transplantation, in addition to supportive treatment. This case report studies a male patient, 62 years old, black, with respiratory complaints, severe low back pain, weakness in limbs and constitutional symptoms for 6 days, associated with chronic anemia without an clarified cause and kidney changes. Bone marrow biopsy, which is essential for the diagnosis of myeloma, showed occupation by elements of plasmacytoid aspect. After performing more complementary tests, the diagnosis was established and treatment was started by the hematology staff. The objective of this case report is to present a pathology that is frequently underdiagnosed in medical practice due to its nonspecific clinical condition and aims to elucidate the need for health professionals to know the clinical and laboratory status of the disease in order to provide early diagnosis and necessary treatment.

KEYWORDS: Multiple Myeloma; Malignant neoplasm; Monoclonal gammopathy of undetermined significance; Paresthesia; Autologous transplant.

LISTA DE ABREVIATURAS E OU SIGLAS

B2M	Beta 2 microglobulina
CLL	Cadeia Leve Livre
CP	Células Plasmáticas
CRD	Ciclofosfamida + Lenalidomida + Dexametasona
CVD	Ciclofosfamida + Bortezomib + Dexametasona
Dara-VRd	Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomida + Dexametasona
EPS	Eletroforese de Proteínas Séricas
FR	Fatores de Risco
GMSI	Gamopatia Monoclonal de Significado Indeterminado
Hb	Hemoglobina
Ht	Hematócrito
Ig	Imunoglobulina
ISS	Sistema internacional de estratificação
MM	Mieloma Múltiplo
MMA	Mieloma Múltiplo Assintomático
ML	Mieloma Latente
MO	Medula Óssea
PET Scan	Tomografia por Emissão de Póstron
PL	Plasmócitos
PM	Proteína Monoclonal
RD	Lenalidomida + Dexametasona
RNM	Ressonância Nuclear Magnética
R-ISS	ISS Revisada
TC	Tomografia Computadorizada
TCTH	Transplante Células-Tronco Hematopoiéticas
VRD	Bortezomib + Lenalidomida + Dexametasona
VTD	Bortezomib + Talidomida + Dexametasona

LISTA DE FIGURAS E ILUSTRAÇÕES

Figura 1- Modelo de fisiopatologia e progressão do MM.....	15
Figura 2- Esquema terapêutico para casos de MM em recém-diagnosticados.....	25

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Principais sinais e sintomas do MM e suas respectivas fisiopatologias.....	16
Quadro 2 - Fluxograma diagnóstico do MM e outras patologias.....	19
Quadro 3 - Resultados de exames laboratoriais no início de cada ciclo de quimioterapia.....	30

SUMÁRIO

1 – INTRODUÇÃO	12
2 - FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	13
2.1 - HISTÓRIA, DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA	13
2.2 - ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA	14
2.3 - CLÍNICA	16
2.4 - DIAGNÓSTICO	18
2.4.1 - EXAMES LABORATORIAIS E DE IMAGEM	19
2.5 - ESTADIAMENTO	21
2.6 - MANEJO DA GMSI E MIELOMA LATENTE	22
2.7 - MANEJO DO MIELOMA MÚLTIPLO	23
2.8 - TRATAMENTO DE SUPORTE	26
3 – MATERIAL E MÉTODOS	27
3.1 – DESENHO	27
3.2 - METODOLOGIA DE PESQUISA BIBLIOGRÁFICA	27
4 – RELATO DE CASO	27
5 – DISCUSSÃO	30
6 – CONSIDERAÇÕES FINAIS	33
7 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	35

1 – INTRODUÇÃO

O Mieloma Múltiplo (MM) é uma neoplasia hematológica maligna das células linfóides (células B), caracterizada pela proliferação desregulada e clonal de plasmócitos na medula óssea (MO). Tais plasmócitos produzem e secretam imunoglobulina (Ig) monoclonal, ou apenas um fragmento desta, chamada proteína monoclonal ou proteína M. A alta produção e concentração dessas substâncias estão associadas a disfunções orgânicas como: destruição óssea, supressão hematopoiética, falência renal, e maior risco de desenvolver infecções, levando a possíveis quadros de septicemia e óbito.^{1,2}

O MM é responsável por 1% das mortes ocasionadas por câncer no ocidente e 2% no mundo, além de ocupar o segundo lugar no ranking de doenças oncológicas mais comuns, depois dos linfomas, mais especificamente o não-Hodgkin. No Brasil, a média aproximada da idade dos pacientes diagnosticados com a doença é de 60 anos, muitas das vezes sendo o reconhecimento de forma tardia ou em estágios avançados.² Além disso, existe um predomínio da doença em homens e uma disparidade racial, sendo duas vezes mais comum em negros do que em brancos.³

Dentre as manifestações clínicas da doença, a dor óssea é o sintoma mais comum (80%), seguido de anemia (75%), a qual contribui para o quadro de fraqueza; insuficiência renal com elevação sérica de creatinina >2mg/dl (20%); trombocitopenia, neuropatia periférica e hipercalcemia (15%).² Aproximadamente 2% dos pacientes desenvolvem a forma extramedular da doença, formando plasmocitomas fora da MO, em tecidos moles ou outros órgãos.³

O exame padrão-ouro para diagnosticar o MM é a biópsia de medula óssea. Nela é possível identificar e quantificar plasmócitos clonais que, se apresentados com valores acima de 10% somado a, pelo menos, um dos achados clínicos clássicos, formam os critérios diagnósticos da doença.^{4,5}

Apesar de incurável, o tratamento é utilizado para aumentar a sobrevida dos pacientes diagnosticados, o qual se baseia em transplante autólogo de células hematopoiéticas, quimioterapia, tratamento de suporte sintomático e uso de outras drogas, como imunomoduladores, anticorpos monoclonais, inibidores de proteassoma e alquilantes.⁶

O caso relatado evidencia um paciente que se encaixa nos padrões da doença, iniciando o quadro com o desenvolvimento de anemia e, posteriormente, desenvolvendo outras complicações, como dor lombar, alterações laboratoriais como hipercalcemia e disfunção renal, estabelecendo o diagnóstico após sua internação no serviço de clínica médica de um hospital federal, no município do Rio de Janeiro. Apesar do manejo correto, o paciente apresentou um

dos efeitos adversos ligados a um dos medicamentos da quimioterapia e foi decidido pela equipe interromper o tratamento e manter o paciente em observação clínica.

O objetivo do presente estudo foi apresentar um caso clínico de um paciente com MM que apresentou toxicidade ao VELCADE (Bortezomibe), para que, além de contribuir com a literatura médica para a facilitação do reconhecimento da patologia, a qual é subdiagnosticada na prática médica, também haja a discussão sobre as melhores condutas para pacientes recém diagnosticados e incentivar o manejo de possíveis efeitos adversos ligados à quimioterapia.

2 - FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 - HISTÓRIA, DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

O MM é definido por uma neoplasia hematológica progressiva e incurável, caracterizado pela proliferação maligna de plasmócitos derivados de um único clone na MO. Tais plasmócitos são liberados na corrente sanguínea e são responsáveis pela produção e secreção de Imunoglobulina Monoclonal, ou apenas um fragmento dessa, chamada proteína M.^{1,2,7}

Os primeiros relatos de casos de MM apareceram na literatura médica na década de 1840. Em 1848, William Macintyre e Henry Bence Jones descreveram uma proteína anormal na urina de um paciente com MM e, em 1889, Otto Kahler descreveu as características clínicas da doença. O cientista sueco Arne Tiselius desenvolveu o isolamento eletroforético de proteínas séricas na década de 1930 e em 1961, outro cientista sueco, Jan Waldenström, descreveu a proteína M monoclonal encontrada nos pacientes com MM.⁸

Sua incidência é de 1% dentre todas as neoplasias malignas, sendo a segunda neoplasia hematológica mais comum. Tendo em vista o maior reconhecimento da história natural da doença e sua fisiopatologia, melhores recursos laboratoriais necessários para sua identificação, aumento da expectativa de vida e exposição crônica a agentes poluentes, a incidência do MM se mostra como uma curva crescente ao longo dos anos.¹⁻³ A idade média de início é de 66 anos, e apenas 2% dos pacientes têm menos de 40 anos de idade no momento do diagnóstico.³

A população norte-americana, no ano de 2017, foi diagnosticada com 30.280 novos casos, sendo 12.590 mortes relacionadas à afecção.⁷ Em 2020, houve o surgimento de 3300 novos casos no Canadá, sendo 1950 homens e 1400 mulheres, representando uma incidência anual de 9,6 em 100.000 para homens e 6,0 em 100.000 para mulheres.⁹ A incidência mundial é de, aproximadamente, 160.000 novos casos e de 106.000 mortes por ano atribuídas ao MM.

O mieloma representa cerca de 1,3% do total de cânceres em brancos e 2% em negros, e 13% de todos os cânceres hematológicos em brancos e 33% em negros.¹⁰

O MM é considerado incurável e seu curso clínico é heterogêneo. Os resultados ligados à sobrevida se correlacionam com o estágio da doença no momento do diagnóstico, a presença de indicadores prognósticos, tratamento precoce para limitar ou evitar danos irreversíveis em órgãos-alvo e enfatizando a importância do diagnóstico oportuno, preciso e completo.⁹

2.2 - ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

O MM possui etiologia ainda não identificada completamente. A doença tem sido encontrada com mais frequência entre fazendeiros, trabalhadores que lidam com madeira e couro e entre aqueles expostos aos derivados do petróleo. Também é cogitado que haja relação entre indivíduos expostos à radiação de ogivas nucleares na Segunda Guerra Mundial, já que foi observada com frequência nas vítimas após um período de latência de 20 anos.⁷ Além disso, familiares de primeiro, segundo grau e gêmeos idênticos de pacientes com MM aparentam ter maior probabilidade de desenvolver a doença.¹¹

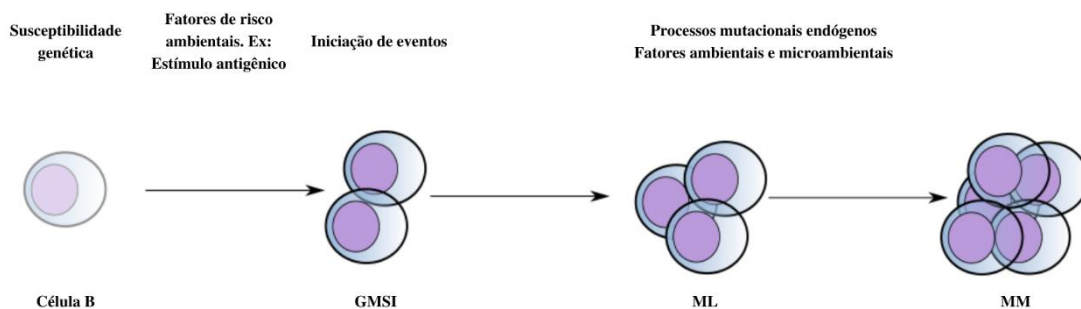
A hipótese de que o MM poderia ter algum componente familiar e ser herdado por gerações foi sugerida, pela primeira vez, na década de 1920. Desde então, várias famílias com múltiplos casos de MM, e outras patologias envolvendo células plasmáticas (CP) foram relatadas à comunidade científica. Motivado por estudos epidemiológicos demonstrando agregação familiar, há um interesse significativo em identificar variantes de sequências de DNA que predisõem ao MM, porém, até o momento, nenhum locus gênico de suscetibilidade de alta penetrância foi identificado. No entanto, uma possível proposta que tenta determinar a causa da doença engloba a perda de função dos genes DIS3 e KDM1A.⁸

Para associar possíveis polimorfismos a traços da doença, uma abordagem de pesquisa que tem como objetivo analisar todo o genoma humano, denominada Genome-Wide Association Studies, foi utilizada para identificar variantes genômicas que estão estatisticamente associadas a um risco para uma doença ou a uma característica específica dela. Tal pesquisa foi utilizada para avaliar os possíveis genomas ligados à herdabilidade do MM e demonstrou que, provavelmente, há uma herança poligênica, fazendo com que indivíduos da mesma família apresentem risco mais elevado de desenvolverem a patologia.^{8,12}

Esta doença frequentemente é precedida pela Gamopatia Monoclonal de Significado Indeterminado (GMSI), a qual é definida como uma condição clínica pré-maligna, que pode evoluir para o MM em 1% dos casos, aproximadamente. Ela está presente em 3 a 4% da

população acima dos 50 anos e a maior prevalência do MM em pessoas negras, comparados com brancos (2:1), pode estar relacionada com esta condição. Por ser assintomática ou silenciosa, somente 10% dos pacientes recém diagnosticados com MM têm uma história de GMSI preexistente, apesar de quase 100% dos casos de MM serem precedidos pelo GMSI.³ Esta é uma condição com baixo risco de conversão para a doença sintomática, porém pode ser necessário um acompanhamento clínico mais rigoroso quando identificada. A probabilidade do desenvolvimento de sintomas aumenta proporcionalmente à carga de CP clonais, gerando a condição que é definida como um novo estado clínico assintomático chamado Mieloma latente (ML), definindo-se como um estágio intermediário que se associa a um maior risco de progressão para o MM. A figura 1 evidencia o processo fisiopatológico ligado ao surgimento de sintomas de acordo com o aumento progressivo de CP.^{8,9}

Figure 1 - Modelo de fisiopatologia e progressão do MM



Fonte: Adaptação de “Hemminki K. - Epidemiology, genetics and treatment of multiple myeloma and precursor diseases”

A fisiopatologia ligada ao MM é interpretada como a resolução de uma neoplasia maligna, ou seja, a presença de crescimento desregulado e invasão tecidual. A princípio, ocorre a proliferação clonal exacerbada de plasmócitos dentro da medula óssea. Com isso, há o surgimento de uma proteína monoclonal (Proteína M), produzida por esses plasmócitos, podendo ser identificada tanto no sangue do paciente quanto na urina. A estrutura dessa proteína é composta por uma cadeia leve (Kappa ou Lambda) e uma cadeia pesada (IgG, IgA, IgM, IgD ou IgE). O tipo de mieloma depende de qual combinação de Imunoglobulina (Ig) está sendo produzida exacerbadamente. Além disso, também há a produção de cadeias leves livres, ou seja, que não estão associadas à cadeia pesada da Ig, podendo servir como marcador para o rastreio

e diagnóstico de MM em exames laboratoriais. Se detectada na urina do paciente, passa a ser chamada de Proteínas de Bence Jones.^{7,11}

Após a iniciação do processo primário da fisiopatologia do MM com a produção em massa das Ig, ocorre a infiltração e adesão destas em diversos tecidos corporais previamente saudáveis, causando alterações e gerando os sintomas.^{7,11} No quadro abaixo é possível identificar alguns sintomas da doença ligados às suas respectivas fisiopatologias.⁷

Quadro 1 - Principais sinais e sintomas do MM e suas respectivas fisiopatologias

Achados Clínicos	Mecanismos Fisiopatogênicos
Alterações ósseas / Hipercalcemia	Expansão tumoral, ativação osteoclástica somado a inibição osteoblástica
Insuficiência Renal	Depósito de cadeias leves, hipercalcemia, toxicidade por anti-inflamatórios não-esteroidais ou contraste
Anemia / Fadiga	Infiltração da medula óssea, inibição da eritropoiese, diminuição da eritropoetina.
Infecções recorrentes	Queda de plasmócitos “normais”, alteração funcional de células de defesa (neutrófilos, monócitos, macrófagos)
Sintomas neurológicos	Formação e deposição de proteínas amiloides, Hipercalcemia, compressão da medula espinhal por plasmocitomas
Sangramento	Disfunção plaquetária, alteração dos fatores de coagulação pelas Ig

Fonte: próprio autor.⁷

2.3 - CLÍNICA

Pelo caráter heterogêneo da doença, sua manifestação pode ocorrer de forma silenciosa ou sintomática. Na forma silenciosa (MMA – Mieloma múltiplo assintomático), normalmente o paciente só percebe alterações por meio de exames laboratoriais, como hipercalcemia, anemia, proteinúria e, a partir disso, buscam diagnósticos compatíveis. Em formas sintomáticas, o quadro clínico é resultante da proliferação celular tumoral na medula óssea e pelos danos renais que a doença ocasiona, apesar dos sinais e sintomas serem brandos e inespecíficos.^{13,14}

As manifestações normalmente encontradas são dor óssea, anemia e fadiga. A anemia ocorre em, aproximadamente, 75% dos indivíduos, sendo a manifestação laboratorial mais comum e, muitas vezes, a única a aparecer no início da doença. Tem como característica ser normocítica e normocrômica e pode ocorrer por ausência de resposta à eritropoietina, por citocinas produzidas pelas células do MM e diluição resultante a um nível aumentado de Ig e processos infiltrativos da MO. Além disso, ocorrem citopenias por supressão da MO e alterações da coagulação, gerando níveis elevados de proteínas monoclonais que interferem com as vias normais de coagulação, o que pode causar hemorragias e eventos trombóticos. Os pacientes apresentam outros sintomas decorrentes da síndrome anêmica como: fadiga, perda ponderal, astenia, anorexia e sonolência.^{13,14}

A dor óssea é o sintoma mais relatado da doença (aproximadamente 80% dos casos), pois corresponde à destruição óssea e, geralmente, é relatada na anamnese como lombalgia mecânica. Esta manifestação é consequência da multiplicação das células clonais na medula óssea, ativação dos osteoclastos (mediada por fatores ativadores dos osteoclastos) e perda da função osteoblástica, devido à sua supressão pelas células do mieloma.^{1,7} Tal queixa indica atividade neoplásica, gerando um estágio clínico mais avançado da doença, sendo responsável pela maior morbidade e mortalidade. Em casos da doença atingir a fase metastática, o acometimento da coluna vertebral gera perda de sua função mecânica. É comum ocorrer fraturas ósseas patológicas e a presença de lesões osteolíticas em radiografias de pelve, coluna e crânio.¹⁴

Podem ocorrer alterações neurológicas associadas à ação direta dos anticorpos monoclonais contra os nervos ou por deposição de fibrilas amiloides. As lesões ósseas localizadas podem causar colapso vertebral, levando à compressão da medula espinhal, ocasionando dor e disfunção neurológica de variados graus, incluindo casos de paraplegia associada a incontinência urinária e/ou fecal, constituindo uma emergência médica.^{7,13}

A insuficiência renal está presente em, aproximadamente, 20-35% dos pacientes com MM, devido à nefropatia por depósito de cilindros de cadeia leve e a presença de hipercalcemia. Em cerca de 80% dos casos de MM aparecem cadeias leves de proteínas na urina, filtradas rapidamente pelos glomérulos, chamadas proteínas de Bence Jones, que, por serem tóxicas aos túbulos renais, podem provocar nefropatia crônica nestes doentes, denominado “Rim do Mieloma”, caracterizado pela atrofia tubular renal proximal, formação de cilindros eosinofílicos no túbulo distal e inflamação com fibrose intersticial.¹⁵

A hipercalcemia está relacionada com a alteração do metabolismo ósseo e com a produção de várias citocinas que levam ao aumento da reabsorção óssea e a liberação de cálcio, podendo causar outros sintomas como alterações do estado mental, letargia, náuseas, vômitos e constipação.^{13,15}

As infecções oportunistas são comuns no quadro de MM, sendo consideradas como a principal causa de mortalidade da doença. Isso ocorre devido à alteração funcional dos linfócitos T e B, levando a um risco significativo de desenvolver infecções bacterianas, virais e fúngicas. Somado a isso, a hipogamaglobulinemia está relacionada com a diminuição da produção e o aumento da destruição de anticorpos normais.^{7,14}

Outros fatores que comprometem imunologicamente os pacientes são relacionados ao uso de imunossupressores (causando neutropenia), diminuição de Ig normais, idade avançada, presença de insuficiência renal e sobrecarga de ferro por múltiplas transfusões sanguíneas. Os locais mais comuns de infecção são: trato urinário (31%), respiratório (29%) e corrente sanguínea (12%).¹⁴

Vale ressaltar, que outros sintomas também podem ser encontrados, tais como: febre (7,9%), hepatomegalia (8,9%) e esplenomegalia (5,9%).⁷

2.4 - DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de MM é realizado a partir da biópsia de medula óssea com presença de plasmocitose clonal ($\geq 10\%$) ou confirmação histopatológica de plasmocitoma somado a qualquer um dos seguintes eventos definidores da doença:¹⁴

- Evidência de lesão em órgãos-alvo - Critérios CRAB: hipercalcemia, insuficiência renal, anemia, lesões ósseas;
- Plasmocitose clonal $\geq 60\%$ na MO, mesmo na ausência de lesões de órgão-alvo, taxa de cadeia leve livre (CLL) no soro ≥ 100 ;
- Mais de uma lesão óssea focal ≥ 5 mm à ressonância magnética (RM)

A maioria dos pacientes evolui de um estágio pré-maligno assintomático, conhecido como GMSI, que por ser assintomático, sua identificação é feita por análise laboratorial.¹³

Em alguns pacientes, também pode ser reconhecido outro estágio pré-maligno assintomático, porém mais avançado, denominado Mieloma Latente (ML) ou *Smouldering Myeloma*. Esta condição apresenta aumento significativo do risco para o desenvolvimento do MM em comparação à GMSI.¹⁶

Com base nos critérios do International Myeloma Working Group, pode-se diferenciar GMSI, ML, MM, plasmocitoma solitário e outras doenças plasmocitárias, como mostra o quadro 2 a seguir.¹⁷

Quadro 2 - Fluxograma diagnóstico do MM e outras patologias

GMSI (Gamopatia Monoclonal de Significado Indeterminado)	Proteínas Monoclonais no soro <30g/L
	Células plasmáticas clonais na MO <10%
	Nenhuma evidência de outros distúrbios de células B
	Ausência de comprometimento de órgãos alvo ou critérios "CRAB"
MML (Mieloma Múltiplo Latente)	Células plasmáticas na MO entre 10% a 60%
	PM no soro (IgG ou IgA) ≥ 30 g/L e/ou PM na urina ≥ 500 mg/24h
	Ausência de comprometimento de órgãos alvo ou critérios "CRAB"
MM (Mieloma Múltiplo)	Células plasmáticas na MO ≥ 10%
	Proteínas monoclonais no soro e/ou urina
	Biópsia com plasmocitomas ósseos ou extramedulares
	Presença de comprometimento de órgãos alvo ou critérios "CRAB"
Comprometimento de tecidos ou órgãos (CRAB)	Hipercalemia: Níveis de cálcio > 1mg/dL acima do limite superior normal ou > 11mg/dL
	Insuficiência Renal: Clearance de creatinina < 40 mL/min ou creatinina > 2 mg/dL
	Anemia: Hemoglobina 2 g/dL abaixo do limite inferior normal ou hemoglobina < 10 g/dL
	Lesões Ósseas: uma ou mais lesões líticas ou osteoporose com fraturas de compressão via tomografia ou ressonância

Fonte: Adaptação de Palumbo A, et. al - International Myeloma Working Group Consensus Statement for the Management, Treatment, and Supportive Care of Patients with Myeloma Not Eligible for Standard Autologous Stem-Cell Transplantation

2.4.1 - EXAMES LABORATORIAIS E DE IMAGEM

O diagnóstico laboratorial do MM é realizado com base nos seguintes exames e suas respectivas funções:^{3,13,17}

- Eletroforese de proteínas séricas (EPS) e/ou urinárias

-Necessária para a detecção e avaliação de PM, além da visualização de picos monoclonais

- Visualização e caracterização da proteína de Bence Jones
- Dosagem sérica de Imunoglobulina (Ig)
 - É importante para a identificação do tipo de PM, sendo do tipo IgG em 50% dos casos, aproximadamente.
- Caracterização das cadeias pesadas e leves por imunofixação e dosagem de CLL no soro
 - Utilizadas para avaliar a relação Kappa/Lambda anormal
- Hemograma Completo
 - Utilizado para identificação de anemia (normalmente normocítica-normocrômica, com valores de hemoglobina 2g/dL abaixo do limite inferior do valor normal/basal do doente ou hemoglobina <10g/dL
 - Menos frequentemente, pode-se observar leucopenia e trombocitopenia.
- Hematoscopia do sangue periférico
 - O principal achado no esfregaço de sangue periférico é o fenômeno de Rouleaux, em que ocorre o empilhamento de hemácias
 - Podem ser observadas dacriócitó, ou “hemácias em lágrima”, achado associado à infiltração da medula óssea por CP.^{7,11}
- Função renal e eletrólitos
 - Usado para avaliar possível quadro de disfunção renal aguda pelo clearance de creatinina <40mL/min.
 - Desbalanço de eletrólitos, principalmente o cálcio, com valores >11mg/dL ou 1mg/dL acima do limite superior da normalidade
- Biópsia Medular
 - A biópsia medular é solicitada para avaliar a infiltração dos plasmócitos na MO. Geralmente esta avaliação é feita histologicamente, mas também pode ser feita por imunocoloração ou citometria de fluxo.
- Aspirado de MO (Mielograma, imunofenotipagem e cariótipo/FISH)
 - Se disponível, é possível solicitar o aspirado de MO com coleta de material para mielograma, imunofenotipagem e cariótipo/FISH em que há imunopositividade para CD79a, CD138, CD38 e CD56. Apesar de não haver anormalidade citogenética patognomônica para MM, recomenda-se

FISH para pesquisa de algumas mutações como por exemplo t(11;14) e t(4;14).¹⁸

- Inventário Ósseo

- A avaliação de lesões líticas é essencial devido à alta probabilidade que pacientes com MM têm de apresentar osteoporose como resultado de atividade osteoclástica em desequilíbrio.
- Os exames radiológicos comumente indicados são: Radiografias (RX), Tomografia Computadorizada (TC), Ressonância Magnética (RM) e Tomografia por emissão de prótons (PET Scan).
- Na radiografia, os locais utilizados para a visualização são crânio, colunas cervical, torácica e lombar, pelve, arcos costais, úmeros, raios, ulnas, fêmures, tíbias e fíbulas, onde podem ser encontradas múltiplas lesões líticas sem halo de esclerose.
- Com a TC e RM avalia-se com mais precisão a extensão da lesão óssea e das estruturas adjacentes, especialmente em áreas de difícil avaliação, como a coluna. São recomendados na suspeita de compressão medular. –
- O PET Scan também pode ser utilizado para avaliar lesões ósseas não visualizadas nos demais exames radiológicos. Tais métodos podem, também, ser úteis para avaliar progressão da doença e a resposta terapêutica.

2.5 - ESTADIAMENTO

Com os avanços tecnológicos, o reconhecimento e possibilidade de tratamento com melhora importante da qualidade de vida dos pacientes com MM aumentou significativamente. Além de tais avanços, também foi possível o desenvolvimento de métodos para realizar o estadiamento, diagnóstico e tratamento individualizado. Primeiramente, era utilizado um sistema de estadiamento proposto por Durie e Salmon, amplamente utilizados, que levavam em consideração uma combinação de fatores, como hemoglobina, cálcio sérico, componente monoclonal, acometimento ósseo e creatinina sérica, os quais se relacionam à massa tumoral, sendo uma ferramenta de análise para identificar em qual estágio da doença se encontra o paciente.¹⁹

Hoje, o método mais utilizado é o ISS (Sistema Internacional de Estadiamento), o qual avalia a combinação de Beta 2 microglobulina (B2M) sérica com a albumina sérica, sendo um método confiável e de fácil análise.^{11,19}

O ISS é dividido em 3 estágios:

- I. B2M sérica < 3,5 mg/dL e Albumina sérica $\geq$ 3,5 g/dL
- II. Estadiamento entre I e III
- III. B2M $\geq$ 5,5 mg/dL

Com os avanços nessa área do conhecimento e da biologia molecular, foram adicionados mais 2 critérios: Anormalidades cromossômicas (Escala FISH – Fluorescent in situ hybridization) e desidrogenase láctica (DHL), importantes para avaliar, principalmente, o prognóstico dos pacientes. Portanto, foi criada a escala R-ISS (ISS revisada), a qual avalia os outros critérios adicionados:^{11,18}

- I. ISS I + FISH risco padrão + DHL normal
- II. R-ISS entre estadio I e III
- III. ISS III + FISH alto risco + DHL aumentado

2.6 - MANEJO DA GMSI E MIELOMA LATENTE

O manejo da GMSI e ML está diretamente ligada à probabilidade de progressão para o MM. A GMSI apresenta 1% de probabilidade, uma vez que, para ML, o risco anual de progressão é de 10% nos primeiros 5 anos após o diagnóstico, 3% nos 5 anos subsequentes e 1% após esse período.⁸ No entanto, os riscos variam dentro desses grupos e indivíduos com GMSI e ML devem, portanto, passar por uma estratificação para determinar o risco de desenvolver MM ou uma doença linfoproliferativa associada. O grupo da Mayo Clinic MM construiu um modelo para prever o risco de progressão da GMSI com base em três parâmetros:²⁰

- Proteína M ($\geq$ 15 g/L);
- O tipo de proteína M (não-IgG);
- Presença da relação de cadeias leves livres Kappa/Lambda anormal.

Neste modelo, o risco absoluto de progressão em 20 anos foi avaliado de acordo com a quantidade de fatores de risco (FR) de cada paciente.²⁰

0 FR - 5% (GMSI de baixo risco)

1 FR - 21% (GMSI de médio/baixo risco)

2 FR - 37% (GMSI de alto/médio risco)

3 FR - 58% (GMSI de alto risco)

Nesses casos, pelo fato de não existirem estudos robustos que justifiquem o tratamento precoce desse achado clínico, o tratamento só é recomendado a partir do momento que surgem sintomas, porém os pacientes devem se manter sob vigilância clínica devido ao risco de evolução.²⁰

Por outro lado, a estratificação de risco do ML pode indicar certa conduta terapêutica, segundo estudo randomizado, em fase 3, que mostra que pacientes estratificados como portadores de ML com alto risco de progressão para MM sintomático são beneficiados se realizarem o tratamento, que consiste em nove ciclos de indução de lenalidomida-dexametasona seguida de manutenção com lenalidomida.^{21,22}

Embora o tratamento de indivíduos assintomáticos com distúrbios de células plasmáticas seja teoricamente atraente, existem preocupações de que o tratamento precoce aumente o custo terapêutico na ausência de evidências robustas que apoiem a sobrevida ou um benefício na qualidade de vida.²⁰ Apesar de não receberem tratamento específico para interromper a evolução natural da doença, devido aos dados que demonstram maior risco de infecção, indivíduos com GMSI, ML e MM devem ser vacinados contra o vírus influenza, pneumococos e haemophilus influenzae.²⁰ A vacina contra o COVID-19 ainda está sendo avaliada no calendário vacinal de pacientes portadores de MM.⁸

2.7 - MANEJO DO MIELOMA MÚLTIPLO

Antes da década de 60, o tratamento do MM era direcionado somente ao alívio dos sintomas frente ao controle da doença. Devido aos efeitos citotóxicos, o Uretano foi utilizado em meados da década de 1900 até se mostrar ineficaz em 1966. No final da década de 1950, outro agente citotóxico, Melfalano, tornou-se disponível e, quando combinado com prednisona, que isoladamente reduz os níveis de proteína M, gera a primeira terapia combinada a produzir resposta objetiva no MM. Com o objetivo de induzir a remissão completa através do uso de concentrações maiores de citotóxicos, altas doses de Melfalano seguido de transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) foram relatados pela primeira vez em um paciente com MM em 1983. A Talidomida, usada inicialmente pelas propriedades antiangiogênicas, foi usada com sucesso por Bart Barlogie em 1997 para tratar um paciente com MM e o primeiro ensaio clínico de seu uso foi publicado em 1999. Os inibidores de proteassoma foram desenvolvidos no final do século 20 com o objetivo de interferir na degradação ordenada e temporal de

proteínas responsáveis pela proliferação de células cancerígenas. Em 2004, enfim, foi publicado o primeiro ensaio demonstrando a eficácia do inibidor de proteassoma “Bortezomibe” no MM.^{8,14}

Atualmente, o TCTH é o tratamento considerado padrão-ouro para completar e consolidar a resposta terapêutica no MM. Quando comparado à quimioterapia isolada, o TCTH prolonga a sobrevida livre de progressão e a sobrevida global e é realizado imediatamente após a terapia de indução. Não há nenhum tratamento medicamentoso disponível, no momento, para o tratamento curativo de MM.²³

Após o diagnóstico e a estratificação de risco, todos os pacientes devem ser avaliados para determinar a elegibilidade para TCTH, que serão os que se encaixam nos seguintes critérios:²³

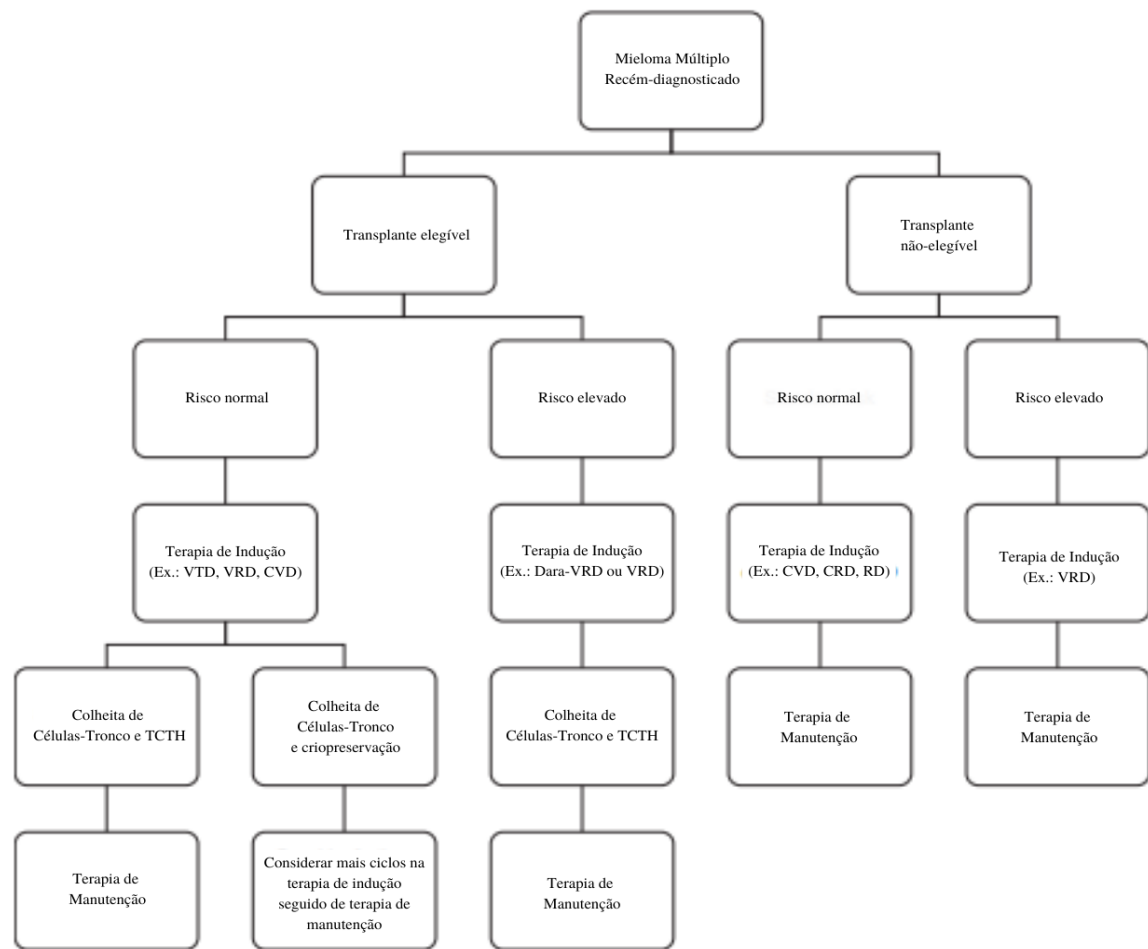
- Idade < 75 anos;
- Bilirrubina direta < 2,0 mg/dL;
- Creatinina sérica < 2,5 mg/dL, a menos que em diálise crônica estável;
- Avaliação da capacidade funcional;
- Função cardíaca preservada (classe funcional I ou II da escala New York Heart Association).

Os demais pacientes que não se encaixam nos critérios acima, deverão ser tratados com quimioterapia antineoplásica paliativa. Além disso, a radioterapia pode ser utilizada como tratamento paliativo e sintomático para lesões localizadas.²³

A terapia de indução é necessária antes do TCTH para reduzir a carga da doença, melhorar os sintomas e diminuir os danos aos órgãos, reduzindo o número de células plasmáticas e a quantidade de proteína M.²⁴

Os planos terapêuticos mais comuns contêm Bortezomibe, Talidomida ou Lenalidomida e Dexametasona. O Bortezomibe classifica-se como um agente antineoplásico inibidor de proteassoma, a Talidomida e a Lenalidomida são agentes imunomoduladores e, por fim, a Dexametasona é da classe dos corticosteroides e ajudam na diminuição dos níveis séricos de Proteína M em consolidação com TCTH. Lenalidomida e Bortezomibe também são usados na terapia de manutenção, dependendo do risco do paciente. As taxas gerais de resposta da terapia com essas drogas são geralmente >80%.⁸ A figura 2 abaixo esquematiza e facilita a visualização do esquema terapêutico proposto para casos recém-diagnosticados de MM.^{8,23}

Figure 2 - Esquema terapêutico para casos de MM recém-diagnosticados



Fonte: Adaptado de “Hemminki K. et all. Epidemiology, genetics and treatment of multiple myeloma and precursor diseases”

Legenda: MM - Mieloma Múltiplo; VTD - Bortezomib, Talidomida, Dexametasona; VRD - Bortezomib, Lenalidomida, Dexametasona; CVD - Ciclofosfamida, Bortezomib, Dexametasona; Dara-VRd - Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomida, Dexametasona; CRD - Ciclofosfamida, Lenalidomida, Dexametasona; RD, - Lenalidomida, Dexametasona; TCTH - Transplante De Células-Tronco Hematopoiéticas.

As drogas aprovadas para o uso possuem boa eficácia, porém podem gerar alguns efeitos colaterais indesejados para os pacientes. Alguns deles são:¹¹

- Neuropatia periférica pela Talidomida e/ou Bortezomibe;
- Diminuição da Imunidade;
- Risco aumentado de eventos tromboembólicos;
- Infecção oportunista, principalmente por Herpes Zoster

2.8 - TRATAMENTO DE SUPORTE

Patologias associadas e sintomas adicionais também diminuem a qualidade de vida dos pacientes. Portanto, além do tratamento principal da patologia, faz-se necessária a identificação e tratamento de suporte das principais complicações do MM.²⁵

Com incidência de 20% a 40%, a disfunção renal é uma complicação comum no MM e está associada a significativa morbidade e mortalidade. Pode ser gerada por causas comuns (depósito de cadeias leves, hipercalcemia e desidratação) como por causas menos frequentes (amiloidose e infiltração de plasmócitos). Portanto, a otimização da função renal por meio do tratamento de infecções, evitar desidratação e drogas nefrotóxicas, terapia antimieloma, como inibidores de proteassoma e agentes imunomoduladores, melhoram a função renal e a sobrevida global.²⁵

Danos à estrutura óssea também são observados. CPs malignas secretam fatores ativadores de osteoclastos e inibidores de osteoblastos que levam à reabsorção óssea, portanto Bisfosfonatos intravenosos ou denosumabe são iniciados em pacientes que requerem terapia devido à eficácia na prevenção de eventos relacionados ao esqueleto. Entretanto, osteonecrose de mandíbula e fraturas femorais são complicações conhecidas relacionadas ao uso de tais medicamentos.⁸ Além disso, a radioterapia pode ser usada para mitigar a dor secundária a lesões ósseas e prevenir fraturas, assim como cirurgias podem ser necessárias para prevenir ou tratar fraturas, bem como melhorar a dor com doença óssea vertebral significativa.^{23,25}

Pacientes com discrasia de células plasmáticas e/ou que recebem terapia com imunomoduladores apresentam risco aumentado de complicações trombóticas, sendo necessária a introdução de aspirina, heparina de baixo peso molecular, ou anticoagulantes orais diretos para a profilaxia de eventos ligados a essa natureza.⁸

Infecção é uma causa significativa de morbidade e mortalidade em pacientes com MM, principalmente nos 3 primeiros meses de terapia de indução, sendo recomendado o uso de Levofloxacino neste período. Profilaxia antimicrobiana adicional com uso de aciclovir, fluconazol e trimetoprim-sulfametoxazol também pode ser realizada.⁸

Pacientes com MM correm risco significativo de morbidade e mortalidade por infecção viral pelo SARS-CoV-2, sendo observado durante a pandemia do COVID-19. Considerando que o desenvolvimento e a aprovação de vacinas reduzirão a transmissão e o risco de doenças graves pela COVID-19, há preocupações de que pacientes com MM, particularmente aqueles com doença ativa, recebendo tratamento ou com imunomodulação, não gerem uma resposta de anticorpos adequada e continuem expostos ao risco de infecção e gravidade.⁸

3 – MATERIAL E MÉTODOS

3.1 – DESENHO

Esse estudo é observacional e descritivo do tipo relato de caso, associado a revisão bibliográfica e avaliação de prontuário de um paciente com diagnóstico de Mieloma Múltiplo de um hospital federal no município do Rio de Janeiro.

3.2 - METODOLOGIA DE PESQUISA BIBLIOGRÁFICA

Foram consultados os trabalhos disponíveis nas plataformas: PubMed, SciELO, Medline, Lilacs, Google Acadêmico e livros textos nos idiomas português e inglês, no período de 2007 a 2022 relativos ao conhecimento do mieloma múltiplo.

4 – RELATO DE CASO

Homem, 62 anos, negro, natural do Rio de Janeiro – RJ, maqueiro, portador de obesidade grau II, hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus tipo 2, em acompanhamento ambulatorial para investigação de anemia crônica, é admitido no serviço de clínica médica de um hospital federal no município do Rio de Janeiro. No momento da admissão, relatou quadro de febre, tosse produtiva, mialgia, dispneia aos mínimos esforços há 6 dias. Ao exame físico, apresentava-se lúcido e orientado, com fácies de dor, descorado (++/4+), levemente taquipneico (22 irpm), saturação de O₂ a 94%, com estertores audíveis em base pulmonar direita, ritmo cardíaco regular, sem sopros ou extrassístoles durante a ausculta, abdome globoso, sem dor à palpação e membros com sinais de insuficiência venosa (classificação CEAP 1), com panturrilhas livres e sem sinais de trombose venosa profunda.

Os exames na admissão apresentaram as seguintes alterações:

- TC de tórax: “Padrão em vidro fosco na periferia e hipotransparência em base pulmonar direita e ápice esquerdo”
- Hemograma: anemia normocítica-normocrômica
 - Hemácias = 2,7 M/mm³
 - Hemoglobina = 7.9mg/dl
 - Concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) = 33 g/dL
 - Leucócitos = 9.600/mm³
 - Bastões = 17%
 - Plaquetas = 149.000/mm³,

- Esfregaço com análise hematológica evidenciando Dacriócitos ou “Hemácias em lágrima”
- D-dímero = 2.160 ng/mL;
- PCR = 4,45

Com base no quadro clínico, é indicada a internação do paciente no setor de Clínica Médica para o tratamento de pneumonia comunitária e seguimento da investigação do quadro hematológico.

Durante a internação, foi descartado o diagnóstico de COVID-19 pela negatização do RT-PCR para o SARS-COV-2, e iniciada antibioticoterapia com Ceftriaxona e Azitromicina para o quadro pulmonar, evoluindo de forma satisfatória, sem febre ou alterações hemodinâmicas, mantendo-se estável.

Com a estabilização do paciente, a investigação da anemia foi continuada e, apesar de sua alta hospitalar no serviço de clínica médica no dia 10/11/2021, o paciente foi encaminhado e orientado a retomar o acompanhamento com a equipe de Hematologia do HFCF, a qual solicitou e avaliou o resultado dos seguintes exames:

- Exame Histopatológico - Biópsia de MO: “Medula óssea com celularidade global de cerca de 80%. Elementos hematopoiéticos pouco visíveis. É ocupada por elementos ora de aspecto plasmocitoide, ora de natureza indeterminada”.
- B2-microglobulina = 3,6mg/dL
- Proteína M (Monoclonal) = 2,95g/dL
- Cadeia Leve Kappa = 731 mg/dL (VR= 170 a 370 mg/dL)
- Proteínas totais = 9,1 mg/dL (VR= 6 a 8mg/dL)
- Albumina = 3,5 g/dL (VR= 3,9 a 5,3 g/dL)
- Globulina = 5,6 g/dL (VR= 2 a 4 g/dL)
- Eletroforese = - $\alpha 1$ = 4,5 g/dL / $\alpha 2$ = 7,8g/dL
 - $\beta 1$ = 4,75g/dL / $\beta 2$ = 2,9g/dL
 - γ = 36,4g/Dl
- Inventário ósseo:
 - RX de Crânio: “Calota craniana de espessura e densidade levemente aumentada em região parietoccipital”.
 - RX de Pelve: “Sinais de desmineralização óssea leve. Osteófitos marginais nas cristas tibiais, ilíacos e ísquios, bilateralmente. Sinais de artrose com esclerose sacro-ilíacas notadamente à direita e sínfise púbica. Não há sinais de fratura”.

- RX de Tórax: “Sinais de espondiloartrose e sindesmófitos proeminentes em vários níveis”
- RX de Coluna Cervical: “Osteófitos marginais, notadamente C4 a C7 com sindesmófitos anteriores e laterais; Aumento da densidade nos corpos vertebrais e diminuição do trabeculado; áreas hipertransparentes em C4 a C6”.
- RX de Coluna Toraco-Lombar: “Artrose interapofisária lombar inferior difusa com esclerose posterior e osteófitos marginais difusos na coluna dorsal com sindesmófitos laterais”.
- RX de Coluna Lombossacra: “Osteófitos marginais nos corpos vertebrais e osteoartrose interfacetária lombar inferior e sacro-iliaca, bilateralmente”.
- Ecocardiografia transtorácica (EcoTT): “remodelamento concêntrico leve, função sistólica global do VE preservada em repouso, disfunção diastólica tipo I e insuficiência mitral leve”.

Baseado na interpretação dos exames complementares e no quadro clínico do paciente, foi confirmado o diagnóstico de MM do tipo IgG e iniciado a quimioterapia no dia 26/11/21 com o esquema CYBORD (CVD: Ciclofosfamida + Bortezomibe + Dexametasona) com ciclos a cada 28 dias, além de acompanhamento com exames laboratoriais ao início de cada novo ciclo, como evidencia o quadro 3 abaixo.

Quadro 3 - Resultados de exames laboratoriais no início de cada ciclo da quimioterapia

	17/11/2021	28/12/2021	03/03/2022	04/04/2022
Hemácias (M/mm ³)	2,54	2,88	3,26	3,98
Hemoglobina (g/dL)	7,2	8,4	9,7	12,4
Hematócrito (%)	22,1	25,9	30	37,3
VCM (fL)	87	89	92	93
Leucócitos (/mm ³)	5100	8900	13800	11400
Eosinófilos (%)	2			
Bastões (%)	4	5	12	3
Segmentados (%)	70	69	64	87
Linfócitos (/mm ³)	19	20	15	9
Monócitos (%)	5	6	4	
Plaquetas (/mm ³)	107000	209000	333000	139000
Eritroblastos (%)	5	1		
IgA (mg/dL)	17,1		38	58,2
IgG (mg/dL)	5220		2050	2010
IgM (mg/dL)	10,9		< 4,17	41,1
Creatinina (mg/dL)	1,1	0,9	0,8	0,7
Ureia (mg/dL)	34	18	25	53
Cálcio (mg/dL)		10,4	10,4	
Glicose (mg/dL)	107		128	262
Proteínas totais (g/dL)	8,7	7,5	7,1	
Albumina (g/dL)	3,2	3,3	3,8	
Globulina (g/dL)	5,5	4,2	3,3	
LDH (U/L)	208			

Fonte: Próprio autor

Legenda: VCM - Volume corpuscular médio; LDH - Lactato desidrogenase

Após o término do 3º ciclo, paciente apresentou efeitos colaterais ao Bortezomibe (VELCADE), como fraqueza, parestesia em membros, além de dificuldade para deambular, sendo optado, portanto, interrupção do tratamento, observação clínica e acompanhamento ambulatorial, que permanece até os dias atuais.

5 – DISCUSSÃO

O MM é uma neoplasia hematológica progressiva e incurável. Seu reconhecimento pode ocorrer de forma ocasional, onde há identificação de alterações laboratoriais sem sintomas associados (estágios pré-malignos) ou, como no presente estudo, baseado na clínica inicial do paciente com posterior investigação direcionada para as possíveis causas.^{1,2} Quando ocorre

desta forma, normalmente a doença encontra-se em estágios mais avançados, onde os sintomas já interferem na qualidade de vida do paciente.³

No caso relatado, primeiramente pode-se perceber que a patologia acomete um idoso, negro, o que fala a favor da relação comumente encontrada na literatura, onde há a proporção de 2 negros para 1 branco com o diagnóstico estabelecido.⁸ Muito provavelmente, o paciente era portador da GMSI, condição pré-existente em aproximadamente 100% dos casos, porém não havia feito investigação específica, devido ao fato da condição ser silenciosa e assintomática. Junto a isso, a idade do paciente corresponde à maior prevalência vista em idosos, apesar do diagnóstico não ser exclusivo dessa faixa etária.^{8,9}

O paciente apresentava queixas evolutivas de astenia, dores em coluna lombar e membros inferiores com dificuldade de deambulação, somado a alterações laboratoriais, tais como anemia normocítica-normocrômica, hipercalcemia e disfunção renal. Portanto, é perceptível que sua condição alcançou estágios avançados sem que o diagnóstico fosse realizado em tempo hábil de prevenir os sintomas.³

Dado o momento de sua internação, podemos observar quadro de pneumonia bacteriana, patologia comumente associada ao MM, devido à susceptibilidade infecciosa que os pacientes apresentam.¹⁴

O diagnóstico foi baseado na soma das alterações sistêmicas que o paciente apresentou com o resultado dos seguintes exames:

- Biópsia de MO, a qual evidenciou 80% de celularidade global, ora de aspecto plasmocitoide, ora de aspecto indeterminado;
- Pico monoclonal da fração gama à EPS;
- Presença de proteína M circulante;
- Dosagem de IgG, atingindo 1721 mg/dL, valor acima do limite de referência (VR: 1500 mg/dL);
- Visualização de dacríócitos à hematoscopia.
- Anemia normocítica-normocrômica (Hemácias: 2,54 M/mm³ // Hemoglobina: 7,2 g/dL // Hematócrito: 22,1% // Volume Corpuscular Médio: 87 fL // CHCM = 33)
- Alterações na consistência óssea visualizadas nas radiografias.

O laudo liberado da biópsia de MO não descreve a porcentagem exata de células plasmáticas, que seria a evidência ideal para o fechamento do diagnóstico (>10%), porém relata

a presença de aspecto plasmocitoide, indicando infiltração medular, além de um padrão hipercelular, o que corrobora para a presença da patologia. Além disso, a hipercelularidade medular, apesar de não quantificada, é sugestivo de mieloma múltiplo pela produção monoclonal exacerbada de plasmócitos. Os dacriócitos encontrados estão presentes quando há qualquer forma de compressão da medula óssea, formando hemácias em formatos diferentes, favorecendo, inclusive, hemólise.^{7,11} Entretanto, tendo em vista todos os achados laboratoriais somados à sua clínica e exames complementares, foi possível o reconhecimento do MM do tipo IgG com proliferação clonal da fração gama à eletroforese de proteínas.

Em seus exames radiológicos foram utilizadas somente imagens radiográficas para avaliar o inventário ósseo, não sendo visualizada nenhuma fratura patológica, apesar da dor em região lombar intensa referida pelo paciente. Entretanto, as radiografias mostraram áreas de hipertransparência e esclerose em regiões ósseas de pelve e coluna, o que diria a favor da hiperfunção osteoclástica concomitante à hipofunção osteoblástica, diminuindo a resistência e aumentando a probabilidade de fratura em tais regiões.^{1,2} Apesar da indicação pela literatura, não houve a realização de TC para o diagnóstico de lesões ósseas patológicas, RM para avaliar se há infiltração da medula óssea ou compressão medular/radicular, ou PET-Scan, também para avaliação de lesões ósseas, além de identificar formas extramedulares da doença.⁷

Pela estratificação de risco, o paciente apresentou-se no estágio II da escala ISS, interpretado como risco intermediário.^{11,19} A escala R-ISS, mais atual, não pôde ser utilizada pois, apesar de resultados laboratoriais demonstrarem LDH em um valor normal (208 U/L), não foram avaliadas anormalidades cromossômicas pela escala FISH.¹⁸

Levando em consideração o diagnóstico realizado, deve-se designar a possibilidade de realização do TCTH, terapia ideal para remissão dos sintomas e melhora do quadro.²³ De acordo com os critérios de inclusão na realização do transplante, o paciente em questão apresentava-se elegível para o tratamento, entretanto, a equipe de hematologia optou por classificá-lo como inelegível para o procedimento. Tal conduta se contrapõe com a literatura médica, todavia, como não houve justificativa em prontuário, não é possível inferir a real motivação por manter essa classificação.

Partindo do pressuposto que o paciente foi classificado corretamente, a figura 2 mostra que o esquema CVD (CYBORD) foi indicado de forma ideal, visto que tal esquema terapêutico é utilizado para casos classificados como inelegíveis à realização TCTH e com risco baixo/intermediário pelas escalas de estratificação de risco.^{8,20}

Após 3 ciclos completos da quimioterapia e evolução significativa dos sintomas, com estabilidade clínica e melhora laboratorial progressiva, foi descrito em prontuário que o paciente desenvolveu toxicidade pelo uso de um dos medicamentos do esquema, o VELCADE (Bortezomibe), manifestando com parestesia em membros e fraqueza em MMII, seguindo apenas com vigilância clínica. De acordo com a literatura, inibidores do proteassoma como Bortezomibe ou Talidomida têm chances relativamente altas de desenvolverem sintomas neurológicos, como o apresentado pelo paciente em questão.^{7,11} Entretanto, a clínica do MM é rica em sinais e sintomas, englobando, também, alterações neurológicas. Com isso, seria importante a realização de RM para excluir a possibilidade de o paciente ter desenvolvido neuropatia periférica por compressão da medula espinhal.⁷

A neuropatia periférica se apresenta com sintomas sensoriais, podendo levar o paciente a relatar queimação, parestesia, hiperestesia ou dor. É classificada em quatro graus de acordo com a sintomatologia referida. No grau 1, o paciente é assintomático e só ocorre perda de reflexos profundos, sendo recomendado manter o esquema terapêutico com as doses inicialmente prescritas. O grau 2 se apresenta com parestesia moderada, afetando atividades diárias, sendo indicada a diminuição das doses prescritas. No grau 3 os sintomas são graves e impedem a realização das atividades diárias, sendo indicada a suspensão do tratamento até melhora do quadro apresentado. No grau 4 a neuropatia é incapacitante, sendo recomendado a interrupção do tratamento.^{13,26} No caso relatado, o paciente apresentou parestesia em MMII e membros superiores associado a fraqueza em MMII e dificuldade à deambulação. Portanto, encontra-se no grau 2, já que suas atividades diárias não foram interrompidas pela parestesia, sendo mais indicada a diminuição das doses do que sua suspensão.

Até o presente momento, encontra-se em acompanhamento médico pelo serviço de hematologia de um hospital federal no município do Rio de Janeiro, classificado, ainda, como um caso não elegível para a realização do TCTH, devendo fazer apenas o tratamento quimioterápico paliativo. Contudo, pelo efeito adverso apresentado, não está em uso de nenhuma medicação específica.

6 – CONSIDERAÇÕES FINAIS

O MM é um tumor hematológico progressivo e, por enquanto, incurável. O reconhecimento da patologia é importante em estágios iniciais, porém, em casos assintomáticos, é encontrado acidentalmente por meio da investigação de alterações nos exames de rotina, como

foi relatado no presente estudo. O reconhecimento precoce é importante para evitar a manifestação sintomática da doença e sua progressão, e assim, melhorar a qualidade de vida dos pacientes e aumentar sua sobrevida.

Os achados comumente encontrados nos estágios assintomáticos devem ser reconhecidos precocemente em exames rotineiros simples para avaliação da função renal, monitorização dos níveis de eletrólitos, análise de hemogramas e interpretados como uma possível manifestação inicial de um estágio pré-maligno, para que os profissionais possam investigar com mais clareza e precisão o possível diagnóstico de MM.

Por estar mais ligado a indivíduos negros com idade entre 50 e 60 anos, é indicado que seja feita a monitorização por meio dos exames citados principalmente para estes pacientes, porém não diminui a importância de investigar na população como um todo, visto que existem diagnósticos em pacientes jovens e ainda é estudada a possibilidade da herança familiar ligada à genética do MM.

É possível a identificação de algumas condutas que diferem das propostas observadas nos estudos científicos citados como referência deste relato de caso, não sendo esclarecidos os reais motivos dessas. É importante que se leve em consideração a probabilidade da falta de recursos nos hospitais públicos atualmente, fator que contribui para a tomada de decisão baseada no que está disponível, muitas vezes contrapondo estudos científicos robustos que formalizariam outro tipo de manejo.

Por fim, este estudo teve o objetivo de trazer à literatura médica o contexto da doença, suas diferentes formas de apresentação e um relato de caso que pudesse fortalecer o conhecimento acerca da área para que se torne um assunto palpável e de fácil entendimento para a comunidade médica, favorecendo o reconhecimento e o correto manejo da patologia pelos profissionais de saúde, sempre com o intuito de promover melhor qualidade de vida a todos.

7 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Silva ROP e, Brandão KMA, Pinto PVM, Faria RMD, Clementino NCD, Silva CMF, et al. Mieloma múltiplo: características clínicas e laboratoriais ao diagnóstico e estudo prognóstico. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia* [Internet]. 2009 Apr;31(2):63–8. Available from: <https://www.scielo.br/pdf/rbhh/v31n2/aop1309>
2. Luzes C, Salema Z, De Carvalho C. DIAGNÓSTICOS, TRATAMENTOS E PROGNÓSTICOS DO MIELOMA MÚLTIPLO DIAGNOSES, TREATMENTS AND PROGNOSTICS OF MULTIPLE MYELOMA. *revistaeletronicafunvicorg Rev Ciên Saúde* [Internet]. 2019;1(1):1–9. Available from: <https://revistaeletronicafunvic.org/index.php/c14ffd10/article/viewFile/120/118>
3. Rajkumar SV, Kumar S. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clinic Proceedings* [Internet]. 2016 Jan 1;91(1):101–19. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025619615008952>
4. Cowan AJ, Green DJ, Kwok M, Lee S, Coffey DG, Holmberg LA, et al. Diagnosis and Management of Multiple Myeloma: A Review. *JAMA* [Internet]. 2022 Feb 1;327(5):464–77. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2788522>
5. Mikhael JR, Dingli D, Roy V, Reeder CB, Buadi FK, Hayman SR, et al. Management of Newly Diagnosed Symptomatic Multiple Myeloma: Updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Consensus Guidelines 2013. *Mayo Clinic Proceedings*. 2013 Apr;88(4):360–76.
6. Fernández-Lázaro D, Fernández-Lázaro CI, Caballero García A, Córdova Martínez A. [Immunomodulator drugs for the treatment of multiple myeloma]. *Revista Medica De Chile* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2021 Nov 12];146(12):1444–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30848748/>
7. J Larry Jameson. *Harrison Princípios da medicina interna*. 20th ed. Brasil: Mcgraw-Hill Education; 2019.
8. Hemminki K, Försti A, Houlston R, Sud A. Epidemiology, genetics and treatment of multiple myeloma and precursor diseases. *International Journal of Cancer*. 2021 Aug 30;149(12):1980–96.
9. Bergstrom DJ, Kotb R, Louzada ML, Sutherland HJ, Tavoularis S, Venner CP. Consensus Guidelines on the Diagnosis of Multiple Myeloma and Related Disorders Myeloma Canada Research Network Consensus Guideline Consortium Recommendations. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2020 Feb;
10. Vincent Rajkumar S. Multiple Myeloma. *Current problems in cancer* [Internet]. 2009;33(1):7–64. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2743983/>

11. Hoffbrand V, Pettit JE, P A H Moss, Carlquist I. Fundamentos em hematologia. Editorial: Porto Alegre: Artmed; 2006.
12. Luo Z, Lin C, Shilatifard A. The super elongation complex (SEC) family in transcriptional control. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2012 Aug 16;13(9):543–7.
13. Duarte Caldeira I. Mieloma Múltiplo: Diagnóstico e Abordagem Terapêutica [Internet]. 2019. Available from: https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/43336/1/MICF_Ines_Caldeira.pdf
14. Michels TC, Petersen KE. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. *American Family Physician* [Internet]. 2017 Mar 15;95(6):373–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28318212/>
15. Maiolino A, Magalhães RJP. Mieloma Múltiplo e insuficiência renal. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia* [Internet]. 2007 Mar 1 [cited 2022 May 16];29:86–91. Available from: <https://www.scielo.br/j/rbhh/a/CNyR5jCQ5m7dS4yFJT74DRj/?lang=pt>
16. Rajkumar SV. Updated Diagnostic Criteria and Staging System for Multiple Myeloma. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 2016 May;(36):e418–23.
17. Palumbo A, Rajkumar SV, San Miguel JF, Larocca A, Niesvizky R, Morgan G, et al. International Myeloma Working Group Consensus Statement for the Management, Treatment, and Supportive Care of Patients With Myeloma Not Eligible for Standard Autologous Stem-Cell Transplantation. *Journal of Clinical Oncology*. 2014 Feb 20;32(6):587–600.
18. Análise comparativa entre hibridização in situ por fluorescência e cariótipo em pacientes com mieloma múltiplo e a importância de ambas as pesquisas [Internet]. www.htct.com.br. [cited 2022 May 16]. Available from: <http://www.htct.com.br/pt-pdf-S2531137921004727>.
19. Pinho M. Fisiopatologia e diagnóstico do mieloma múltiplo. ATUALIZA, editor. 2016; Available from: <http://bibliotecaatualiza.com.br/arquivotcc/HHL/HHL11/PINHO-mayla.pdf>
20. van de Donk NWCJ, Mutis T, Poddighe PJ, Lokhorst HM, Zweegman S. Diagnosis, risk stratification and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. *International Journal of Laboratory Hematology*. 2016 May;38:110–22.
21. Merz M, Dechow T, Scheytt M, Schmidt C, Hackanson B, Knop S. The clinical management of lenalidomide-based therapy in patients with newly diagnosed

- multiple myeloma. *Annals of Hematology* [Internet]. 2020 Apr 16 [cited 2021 Mar 11];99(8):1709–25. Available from:
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7340649/pdf/277_2020_Article_4023.pdf
22. Korde N, Roschewski M, Zingone A, Kwok M, Manasanch EE, Bhutani M, et al. Treatment With Carfilzomib-Lenalidomide-Dexamethasone With Lenalidomide Extension in Patients With Smoldering or Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *JAMA Oncology*. 2015 Sep 1;1(6):746.
23. Protocolos clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia [Internet]. Available from:
https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_clinicos_diretrizes_terapias_oncologia.pdf
24. Figueiredo A, Kassis R, Albacker R, McCurdy A, Kekre N, Atkins H. The impact of multiple myeloma induction therapy on hematopoietic stem cell mobilization and collection: 25-year experience. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*. 2019 Oct;41(4):285–91.
25. Rajkumar SV. Multiple Myeloma: 2020 update on Diagnosis, Risk-stratification and Management. *American Journal of Hematology*. 2020 Mar 24.
26. Moreira MMC, Rodrigues AB, Oliveira PP de, Aguiar MIF de, Cunha GH da, Pinto RMC, et al. Neuropatia periférica em pessoas com mieloma múltiplo. *Acta Paulista de Enfermagem*. 2018 Jul;31(4):439–45.