

## DIFICULDADES DIAGNÓSTICAS E TERAPÊUTICAS DO MIELOMA MÚLTIPLO: UM RELATO DE CASO

**Autores:** AMANDA MIRANDA BRITO ARAÚJO, ANDRESSA RAFAELA RIBEIRO DA SILVA, LORENA MOTA BATISTA, LORENA SANTOS ROCHA SILVA, SÍLVIA LARISSA SANTOS, MAÍRA RODRIGUES OLIVEIRA PIMENTA, DIVINO URIAS MENDONÇA,

### Introdução

O Mieloma Múltiplo (MM) é uma neoplasia progressiva e incurável de células B, caracterizada pela proliferação desregulada e clonal de plasmócitos na medula óssea (MO), os quais produzem e secretam imunoglobulina (Ig) monoclonal ou fragmento desta, chamada proteína M. As consequências fisiopatológicas do avanço da doença incluem: destruição óssea, falência renal, supressão da hematopoese e maior risco de infecções. (PAULA E SILVA, 2009)

A idade mais comum do início das manifestações da doença está entre 65 e 70 anos. A idade dos pacientes também é um fator importante na classificação prognóstica, pois pacientes acima de 65 anos possuem taxas de sobrevivência muito baixas quando comparadas a pacientes mais jovens. Contudo, as avaliações recentes sugerem que a idade do início esteja diminuindo realmente. Atualmente quase 45000 pessoas são afetadas com esta neoplasia nos Estados Unidos e cerca de 14600 novos casos da doença são diagnosticados anualmente. (PAULA E SILVA, 2009)

O gênero masculino é fator de risco para mieloma múltiplo, uma vez que é ligeiramente predominante em homens do que em mulheres. Os afro-americanos parecem estar no risco mais alto para a doença, enquanto que os asiáticos estão no grupo de mais baixo risco. Determinadas ocupações envolvem exposição a contaminantes tais como herbicidas, inseticidas e metais pesados, que parecem aumentar o risco para o mieloma e a exposição a altas doses de radiação podem igualmente aumentar o risco. (VON SUCRO, 2009)

É responsável por 1% de todas as mortes por câncer nos países ocidentais e é a segunda doença onco-hematológica (cerca de 10% dos casos) mais comum no mundo, perdendo apenas para os linfomas. O aumento da incidência do MM nos últimos anos relaciona-se ao maior conhecimento da história natural da doença e sua patogênese, à melhora dos recursos laboratoriais, ao aumento da expectativa de vida mundial e à exposição crônica a agentes poluentes. (PAULA E SILVA, 2009)

É frequentemente precedida por Gamopatia Monoclonal de Significado Indeterminado (MGUS). Provoca o comprometimento do esqueleto em diversos lugares, podendo se propagar também para os linfonodos e localizações extralinfonodais, como a pele. A MIP1? e o ativador do receptor do ligante NF-?B (RANKL) são citocinas produzidas por plasmócitos neoplásicos, capazes de ativar os osteoclastos, induzindo então a destruição óssea. A interleucina-6 (IL-6) produzida pelas células tumorais e células estromais normais na medula influencia na proliferação e sobrevida das células de mieloma. (VON SUCRO, 2009)

As manifestações clínicas surgem em decorrência de infiltração nos órgãos, principalmente os ossos, de plasmócitos neoplásicos, de produção de imunoglobulinas em excesso e da supressão da imunidade humoral normal. Como consequência, observa-se anemia grave, lesão óssea, insuficiência renal e infecção recorrente. (PAULA E SILVA, 2009; MANGAN, 2005)

Após a confirmação do diagnóstico de MM, o paciente deve ser avaliado quanto ao prognóstico. Novos parâmetros têm sido desenvolvidos para uma melhor correlação clínica e estratificação de subgrupos com diferentes evoluções. A combinação de  $\beta_2$ microglobulina e albumina sérica resultou em um sistema de estadiamento simples e confiável, possibilitando uma divisão em três estádios clínicos, denominado Sistema Internacional de Estadiamento (ISS). (GREIPP, 2005) (TABELA 1)

Em países desenvolvidos, a apresentação clínica dos pacientes ao diagnóstico tem ocorrido em estágios mais precoces, aproximadamente 20% dos pacientes apresentam-se assintomáticos ao diagnóstico, evidenciando-se apenas elevação da proteína monoclonal sérica ou urinária (MGUS). A sobrevida dos pacientes pode variar de alguns meses até mais de uma década. (VON SUCRO, 2009)



Na prática clínica, quando no mínimo dois dos três critérios a seguir estão presentes, pode ser realizado o diagnóstico de MM: lesões ósseas; presença sérica ou urinária de imunoglobulina monoclonal (proteína M); excesso de plasmócitos na medula (geralmente acima de 10%). O diagnóstico por imagem pode ser realizado por meio de radiografias, tomografia computadorizada e ressonância magnética. Geralmente, a radiografias são o exame de imagem inicial no estudo do MM, positivas em aproximadamente 75% dos pacientes. (MANGAN, 2005)

O transplante autogênico de células-tronco periféricas é geralmente indicado para pacientes com menos de 65 anos e naqueles resistentes a quimioterapia. O tratamento do MM esta em constante expansão, com novos agentes sendo avaliados. O avanço dos estudos citoimunogenéticos da doença possibilitarão um conhecimento ainda maior da fisiopatologia do MM, permitindo que novas drogas sejam desenvolvidas e novas intervenções utilizadas e que até mesmo a cura dessa neoplasia seja alcançada. (VON SUCRO, 2009; PAULA E SILVA, 2009)

A fim de contribuir para discussão sobre esta patologia, o presente estudo teve como objetivo realizar um relato de caso sobre uma paciente diagnosticada com Mieloma Múltiplo durante internação no Hospital Universitário Clemente de Faria (HUCF) em agosto do presente ano. O atendimento prestado a este paciente fez parte de uma experiência vivenciada no Estágio Extracurricular Voluntário em Doenças Infecto Parasitárias, vinculado ao departamento de clínica médica do curso de medicina da Universidade Estadual de Montes Claros.

## Material e Métodos

O estudo trata-se de um relato de caso. As informações contidas foram obtidas através de revisão do prontuário e revisão de literatura. Para a busca de dados, usou-se as bases de dados *Medline*, *SciELO* e *Lilacs*.

## Resultados e Discussão

Paciente J.G.M., sexo feminino, 31 anos, natural de Montes Claros, da entrada no Hospital Universitário Clemente de Faria em 25 de agosto de 2017, informa quadro de dor no corpo, dores em articulações e fraqueza, iniciados em Maio deste ano. Realizou exames laboratoriais externos realizados no dia anterior que evidenciaram anemia (hemoglobina 9.2), tratada com sulfato ferroso, mas sem melhora. Além disso, apresentava leucocitose (11620), TGP 14, TGO 16, creatinina 1.30, PCR 8.6, lipase 17, plaqueta 168000 e gama glutamil transferase 22.

Os sintomas evoluíram para dor abdominal difusa, inapetência, perda de peso importante de 9 kg em 30 dias e febre vespertina associada a calafrios. Também apresentou lesão crostosa em narina direita. Negava comorbidades prévias, uso de medicamentos controlados e alergias medicamentosas conhecidas.

Paciente apresentava-se hidratada no limiar, normocorada, acianótica, anictérica, sem alterações nas ausculta cardíaca e pulmonar, com pressão arterial de 110x70 mmHg, frequência cardíaca de 97 batimentos por minuto (bpm), frequência respiratória de 20 e saturação de oxigênio de 98%. O abdome encontrava-se plano, difusamente doloroso a palpação, manobras de Blumberg, Rosving e Murphy não presentes e presença de hepatoesplenomegalia. Nessa ocasião foi solicitada ultrassonografia de abdome total para investigação do quadro.

Durante o primeiro dia de internação hospitalar, paciente refere episódios de vômitos pós-alimentares apesar de estar em uso de anti-eméticos na prescrição fixa e um episódio febril. Informa manutenção da fraqueza, artralgia e tosse seca. O exame físico não apresentava alterações novas. Iniciou-se soroterapia e pedido de exames de rotina (hemograma, PCR, urina rotina, uréia, creatinina, sódio, potássio, cálcio, bilirrubinas total e frações, pesquisa de BAAR de escarro, desidrogenase láctica – LDH, gram de gota de urina, fator reumatóide, COOMBS direto, magnésio, proteínas totais e fracionadas, ferro sérico, ferritina sérica, transferrina, capacidade latente de fixação do ferro, vitamina B12, ácido fólico, TSH ultrasensível, T4 livre, parasitológico de fezes, pesquisa de sangue oculto e radiografia de tórax).

No segundo dia de internação hospitalar, paciente mantém quadro anterior e queixa-se também de dor intensa em hipocôndrio esquerdo, apresentando também um novo episódio de febre à noite. No quarto dia de internação hospitalar, paciente refere melhora parcial da artralgia, mas ainda referindo náuseas e vômitos pós-prandiais, astenia, febre, dor em hipocôndrio esquerdo, relata ainda um episódio de hematocúria no dia anterior.

Ao quinto dia de internação hospitalar, paciente mantém quadro anterior, exceto com cessação do quadro febril e não tendo se repetido o quadro de hematocúria. Alega náuseas e cefaléia na ocasião do exame. Os exames laboratoriais requeridos na internação apresentaram resultados de hemoglobina 6.4, hematócrito 19.4, leucócitos 7584, plaquetas 168000, potássio 3.5, proteínas totais 5, albumina 3.3, globulina 1.7, ferro 244, transferrina 96, capacidade de ligação do ferro 254, sódio 140, cálcio 1.45, magnésio 2.5, LDH 363, uréia 38, creatinina 1.57, PCR 36, fator reumatóide negativo, COOMBS direto negativo, urina rotina apresentou flora bacteriana aumentada, gram de gota identificou presença de bastonetes gram negativos. A ultrassonografia evidenciou esplenomegalia moderada, rins de



Paciente permanece estável e mantém sintomas de desconforto abdominal e dor em flancos. No dia 02/09/2017, novos exames são solicitados, sendo eles: fator antinuclear, B2-microglobulina, proteinúria 24h, clearance de creatinina, CPK, BAAR, tomografia de tórax e mielograma.

Sem melhora no quadro clínico e com adição ao quadro de pielonefrite no oitavo dia de internação hospitalar, assim como quadros diarreicos no nono dia de internação, foram solicitados exames de função renal, ecocardiograma, sorologia para HIV, contagem de reticulócitos e prescrito nebulização. Os exames anteriormente requeridos ainda não haviam sido laudados.

Paciente relata manutenção do quadro diarreico, com aproximadamente 04 episódios diários. Suspeita-se de parasitose intestinal associada ao quadro principal e é iniciado esquema com Albendazol e solicitado exame parasitológico de fezes para confirmação. Após início do medicamento antiparasitário, paciente refere melhora do desconforto abdominal e menos quadros diarreicos diários, mas ainda mantém esplenomegalia a esclarecer.

No dia 08/09/2017, paciente refere quadro de vômitos pós-prandiais e manutenção do quadro diarreico (03 episódios diários). Os resultados dos exames laboratoriais apontaram reticulócitos corrigidos 1,1, plaquetas 203000, potássio 4,6, uréia 21, creatinina 1,29, hemoglobina 8,6, hematócrito 27,2 e global de leucócitos 10620. Nessa ocasião, foi solicitada endoscopia digestiva alta para investigação da constante queda de hematócrito.

O resultado da tomografia de tórax evidenciou lesões osteolíticas ao nível da coluna torácica, arcos costais esterno e escápula, além de pequeno derrame pericárdico e espessamento segmentar da pleura no terço médio posterior do pulmão à direita. Na ocasião, foi solicitada eletroforese de proteínas e imunofixação, tomografia de abdome e ultrassom de tireóide e mamas.

Em 14/09/2017, os resultados da endoscopia digestiva alta e do mielograma ficaram prontos. A endoscopia não apresentou alterações. O mielograma evidenciou medula óssea infiltrada por 85% de células de linhagem plasmocitária, resultado compatível com mieloma múltiplo ou leucemia plasmocitária.

Paciente foi comunicada sobre a gravidade do quadro clínico e necessidade de transferência para hospital com serviço de hematologia. Ela foi encaminhada para o serviço de hematologia do Hospital Dilson Godinho, onde fizeram os exames diferenciais para definir o diagnóstico final da paciente. Ao exame de sangue periférico realizado nesta unidade, não foi constatado presença de plasmócitos, sendo o diagnóstico de leucemia plasmocitária descartado.

Com os resultados dos exames anteriormente solicitados, paciente fechou critérios para mieloma múltiplo.

## Conclusão/Conclusões/Considerações finais

No caso da paciente relatada, o diagnóstico de mieloma múltiplo baseou-se na presença de medula óssea infiltrada por 85% de plasmócitos e pelos achados de anemia e hipercalemia nos exames laboratoriais, bem como lesões líticas evidenciadas na tomografia computadorizada.

Apresentou-se como um caso bastante atípico, pois a paciente não estava sequer na faixa etária esperada para desenvolver a doença. Além disso, todo o quadro clínico se apresentou de forma branda, com pouca sintomatologia específica, estando a paciente em bom estado geral na maioria das evoluções diárias. Portanto, é necessário aprofundar a compreensão sobre esta doença a fim de buscar avanços no diagnóstico precoce e tratamentos específicos.

## Agradecimentos

Ao Hospital Universitário Clemente de Faria por fomentar o interesse científico acadêmico e o atendimento ético e de qualidade aos pacientes. Ao Dr. Divino Urias Mendonça pelos ensinamentos, orientação e colaboração na formação do Estágio Extracurricular Voluntário em Doenças Infecto-Parasitária.

## Referências

1) GREIPP PR, MIGUEL JS, DURIE BGM, CROWLEY JJ, BARLOGIE B, BLADE J ET AL. International Staging System for Multiple Myeloma. *Journal of Clinical Oncology*. v.23, n.15, p.3412-20, 2005.



2) MANGAN P. Recognizing multiple myeloma. *Nurse Pract.* v.30, n.3, p.14-27, 2005.

3) PAULA E SILVA RO, et al. Mieloma múltiplo: características clínicas e laboratoriais ao diagnóstico e estudo prognóstico. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia.* v.31, n.2, p.63-68,2009.

4) VON SUCRO L, SILVA JCML, GEHLEN GW, ELDIN JFS, AMARAL GA, SANTANA MAP. Mieloma Múltiplo: diagnóstico e tratamento. *Revista Médica de Minas Gerais.* v.19, n.1, p.58-62, 2009.

## Tabelas

Tabela 1- Sistema Internacional de Estadiamento (ISS)

Estádio I	$\beta 2$ microglobulina sérica <3,5mg/dL Albumina sérica > 3,5g/dL
Estádio II	Nem I nem III*
Estádio III	$\beta 2$ microglobulina sérica > 5,5mg/dL

\*Existem 2 categorias no estágio II:  
 $\beta 2$  microglobulina sérica <3,5mg/dL, mas albumina sérica < 3,5g/dl  
 $\beta 2$  microglobulina sérica >3,5mg/dL, mas albumina sérica >3,5g/dl