

MIELOMA MÚLTIPLO – 18.06.08

- ❑ É uma neoplasia de uma cel terminal – neoplasia de plasmocito. Depois dele, nada mais existe, não tem nenhuma cel que vai diferenciar ou desdiferenciar. É uma cel terminal, fim de linha.
- ❑ Vamos tratar da doença proliferativa maligna dos plasmocitos.
- ❑ Iremos falar de mieloma múltiplo que é o protótipo das neoplasias de plasmocitos. Mas temos muitas doenças, na dependência do tipo de Ig ou do fragmento que aquele plasmocito produz.
- ❑ Agrega principalmente clones produtores de Iga, IgG e IgD ou fragmentos de Igs com cadeias leves.
- ❑ Todas essas doenças, clonais, é o único clone que vai se proliferar. São gamopatias monoclonais.
- ❑ São doenças de ACS produzidos monoclonalmente.

❑ CONCEITO

- ❑ É a mais comum e o protótipo de todas as gamopatias monoclonais.
- ❑ Pode produzir uma Ig inteira ou um fragmento de Ig de cadeia leve. A cadeia leve da Ig como um todo. Normalmente há uma proliferação aumentada na medula óssea e ela induz destruição óssea, osteoporose e fraturas, anemia, IR e hipercalcemia.

❑ QUADRO CLINICO

- ❑ Tenho um clone de plasmocitos que vai se reproduzir e proliferar dentro da MO e vai produzir um único tipo de Ig em gde qtde. essa qtde imensa de Igs produzidas que é a gamopatia monoclonal, tem algumas denominações chamadas de paraptn ou de componente M. há uma gde qtde dessa PTN sendo produzida e liberada na circulação.
- ❑ Existem varias manifestações.
- ❑ Essa PTN monoclonal, que pode ser inteira ou um pedaço, pode trazer repercussões na MO, rim, sangue, parede urinaria, estrutura óssea e nervos periféricos.

❑ Doença óssea – o que o plasmocito faz?

- ❑ O plasmocito é uma cel que se prolifera, é terminal, madura.
- ❑ Na **medula óssea** há uma gde afinidade pelos plasmocitos, elas podem ser proliferar por mtos anos. Ela estimula osteoclastos e eles vão fazer reabsorção óssea. Eles vão remodelar o osso.
- ❑ Quando são muito estimulados, eles vão fazer lise óssea, conseqüentemente, eles vão fazer osteoporose, lesões ósseas líticas e destrutivas e podem induzir estados de hipercalcemia, característica bastante freqüente.
- ❑ A doença óssea é caracterizada principalmente por dor óssea – sintoma muito proeminente, a dor é MUITO IMPORTANTE. É uma dor oncologica, neoplásica.
- ❑ Há osteoporose intensa e gde incidência de fraturas patológicas, principalmente de coluna vertebral.
- ❑ **A doença renal** → hipercalcemia pode ser um dos fatores que facilitam a IR. Outro fator muito comum, devido a gde lise óssea, proliferação de plasmocitos, pode ter elevação de acido úrico – é um mecanismo de IR. A paraptn e esse componente de Igs

em gde qtde na circulação podem entupir os túbulos renais. Se for IgG, que é o mais comum, ou cadeia leve, que é um pedacinho de uma Ig em gde qtde, vai ser filtrado e pode fazer obstrução do túbulo e evoluir com IR. A repercussão vai depender do tempo em que conseguimos fazer o diagnostico. Muitas vezes o diagnostico só é feito quando o paciente esta na diálise.

- ❑ Em fases iniciais, essa tubulopatia pode ser reversível.
- ❑ **Manifestações hematológicas** → a maioria dos pacientes tem dor óssea e anemia. Principalmente anemia e dor óssea são sintomas mais proeminentes. A maioria dos pacientes tem anemia, em geral não tem gdes alterações do leucograma e plaquetas. Em uma fase muito avançada do mieloma múltiplo pode ter leucemia de cels plasmáticas.
- ❑ **Doença neurológica, radiculopatias** → relacionadas a fratura radiológica de coluna.
- ❑ O paciente encolhe. O corpo vertebral começa a fazer microfraturas e elas acunham o corpo vertebral anteriormente. Mantem a altura posterior do corpo vertebral e perde a altura, fica em forma de cunha e vai ficando corcunda. Fica corcundo. A ultima costela e o quadril quase não tem distancia.
- ❑ Podem fazer fraturas macro e conseqüentemente fazer compressão radicular.

- ❑ **PLASMOCITO**
- ❑ Cel pequena, oval, núcleo excêntrico, citoplasma basofílico, bem azulzinho, e cromatina densa formando a roda dentada. Normalmente há área justanuclear clara.
- ❑ Há um halo claro justanuclear e cromatina condensada como se fosse roda de carroça.
- ❑ Figura → infiltrado de MO com gde infiltração de plasmocitos.
- ❑ Normalmente ele representa 3% da MO. Acima de 10% já podemos chamar de mieloma múltiplo.
- ❑ Existem cels atípicas, multinucleadas, com mesmo aspecto da cel original.
- ❑ Podemos ter todo tipo de alterações bizarras nas neoplasias.
- ❑ Plasmablastos → cels mais imaturas. Cels com nucléolos. São as cels mais imaturas.
- ❑ É uma medula óssea diagnostica de mieloma múltiplo.
- ❑ São essas cels que vão estimular o osteoclasto e fazer reabsorção óssea e que vão fazer as lesões típicas do mieloma múltiplo.

- ❑ **Por que uma hemácia não gruda na outra?**
- ❑ Elas correm esparsas no sangue porque elas apresentam cargas eletronegativas que fazem repulsão umas das outras, permitindo o fluxo natural do sangue.
- ❑ É um fenômeno in vitro, chamado de fenômeno de rolô – hemácia em rolo. O excesso de Igs circulantes neutraliza as cargas negativas que fazem a repulsão e elas se empilham in vitro.

- ❑ **DIAGNOSTICO**
- ❑ O diagnostico final de mieloma múltiplo, envolve uma serie de fatores que tem que combinar-se entre si.
- ❑ Aspirado de medula óssea mostrando a proliferação de plasmocito talvez seja o mais importante.
- ❑ Algumas outras características devem ser avaliadas.

- ❑ Temos que juntar dados que favoreçam o diagnóstico, além do achado do plasmócito proliferando anormalmente na medula óssea.
- ❑ Eletroforese de ptns, é um exame que mostra a distribuição das ptns séricas.
- ❑ A principal PTN sérica é a albumina. Um outro gde grupo de gamaglobulinas é onde estão inseridos os ACS.
- ❑ Outras ptns que se distribuem como alfa, beta ptns podem ser descritas e dosadas pela técnica de eletroforese. Uma eletroforese normal mostra um pico gde em albumina e picos menores em outros e um pico um pouco mais em gama.
- ❑ Quando eu tenho uma doença do sistema imunológico onde há uma produção excessiva de ACS e Igs, eu terei diminuição da albumina, as outras cadeias e talvez eu tenha um aumento de gama-globulina. Sempre que tenho um aumento da base, eu denomino aquele pico de policlonal. Vários tipos de Igs estão sendo produzidas, várias Igs que vão correr nessa curva.
- ❑ Como em mieloma múltipla eu tenho uma produção clonal de um único tipo, o traçado eletroforetico vai mostrar um pico monoclonal, uma única Ig sendo produzida em gde qtde.
- ❑ Isso, em geral, em detrimento da produção de albumina, tendo uma produção muito aumentada de gamaglobulina.
- ❑ Gráficos:

- ❑ O pico monoclonal que é fininho e muito alto é quando só tenho um tipo de Ig sendo produzida.
- ❑ Fita eletroforetica.
- ❑ Pico monoclonal nas Igs Gama é típico de mieloma múltiplo.
- ❑ Quando eu tenho apenas uma fração de Ig sendo produzida, normalmente são Igs de cadeias leves. As cadeias leves normalmente são kapa ou lambda e ao invés de produzir uma IgG inteira, aquele clone só produz uma cadeia kapa.
- ❑ Quando só tenho um pedacinho da Ig, eu só tenho um pico monoclonal porque não tenho a Ig inteira e consigo pegar isso na urina. As cadeias leves conseguem ser filtradas em gdes qtdes.
- ❑ Podemos ter diminuição de Igs séricas e pico monoclonal de ptns urinarias porque esta sendo eliminado em gde qtde pela urina.
- ❑ Imunoeletroforese que tenta ver pelas cadeias – pico monoclonal no traçado das gamas é altamente sugestivo de mieloma múltiplo.
- ❑ **Quando eu tenho uma curva que mostra muita Ig sendo produzida, que outro exame eu devo saber para qual tipo de mieloma estão lidando?**
- ❑ Tenho uma medula infiltrada por plasmócitos, eletroforese de ptns com pico monoclonal na curva das gamas.

- ❑ **Dosagem de Igs** → Tenho que saber que tipo de Ig é essa. Eu posso dosar no sangue IgG, IgM, IgA e IgD. Se for fragmentos, tenho que fazer **imunofixação ou imunoeletroforese** – só pega fragmentos – kapa é a mais comum.
- ❑ Além disso, é interessante ver os níveis de cálcio, normalmente há hipercalemia.
- ❑ Há elevação do ácido úrico e lesões líticas.
- ❑ Marcador prognóstico de mieloma múltiplo – beta-2-microglobulina – se eleva principalmente no mieloma múltiplo refratário.
- ❑ Paciente com IRC em fase descompensada, podemos evoluir com dor.
- ❑ Característica de qualquer doença maligna é a CLONALIDADE.
- ❑ Um único clone se prolifera e produz apenas um tipo de PTN. Se é policlonal, existem mielomas de produção dupla. Se eu tenho policlonalidade eu tiro a característica da neoplasia.
- ❑ **Padrão ouro** – aspirado ou biópsia de MO mostrando plasmócitos.
- ❑ Preciso saber se é de cadeia leve ou total.
- ❑ A cadeia leve é a que mais faz IR que é a que mais filtra e a que mais faz tubulopatia obstrutiva distal.
- ❑ Se já fazemos o diagnóstico com 5 de creatinina – é difícil de reverter.
- ❑ O paciente pode estar normal, sem dor, espirra e faz uma fratura de costela – fratura patológica. Radiografando, verificamos um tumor na costela.
- ❑ Na RNM – vemos uma vértebra inteira comprometida.
- ❑ O indivíduo pode ter só anemia.
- ❑ Teste de Rulo – devido a perda da repulsão entre as hemácias, os VHS estão muito aumentados.
- ❑ Podemos confirmar ou excluir diagnóstico de mieloma múltiplo.
- ❑ Paciente com fratura – muita dor, VHS de 120 – o ortopedista já pede eletroforese de ptns. Se tiver pico monoclonal em gama – encaminha ao hemato.
- ❑ Não devemos esperar um protótipo de quadro clínico. O paciente pode descobrir na diálise – paciente com anemia que não melhora com eritropoietina.
- ❑ A faixa etária é idosos! Mas podemos pegar pacientes com 35 anos. A mulher velha, tem osteoporose dor na coluna, mas a dor do mieloma múltiplo é incapacitante. Não vai passar com anti-inflamatório não hormonal.
- ❑ O diagnóstico final e completo de mieloma múltiplo depende de uma série de fatores.
- ❑ IgM – pentâmero.
- ❑ IgA – duas cadeias de Ig e é mais difícil de filtrar.

- ❑ **Proteinúria de Bence Jones:**
- ❑ É um teste que tenta avaliar proteinúria que exclui albumina. É um teste simples que pode chegar a suspeita de mieloma múltiplo. Faz o precipitado da albumina e aquece e sobram as outras de cadeia leve (IgG também escapa). Em pacientes renais, não tem valor porque o paciente não está filtrando nada.
- ❑ Essa proteinúria, acidificamos o meio e precipitamos albumina e com isso, conseguimos ver, qualitativamente, uma precipitação de PTN diferente. Quando é positivo, fala muito a favor de cadeia Leve ou IgG.
- ❑ O caminho de qualquer clínico, do ortopedista e do geriatra, vai ser o caminho inverso, não vão indicar aspirado de MO.

- Se eu penso em mieloma múltiplo, vou pedir uma eletroforese de ptns.
- O diagnostico definitivo é feito por biopsia ou aspirado. E também há outro caminho que iremos ver.

Aspectos de lesões:

- É um tumor liquido, mas podem fazer tumores localizados – plasmocitomas. Ex: figura de baixo, parece um cisto sebáceo.
- Há um estímulo da produção de osteoclasto com reabsorção óssea e fazem lesões que estufam o osso.
- É uma lesão que expande o osso.
- Se fizer biopsia de qualquer das lesões, terei diagnostico histopatológico de plasmocitoma.
- Mieloma múltiplo é doença sistêmica.
- Se o patologista viu uma lesão cheia de plasmocitos, será um plasmocitoma.
- No crânio, as chamadas lesão em saco-abocado (estrutura que rança pedaço de osso).
- Crânio, quadril, ossos chatos.

Diagnostico diferencial:

- Doença de Paget condensa o osso e não é lítica.
- O diagnostico diferencial é com metástase.
- A metástase de tumor de próstata, em sua imensa maioria são blasticas e aumentam a densidade do osso.
- As lesões de mieloma diminuem a densidade do osso.
- Fratura patológica – geralmente lesões em cunha.
- O corpo vertebral vai perdendo altura e é normalmente em cunha – paciente com giba, quase sem pescoço – parece espondilite anquilosante.

Complicação:

- Amiloidose – é uma doença com deposição de material amilóide com deposito de ptns de característica filamentar e fibrilar que pode acontecer em vários tecidos.
- Essa qtd excessiva de ptns pode se depositar em tecidos fora da medula óssea.
- Pode ser diferenciado de amiloidose. A maioria delas são decorrentes de mieloma múltiplo.
- Há lesão ulcerada e depósitos na língua e lábio.
- O deposito desse material em tecido, causa a amiloidose. Quando há esse deposito amilóide na **MO**, no **fígado**, no **rim** (faz síndrome nefrotica), no **miocárdio** (é o que mata o doente e é o mais grave).

Gamopatias monoclonais malignas

- Mieloma múltiplo – típico de lesão lítica e pode ter esclerose óssea também.
- Leucemia de plasmocitos é muito raro e de prognostico muito ruim.

Plasmocitoma

- Plasmocitoma solitário dos ossos – todo indivíduo faz um tumor no osso, faz biopsia.
- Para tratar plasmocitoma – geralmente eles estão em localizações difíceis.

- Tratamos com radioterapia – modalidade terapêutica para tratar lesões localizadas.

Doenças linfoproliferativas malignas

Macroglobulinemia de Walclenstrom (IgM)

Amilidose primaria

- Quando não encontro todo o panorama do mieloma múltiplo.
- Provavelmente vai evoluir para o mieloma múltiplo e é quando não tem lesões renais, dentre as outras que também acometem o mieloma.

TRATAMENTO

- Transplante de cels hematopoiéticas periféricas.
- A cel é sensível a quimioterapia, conseguimos controlar, mas ainda é uma doença incurável, vamos diminuir o numero de plasmocitos, vamos melhorar a dor, reverter a anemia mas na vamos conseguir exterminar o plasmocito definitivamente da MO. Tamanho seu vinculo com o microambiente da MO.
- Para pacientes jovens podemos pensar em fazer transplante autólogo de cels tronco periféricas.
- Diminui o numero de plasmocitos, de Ig elevadas, geralmente sobem muito um tipo de Igs e cai muito as Igs normais. Eles são muito imunodeprimidos e predispotos a pneumonia. Se eles tem muita deformidade torácica, maior predisposição ainda para fazer pneumonia.
- Se o paciente não tiver lesão óssea, lesão renal, podemos tratar com quimio.
- No mieloma múltiplo, quero chegar em um platô – vou melhorando o nível das Igs que caíram todas e estabilizo um nível normal de IgG. Ele fica no platô, com 6 meses com IgG normal, sem anemia. Suspendo o tratamento e observo.
- Quando ele estabiliza, se ele é jovem eu posso fazer o transplante de cels tronco periféricas, estímulo fatores estimuladores de colônia, eu capto as cels tronco do sangue periférico, filtrar e infundir no doente. É um transplante autólogo, com risco menor. É um transplante de cels tronco periféricos e não é de MO e o prognóstico é muito melhor.
- Aférese – usamos um quit para separar leucócitos imaturos. Quando uso esses estimuladores de colônia.
- Geralmente pacientes idosos.
- Plasmocitos são muito sensíveis aos corticóides. São terapias orais, que os pacientes fazem em casa.
- Quimioterapia mais agressiva =melfalan + prednisona.
- Queremos melhorar a vida do paciente em termos de dor, imunodeficiência, faz menos pneumonias e infecções.
- Vamos levar o individuo para uma condição de platô. Estabilizamos as lesões ósseas.
- Radioterapia é usada para lesões localizadas e é bom para analgesia.
- Transplante alogênico tem risco muito alto – transplante de doador – individuo idoso.
- Terapia coadjuvante:**

- ❑ Inibidores de osteólise → bifosfonados – melhoram a dor óssea, previnem fratura. Deve ser usado indefinidamente mesmo com os pacientes em platô, porque eles estão em platô mas existem plasmócitos malignos na medula.
- ❑ Inibidores da angiogênese → todo tumor, para crescer é alimentado pelo sistema circulatório. Talidomida → causa acondroplasia – deformidade de membros. Durante mtos anos ela foi banida da terapêutica. Depois ela foi redescoberta em Hanseníase. É usada devido a anti-angiogênese. Ela segura a proliferação vascular e tem ação inibidora sobre os plasmócitos. Causa sonolência, obstipação intestinal.

❑ ESTADIAMENTO

- ❑ É para avaliar a extensão da doença.
- ❑ Vou avaliar uma pequena, intermediária e gde massa tumoral.
- ❑ Se for um tumor líquido quero estimar o número de cels.
- ❑ Leva em conta se é cadeia leve, se é IgG, IgA – são maneiras de estimar o volume de doença.
- ❑ 3 níveis.
- ❑ ESTADIO I
- ❑ ESTADIO II
- ❑ ESTADIO III - é o mais grave. Tem uma gde massa tumora, Hb < 8,5 ...
- ❑ O cálcio pode fazer hipercalcemia e pode fazer lesões liticas generalizadas.
- ❑ O que muda o prognóstico de mieloma múltiplo, pode ser subclassificado em A – sem IR e B – com IR.
- ❑ O B é considerado de muito pior prognóstico e a abordagem com drogas é muito difícil.
- ❑ Toda vez que eu tenho essa imensa massa de Ig circulante – PTN anormal em gde qtd circulante, posso ter uma complicação importante chamada de **sd de hiperviscosidade** – é uma complicação de mieloma múltiplo. Pode ser manifestar por sintomas principalmente neurológicos, mas também pulmonares. Em algumas situações, podemos indicar plasmaférese. A hiperviscosidade é devido a qtd de Igs circulantes.
- ❑ Muitas cels imaturas circulantes podendo fazer hiperviscosidade – é chamado de LEUCOSTASIA.

❑ **MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTRÖM – gamopatia monoclonal de IgM**

- ❑ Quando a proliferação monoclonal é de IgM.
- ❑ Tem uma evolução e quadro clínico característicos.
- ❑ A idade mediana é em torno de 60 anos, posso ter sintomas inespecíficos – perda de peso, anorexia, fraqueza, fenômeno de Raynaud, neuropatia periférica, hepatoesplenomegalia, linfonodomegalia, manifestações hemorrágicas, púrpuras.
- ❑ A síndrome de hiperviscosidade é muito mais comum em macroglobulinemia do que em mieloma múltiplo.
- ❑ Se eu tenho uma massa imensa de IgG circulante, pode fazer hiperviscosidade, mas boa parte é filtrada na urina.
- ❑ IgM não filtra, porque é um pentâmero, logo, é uma molécula muito gde com capacidade de viscosidade muito maior do que qualquer outra Ig.

- ❑ Essa síndrome é muito mais comum e mais provável na macroglobulinemia do que no mieloma múltiplo.
- ❑ Crigoglobulinemias – a chance de ter crioaglutinina é muito mais comum.
- ❑ Alterações da hemostasia
- ❑ Polineuropatias – não é radiculopatia. No MM há lesão neurológica por fratura, compressão, lesão de medula ou nervo periférico, aki eu tenho polineuropatia induzida por IgM.

- ❑ TRATAMENTO
- ❑ Tirar o excesso de IgM circulante.
- ❑ Plasmaferese – dura temporariamente.
- ❑ Quimioterapia pode ser usada.
- ❑ Agentes alquilantes
- ❑ Análogos da purina
- ❑ Diferenças:
 - ❑ Uma tem hepatoesplenomegalia, outra não tem lesão óssea, e faz muito mais hiperviscosidade. É uma gamopatia monoclonal, é muito rara, mas a cel geradora é a mesma. Aspirado de medula óssea – tenho que encontrar uma cel de linhagem B produtora de IgG. A expressão de doença é totalmente diferente.
 - ❑ Paciente com IgM elevada – só iremos chamar de macroglobulinemia de Waldenström.
 - ❑ Manifestação hemorrágica, anemia e principalmente hiperviscosidade.
 - ❑ Sintomas neurológicos centrais, tontura, parestesia, zumbido, convulsão, são indícios de hiperviscosidade.