

## MIELOMA MÚLTIPLO – AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA

*O mieloma múltiplo corresponde a cerca de 1% dos tumores malignos, 10%-15% das neoplasias hematológicas atingindo mais os idosos.*

A Portaria nº 708, de 6 de agosto 2015 do Ministério da Saúde aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo. O mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia maligna de origem hematopoética. Mais de 90% dos casos ocorrem após os 50 anos, no Brasil, 60 anos é a idade média dos pacientes ao diagnóstico.

O MM é uma doença clonal de plasmócitos, que produzem em excesso uma proteína relacionada à imunoglobulina humana, denominada proteína monoclonal (proteína-M), paraproteína ou pico-M. Estruturalmente, as imunoglobulinas normais são compostas por duas cadeias pesadas e duas cadeias leves; há cinco tipos de cadeias pesadas (IgG, IgA, IgM, IgD e IgE) e dois tipos de cadeias leves (kappa e lambda). Os plasmócitos malignos podem secretar imunoglobulinas anômalas (cadeia pesada e cadeia leve), somente M leve ou nenhuma paraproteína.

O acometimento ósseo é característico da doença. Na avaliação radiológica inicial, quase 80% dos pacientes terão lesões no esqueleto, acometendo vértebras (65%), arcos costais (45%), crânio (40%), ombros (40%), pelve (30%) e ossos longos (25%). As lesões ósseas resultam do aumento da atividade osteoclástica (reabsorção), pela exaustão da função osteoblástica e redução da formação óssea.

### AVALIAÇÃO CLÍNICA

- História clínica completa - Dor, sintomas constitucionais e neurológicos e infecção.
- Antecedentes - Infecção ou doença crônica, exposição a substâncias tóxicas (benzeno, solventes orgânicos, herbicidas, inseticidas) ou radiação, imunossupressão, história familiar de MM.
- Exame físico, incluindo neurológico - Sinais de anemia, petéquias, equimoses, febre. É raro apresentar hepatomegalia (4%), esplenomegalia (1%), linfonodomegalia (1%). Sugere-se pesquisar sinais de amiloidose (nódulos ou placas cutâneas, equimoses, macroglossia, púrpura periorbital, síndrome do túnel do carpo).

### EXAMES COMPLEMENTARES

A investigação inicial visa a identificar, em um doente com quadro clínico sugestivo de MM, lesões de órgãos alvo, presença de proteína monoclonal tumoral (sérica ou urinária) e infiltração plasmocitária da medula óssea. São exames iniciais:

- Cálcio sérico total (e albumina) e cálcio iônico;
- Ureia e creatinina;
- Hemograma completo;
- Radiografia de esqueleto (“rastreamento ósseo”).
- Pesquisa de proteína monoclonal:
  - Eletroforese de proteínas séricas e imunofixação;
  - Eletroforese de proteínas com concentração (urina de 24h) e imunofixação;
  - Dosagem sérica das imunoglobulinas (IgA, IgD, IgM, IgG e IgE);
  - Dosagem de cadeias leves livres monoclonais séricas;

A proteinúria de Bence Jones por técnica de precipitação pelo calor deve ser abandonada por não apresentar sensibilidade, especificidade e reprodutibilidade adequadas.

A pesquisa de cadeias leves livres monoclonais séricas (FLC) deve ser feita ao diagnóstico e tem valor prognóstico para as diversas formas de neoplasia de células plasmáticas. Em dois terços dos pacientes com MM que têm imunofixação sérica e urinária negativas a pesquisa de cadeias leves pode ser positiva. O valor normal para FLC

kappa/lambda varia de 0,26 a 1,65. Se maior que 1,65, contém excesso de cadeias kappa livres e, se abaixo de 0,26, de cadeias lambda livres. A eletroforese de proteínas séricas (EFPS) demonstra único pico estreito ou banda em 80% dos casos e tem sensibilidade de 1-2g/L, enquanto a imunofixação sérica (IFS) detecta proteína M em mais de 90% e tem sensibilidade de até 0,2g/L. A dosagem sérica das imunoglobulinas sugere aumento da imunoglobulina envolvida e o percentual de frequência mais comum é IgG 50%, seguido por IgA 20%, cadeia leve 15%-20%, IgD 2%, IgM 0,5% e biclonal 2%, sendo que a kappa é duas vezes mais frequente que a lambda. Em mais de 90% dos casos, demonstra redução de imunoglobulina não envolvida. A combinação de EFPS, IFS e FLC detecta componente monoclonal em virtualmente todos os casos de MM (acima de 99%).

Se a suspeita diagnóstica de MM for apoiada pelos exames iniciais, a investigação deve prosseguir com a seguinte avaliação:

- Desidrogenase láctica (DHL);
- Beta2-microglobulina;
- Proteína C reativa - PCR e velocidade de hemossedimentação -VHS;
- Proteinúria de 24h pelo método vermelho de pirogalol ou cloreto de benzetônio (fitas da urinálise de rotina não identificam cadeias leves);
- Mielograma e biópsia de medula óssea (BMO);
- Imunofenotipagem, citogenética convencional e, se disponível, hibridização fluorescente in situ (FISH), em espécimes de medula óssea obtidos por mielograma, para confirmação diagnóstica em casos duvidosos e estratificação prognóstica.

Se o diagnóstico de MM for confirmado, é útil avaliar, para o planejamento terapêutico:

- Tempo de trombina (TT), tempo de protrombina (TP) e tempo de tromboplastina parcial ativa (TTPa);
- Fibrinogênio, dímero-d, produtos de degradação da fibrina;
- Níveis séricos de bilirrubina total e frações, fosfatase alcalina, transaminases, gama-glutamil transferase, ácido úrico e glicose;
- Parasitológico de fezes;
- Medida da viscosidade sérica ou exame de fundo de olho.

### CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

As definições a seguir são adaptadas das recomendações do *International Myeloma Working Group (IMWG)* e da OMS para o diagnóstico de neoplasias de células plasmáticas:

- Mieloma múltiplo (MM)** - caracterizado quando houver concomitantemente:

- Detecção de proteína monoclonal no soro ou urina;
- Infiltração medular  $\geq 10\%$  por plasmócitos clonais ou plasmocitoma ósseo ou de partes moles; e, alternativamente,
- Pelo menos uma lesão de órgão alvo (LOA): hipercalcemia (cálcio sérico  $> 11,5\text{mg/dL}$  ou  $1\text{ mg/dL}$  acima do limite superior normal para o método), insuficiência renal (depuração de creatinina  $< 40\text{ mL/min}$  ou creatinina  $> 2\text{mg/dL}$ ), anemia (hemoglobina  $< 10\text{g/dL}$  ou  $2\text{g/dL}$  abaixo do limite inferior normal), e doença óssea (uma ou mais lesões osteolíticas na radiografia de esqueleto ou tomografia);
- Pelo menos uma característica biológica de agressividade: infiltração plasmocitária clonal da medula óssea  $\geq 60\%$ ; razão de cadeias leves livres séricas envolvidas/não envolvidas  $\geq 100$ ; duas lesões osteolíticas maiores que 5 mm em exame de ressonância magnética.

Não há ponto de corte definido para proteína M sérica ou urinária. Na maioria dos casos, está acima de 3g/dL de IgG, acima de 2,5g/dL de IgA ou > 1g de cadeia leve livre na urina de 24 h mas alguns pacientes com MM têm níveis menores.

Os plasmócitos monoclonais geralmente excedem 10% das células nucleadas da medula óssea, mas nenhum nível mínimo é definido, pois cerca de 5% dos pacientes com MM têm menos do que 10%.

Quando não há proteína-M sérica ou urinária detectável, pode-se caracterizar como mieloma múltiplo não secretor se houver acima de 10% de plasmócitos clonais na medula óssea.

Pacientes com amiloidose diagnosticada por biópsia ou doença de depósito de cadeia leve monoclonal (DDCLM) devem ser classificados como "Mieloma com amiloidose documentada" ou "Mieloma com DDCLM documentada", respectivamente, se tiverem acima de 30% de plasmócitos na medula óssea e/ou doença óssea relacionada.

**b) Mieloma múltiplo latente (MML)** - caracterizado quando houver concomitantemente:

- Detecção de proteína monoclonal com dosagem  $\geq 3\text{g/dL}$  no soro ou  $\geq 500\text{mg/24h}$  na urina, ou infiltração medular por plasmócitos entre 10% e 60%; e
- Ausência de lesão de órgão alvo ou amiloidose.

A proteína-M em geral é uma IgG ou IgA. Quando o componente monoclonal for IgM, denomina-se macroglobulinemia de Waldenström latente. O MML apresenta risco de progressão para MM ou Amiloidose (AL) de aproximadamente 10% ao ano durante os primeiros 5 anos, 3% ao ano nos próximos 5 anos e, depois, de 1% a 2% ao ano.

**c) Gamopatia monoclonal de cadeias leves (GMCL)** - caracterizado quando houver concomitantemente:

- Razão de cadeias leves ( $\kappa/\lambda$ ) anormal ( $< 0,26$  ou  $> 1,65$ );
- Elevação dos níveis da cadeia leve envolvida (cadeia leve  $\kappa$  se  $> 1,65$  ou cadeia leve  $\lambda$  se  $< 0,26$ );
- Ausência de cadeias pesadas na imunofixação;
- Ausência de lesão de órgão alvo;
- Infiltração plasmocitária medular  $< 10\%$ ; e
- Nível de proteína monoclonal urinária  $< 500\text{mg/24h}$ .

A GMCL isolada é uma condição clínica caracterizada pelo achado isolado de excreção urinária de proteína monoclonal de cadeia leve.

**d) Gamopatia monoclonal de significado indeterminado (GMSI)** - caracterizada quando houver concomitantemente:

- Detecção de proteína monoclonal sérica  $< 3\text{g/dL}$ ;
- Plasmocitose clonal na medula óssea em proporção  $< 10\%$  e mínima infiltração medular à biópsia;
- Ausência de doença linfoproliferativa de células B; e
- Ausência de lesão de órgão alvo ou sinais e sintomas relacionados a doenças por plasmócitos ou linfócitos.

A GMSI ocorre em 3%-5% das pessoas acima de 70 anos e 1%-3% das pessoas acima de 50 anos. Pacientes com GMSI têm um risco de progressão de 1% ao ano para MM sintomático, amiloidose, macroglobulinemia de Waldenström ou distúrbio relacionado.

**e) Plasmocitoma solitário ósseo (PSO)** - caracterizado quando houver concomitantemente:

- Área única de destruição óssea por plasmócitos monoclonais, comprovado histologicamente;
- Ausência de outras lesões ósseas radiológicas;
- Ausência de infiltração medular por plasmócitos clonais; e
- Ausência de lesão de órgão alvo, exceto óssea e única.

Doentes com PSO podem apresentar baixos níveis de proteína-M sérica ou urinária. Quando há mais de uma área localizada de destruição óssea, mantidos os demais critérios, denominam-se plasmocitomas ósseos solitários múltiplos.

**f) Plasmocitoma solitário extramedular (PSE)** - caracterizado quando houver concomitantemente:

- Tumor extramedular constituído por plasmócitos monoclonais, comprovado histologicamente;
- Ausência de lesões ósseas radiológicas;
- Ausência de infiltração medular por plasmócitos clonais; e
- Ausência de lesão de órgão alvo.

Doentes com PSE podem apresentar baixos níveis de proteína-M sérica ou urinária. Quando há mais do que uma tumoração de plasmócitos extramedular, mantidos os demais critérios, o caso é caracterizado como "plasmocitomas extramedulares solitários múltiplos".

**g) Leucemia de células plasmáticas (LCP)** - Caracterizada por plasmocitose no sangue periférico, perfazendo acima de 2.000 plasmócitos/mm<sup>3</sup> ou fração maior que 20% dos leucócitos.

**h) Mieloma osteoesclerótico** - Na presença de polineuropatia (habitualmente sensorio-motora, desmielinizante, semelhante à síndrome de Guillan-Barré) e proliferação plasmocitária monoclonal, o diagnóstico pode ser caracterizado se houver concomitantemente:

- Pelo menos um dos achados maiores: lesões ósseas escleróticas, doença de Castleman ou níveis elevados de fator de crescimento endotelial (VEGF) (geralmente  $\geq 3$  vezes o normal); e
- Pelo menos um dos achados menores: organomegalia (hepática, esplênica ou linfática), sobrecarga de volume extravascular (edema, derrame pleural ou ascite), endocrinopatia (disfunção adrenal, tireoideana, pituitária, gonadal, paratireoideana ou pancreática, à exceção do diabete melito e do hipotireoidismo - condições comuns na população geral), lesões cutâneas (hiperpigmentação, hipertricose, hemangioma glomeruloide, acrocianose, pletora, rubor, leuconíquia), papiledema, trombocitose ou policitemia.

O mieloma osteoesclerótico ou síndrome de POEMS - polineuropatia (100%), organomegalia (50%), endocrinopatia (66%), proteína-M (habitualmente IgA ou IgG lambda, sendo 75%-85% sérica e até 50% urinária) e lesões cutâneas (66%) - é uma proliferação monoclonal de plasmócitos que cursa com lesões ósseas osteoescleróticas.

Para estratificação de risco e estadiamento do MM, podem ser utilizados o sistema Durie-Salmon (SDS): níveis de proteína M, imunoglobulinas, hemoglobina, cálcio sérico, lesões ósseas múltiplas, sendo o comprometimento renal usado como subclassificação; ou o sistema de estadiamento internacional (ISS): B2-microglobulina e albumina. Quando for disponível citogenética, recomenda-se a adoção do modelo do IMWG, baseado no ISS (albumina sérica e beta-2 microglobulina) e no exame citogenético.

Mediante suspeita clínica, a avaliação complementar e a identificação do MM em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil para o atendimento especializado têm caráter essencial para melhor resultado prognóstico e terapêutico. Consulte a Portaria nº 708 no endereço [http://conitec.gov.br/images/Protocolos/ddt\\_Mieloma-Multiplo.pdf](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/ddt_Mieloma-Multiplo.pdf).

Assessoria Científica – Lab Rede

#### Referência

Brasil. Ministério da Saúde – Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes diagnósticas e terapêuticas para o Mieloma Múltiplo. Portaria nº 708, de 6 de agosto 2015. Disponível em [http://conitec.gov.br/images/Protocolos/ddt\\_Mieloma-Multiplo.pdf](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/ddt_Mieloma-Multiplo.pdf) última consulta em 16/03/2016.