

CARACTERIZAÇÃO DOS SINAIS E SINTOMAS CLÍNICOS DO MIELOMA MÚLTIPLO E OS ATUAIS MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

CHARACTERIZATION OF CLINICAL SIGNS AND SYMPTOMS OF MULTIPLE MYELOMA AND THE CURRENT METHODS OF LABORATORY DIAGNOSIS

ALESSANDRA GOMES DIAS¹, ALINE BARBOSA BOMFIM¹, JÉSSICA BRITO FERREIRA¹, LUIZA ASSUNÇÃO CAMPOS¹, ADRIANA DOS SANTOS²

1. Acadêmica do curso de graduação em Biomedicina da Universidade FUMEC; 2. Graduada em Ciências Biológicas - Modalidade Médica, Mestre e Doutora em Ciências (Microbiologia), Pós-doutora em Parasitologia Molecular, Especialista em Bioética, Especialista em Gestão Estratégica de Negócios. Professora adjunta do curso de Biomedicina da Universidade FUMEC - Belo Horizonte/MG

*Faculdade de Ciências Humanas, Sociais e da Saúde da Universidade FUMEC. Rua Cobre, 200, Cruzeiro, Belo Horizonte, Minas Gerais. Brasil. CEP: 30310-190. alessandragdias@gmail.com

Recebido em 12/11/2014. Aceito para publicação em 01/12/2014

RESUMO

O mieloma múltiplo é um tumor maligno de células linfóides medulares, sendo o segundo câncer hematológico mais frequente no mundo. É causado pela proliferação de um linfócito B clonal neoplásico formando células produtoras de imunoglobulinas anômalas. As manifestações clínicas surgem devido a infiltrações nos ossos de plasmócitos neoplásicos, de produção de imunoglobulinas em excesso e de supressão da imunidade humoral normal, levando a anemia, disfunção renal, seps e morte. O presente trabalho de revisão engloba os sinais e sintomas marcantes do mieloma múltiplo, seus aspectos relevantes e os principais métodos de diagnóstico através de busca por artigos publicados a partir do ano de 2000. Observou-se que o diagnóstico é realizado através de exames laboratoriais como hemograma, técnica de FISH, imunofixação, eletroforese, exames de imagem, bioquímica e urinária. Por se tratar de uma doença com sintomas inespecíficos muitas vezes é confundida com outras patologias durante o processo de diagnóstico. Portanto, é necessária uma visão mais cuidadosa do profissional de saúde. O diagnóstico em fases iniciais e a prevenção de complicações podem impedir uma pior evolução do quadro assim como o manejo adequado e o encaminhamento apropriado influenciará tanto na sobrevida quanto na qualidade de vida do paciente.

PALAVRAS-CHAVE: Mieloma múltiplo, diagnóstico e diagnóstico precoce.

ABSTRACT

Multiple myeloma is a malignant tumor of medullary lymphoid cells, being the second most frequent blood cancer in the world. It is caused by proliferation of a clonal neoplastic B cell immunoglobulin producing in cells forming anomalous. The clinical manifestations appear due to infiltrations in bone neoplastic plasma cells, immunoglobulin production in excess and

suppression of the normal humoral immunity, leading to anemia, renal failure, sepsis and death. The present review covers the salient signs and symptoms of multiple myeloma, relevant aspects and the main methods of diagnosis, through the search for articles published since the year 2000. It was observed that the diagnosis is made by laboratory tests CBC, FISH technique, immunofixation electrophoresis, imaging, biochemistry and urine. Because it is a disease with nonspecific symptoms, it is often confused with other diseases during the diagnostic process. Therefore, is necessary a more careful view of the health professional. The diagnosis in the early stages and prevent complications may prevent a worse disease progression as well as the proper management and appropriate referral will influence both the survival and the quality of life of patients.

KEYWORDS: Multiple myeloma, diagnostic and early diagnosis.

1. INTRODUÇÃO

O Mieloma Múltiplo (MM), também conhecido por Doença de Kahler, é uma neoplasia maligna resultante de uma proliferação desenfreada de plasmócitos na medula óssea, interferindo na proliferação das demais células sanguíneas e produzindo imunoglobulinas monoclonais anômalas (Proteína M). Tem prevalência a partir da quinta década de vida e exibe leve predileção pelo gênero masculino e pela raça negra. É considerada a segunda doença onco-hematológica mais comum no mundo, ficando somente atrás dos linfomas^{1,2}.

Decorrente da expansão exagerada de plasmócitos na medula óssea e de outros fatores por eles produzidos, surgem manifestações clínicas como: dor nos ossos, anemia (cansaço e fraqueza), trombocitopenia, desequilíbrio na diferencial de leucócitos que pode acarretar uma maior susceptibilidade à infecções, hiperviscosida-

de sanguínea devido ao excesso de imunoglobulina monoclonal (cujas cadeias leves é denominada Bence Jones), hipercalcemia e em alguns casos pode culminar em falência renal decorrente do aumento de fatores ativadores de osteoclastos. Os osteoclastos superativados levam a uma elevação dos níveis de cálcio no sangue. O Mieloma Múltiplo envolve sítios do esqueleto e acomete preferencialmente o crânio, costelas, esterno e ossos longos².

É muito importante saber reconhecer e diferenciar o mieloma múltiplo sintomático das outras gamopatias monoclonais. Existem três situações específicas que são de importante conhecimento: a gamopatia monoclonal de significado indeterminado (GMSI) que é a mais comum na população acima de 70 anos. Cerca de 25% dos pacientes portadores de GMSI desenvolverão o mieloma em um período de aproximadamente 10 anos. Essa condição dispensa o tratamento, necessitando somente de um acompanhamento. É também de importante conhecimento, o mieloma múltiplo assintomático. Uma condição pré-clínica que acomete 15% dos pacientes recém-diagnosticados com MM. Geralmente, há uma progressão para o mieloma múltiplo sintomático em torno de 02 a 04 anos. Também não necessita de tratamento, apenas acompanhamento. E por fim, o plasmocitoma solitário, que é uma lesão única constituída de plasmócitos monoclonais, geralmente localizado em partes moles ou nos ossos. A radioterapia localizada no local afetado é considerada padrão-ouro, sendo capaz de curar a lesão. Mesmo assim, alguns pacientes progridem para o mieloma múltiplo em aproximadamente 03 anos³.

Para o diagnóstico, é necessária a apresentação de dois dos três seguintes critérios: lesões osteolíticas múltiplas, identificação de plasmócitos atípicos por meio da biópsia, amiloidose e produção anormal de imunoglobulinas. Os exames utilizados para a triagem laboratorial são: hemograma, VHS, creatinina, cálcio, albumina, ácido úrico, eletroforese de proteínas sérica e urinária e raios-x de áreas sintomáticas. Para o diagnóstico diferencial o aspirado e biópsia de medula óssea, imunofixação sérica e urinária e raio-x do esqueleto se tornam necessários^{2,4}.

Após a confirmação do diagnóstico de MM é necessário que se identifique a fase ou estágio da doença. Isto é feito através do sistema de estadiamento proposto por Durie & Salmon em 1975, que é uma forma de identificar a fase da doença e sobrevida do paciente, prognóstico e também auxiliar no tratamento. Está relacionado com uma combinação de fatores como: hemoglobina, cálcio sérico, componente monoclonal e acometimento ósseo, que se correlacionam à massa tumoral e com a creatinina sérica tornando-os indicadores importantes de sobrevida. Mesmo sendo este o sistema mais utilizado, pesquisas realizadas mostram que o mesmo não é fidedigno à sobrevida do paciente, sendo então elaborado

um novo sistema: O sistema internacional de estadiamento (ISS), que utiliza a beta-2-microglobulina sérica e a albumina para realização da correlação e média de vida confiável^{5,6}.

O tratamento específico para o mieloma múltiplo é indicado quando a doença progride para um estado sintomático e tem como objetivo, resolver problemas específicos e controlar a doença de um modo geral. Como opções de tratamento, pode-se citar a quimioterapia, terapia com altas doses e transplante, radiação, terapia de manutenção (ex. interferon alfa, prednisona), terapia de suporte (ex. eritropoietina, antibiótico, analgésicos), controle da doença refratária ou resistente a medicamento e tratamentos novos e emergentes (exemplo: talidomida)⁶.

Observou-se durante a pesquisa literária que, os sintomas inespecíficos levam a um diagnóstico equivocado, implicando em progressão da doença e redução de sobrevida. Portanto, torna-se importante o conhecimento das manifestações clínicas e laboratoriais do mieloma múltiplo para evitar a queda da qualidade de vida dos acometidos pela patologia.

Assim, o objetivo deste trabalho é reunir as principais formas de diagnóstico clínico e laboratorial eficazes no reconhecimento do mieloma múltiplo direcionando o raciocínio para a doença e auxiliando no diagnóstico precoce.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de revisão de literatura integrativa através de pesquisa bibliográfica nas bases de dados SCIELO, LILACS e MEDLINE. Foi encontrada uma população de 36 artigos, sendo que 20 foram selecionados para o estudo e constituíram a amostra utilizada nesta revisão. Os critérios de inclusão deste estudo foram publicações de artigos e revistas científicas nacionais e trabalhos descritivos, disponíveis na íntegra e com acesso eletrônico livre, abordando o tema mieloma múltiplo, no qual foi delimitado um recorte no tempo de 2000 a 2014 e somente estudos em português.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com base na amostra selecionada concluiu-se que o mieloma múltiplo é alvo de muitos estudos devido a um despreparo dos profissionais da saúde com relação ao diagnóstico precoce da doença. Nas vinte publicações selecionadas foram estudadas a fisiopatologia da doença, alterações clínicas e laboratoriais, a importância do diagnóstico precoce e diagnóstico diferencial, tratamento e expectativa de vida do paciente. Quanto ao tipo de delineamento, doze dentre os artigos da amostra são de revisão de literatura, um artigo é de estudo transversal, um artigo é de coorte transversal não concorrente, três são retrospectivos e três artigos são de relato de caso.

Quadro 1. Resultados encontrados nas publicações selecionadas.

AUTORES	TÍTULO	RESULTADOS
ATAIDE <i>et al.</i> , 2011	Mieloma múltiplo. Relato de caso	Os casos de mieloma múltiplo são em geral de difícil elucidação. O estudo mostrou a importância da valorização do raciocínio clínico, da análise cuidadosa dos sinais e sintomas do paciente e da busca da etiologia das doenças na solução do caso
BOTTINI, 2007	Testes laboratoriais para avaliação do componente monoclonal	Demonstrou quais os testes laboratoriais importantes para indicar a presença, a quantidade e o tipo de proteína anormal presentes no soro e/ou na urina através do estudo do perfil proteico, quantificação das imunoglobulinas de cadeias leves bem como avaliação da proteinúria em gamopatias monoclonais.
BRAGGIO; RENAULT, 2007	Alterações moleculares no Mieloma Múltiplo	Revisão das principais vias moleculares alteradas no mieloma múltiplo, o seu valor prognóstico e a sua utilização na estratificação dos pacientes em diferentes grupos de risco.
CANÇADO, 2007	Mieloma Múltiplo e anemia	Apresentação da fisiopatologia da doença e das diretrizes para o tratamento da anemia no mieloma múltiplo. A introdução de esquemas terapêuticos mais eficazes no tratamento, mudanças sócio-culturais, a importância da qualidade de vida e a eritropoetina recombinante como tratamento da anemia são fatores positivos e tem contribuído para o reconhecimento da anemia como indicador de pior prognóstico em relação à doença e indicador de pior qualidade de vida em relação ao doente.
FALCÃO; DALMAZZO, 2007	O valor da imunofenotipagem para o diagnóstico do Mieloma Múltiplo e na avaliação da doença residual mínima	Os plasmócitos normais podem ser diferenciados dos presentes no mieloma múltiplo por imunofenotipagem. A doença residual na medula é importante para estimar a resposta terapêutica e pode ser avaliada por citometria de fluxo e pela reação da polimerase em cadeia para o rearranjo da cadeia pesada da Ig.
FARIA; SILVA, 2007	Gamopatias monoclonais – critérios diagnósticos e diagnósticos diferenciais	Revisão dos critérios diagnósticos das principais gamopatias monoclonais e diagnósticos diferenciais. No resultado constatou-se que o diagnóstico das gamopatias monoclonais nem sempre é simples e exige do profissional de saúde conhecimentos sobre características clínicas, critérios diagnósticos e prognóstico de cada variante, para uma adequada abordagem do paciente.
FUNARI <i>et al.</i> , 2005	Mieloma Múltiplo: 50 casos diagnosticados por citometria de fluxo	Foi realizada uma associação da citometria de fluxo com o estudo citogenético na detecção da doença residual. Permitiu-se uma melhor identificação de células plasmáticas anômalas, avaliação do prognóstico e detecção de doença residual nos diversos estágios da terapêutica.
HUNGRIA, 2007	Doença óssea em Mieloma Múltiplo	Descrição da destruição óssea como principal e mais frequente sintoma no MM. Enumera os exames radiológicos fundamentais para avaliação e as abordagens terapêuticas mais utilizadas no tratamento do mieloma.
JR; MALERBI; FILHO, 2005	Trombose de veia central da retina bilateral associada à síndrome de hiperviscosidade sanguínea - Relato de caso	Este trabalho relatou um quadro que corresponde a uma apresentação do mieloma múltiplo em uma idade atípica, com um subtipo de imunoglobulina que não é o mais comum (IgA). Associado ao mieloma, o paciente apresentou uma síndrome de hiperviscosidade sanguínea que provocou as alterações retinianas.
MAIOLINO; MAGALÃES, 2007	Mieloma Múltiplo e insuficiência renal	Aponta a insuficiência renal como manifestação frequente no mieloma múltiplo. Sua presença no diagnóstico é indicativa de alta carga tumoral, exigindo maiores cuidados de suporte inicial. A despeito de um quadro clínico desfavorável inicialmente, todos os pacientes com MM e IR devem passar por uma avaliação clínica criteriosa quanto à possibilidade de receber os tratamentos disponíveis.
MAIOLINO, 2008	Mieloma: Qual o grau de conhecimento sobre doenças nos médicos que atuam no Sistema de Atenção Primária à Saúde	Abordou os resultados encontrados no estudo de Silva (2008) confirmando a dificuldade dos médicos da cidade de Belo Horizonte em identificar características que levam ao diagnóstico do MM.
MAIOLINO, 2013	Panorama do mieloma múltiplo	O artigo aponta que em relação ao diagnóstico, tem-se buscado estabelecer um programa de educação continuada em esclarecimento sobre o mieloma múltiplo. Aspectos referentes à definição da doença, ao diagnóstico e quais exames devem ser realizados. No campo da terapêutica, aponta que mudanças significativas impactaram no aumento de sobrevida e na melhoria da qualidade de vida dos pacientes.
MARTINEZ, 2007	Fatores prognósticos no mieloma múltiplo	A citogenética não afeta diretamente a escolha de tratamento individual, mas protocolos de tratamento, segundo grupos de risco, estão em investigação em ensaios clínicos. Apesar da importância da citogenética molecular, poucos centros brasileiros têm acesso a este exame; sugerimos, portanto, a realização do ISS para estratificar os pacientes segundo grupo de risco e comparação dos resultados entre vários centros brasileiros.
OLIVEIRA; NUCCI, 2007	Infecção em Mieloma Múltiplo	As infecções constituem a principal causa de óbito em pacientes com MM. O risco maior ocorre nos primeiros meses após o diagnóstico. Assim, uma abordagem prática às infecções em pacientes com MM deve incluir o reconhecimento dos patógenos prováveis, de acordo com vários fatores, como a história patológica pregressa, estado da doença de base, e tratamento atual e anterior para o MM.
PAULA E SILVA <i>et al.</i> , 2008	Mieloma múltiplo: verificação do conhecimento da doença em médicos que atuam na atenção primária à saúde	A verificação foi realizada através de um inquérito epidemiológico, por meio da utilização de um teste de múltipla escolha, tipo melhor resposta. Concluiu-se que grande parte da população médica que atua na APS da cidade de Belo Horizonte não identificou aspectos clínicos e laboratoriais característicos do MM. Mostrando um despreparo da classe médica para diagnosticar o MM.
PAULA E SILVA <i>et al.</i> , 2009	Mieloma múltiplo: Características clínicas e laboratoriais ao diagnóstico e estudo prognóstico	Os resultados encontrados nos exames laboratoriais e as manifestações clínicas dos pacientes estudados foram compatíveis aos achados da literatura. A maioria dos pacientes avaliados apresentava-se em estágio clínico avançado ao diagnóstico, com impor-

SAKAE; SANTOS; BALDESSAR, 2010	Sobrevida de pacientes portadores de mieloma múltiplo atendidos em hospital de referência no Sul de Santa Catarina	tante repercussão na sobrevida. O perfil epidemiológico mostrou leve predominância no sexo feminino e com maior número de pacientes da cor branca. Dor óssea foi a queixa mais frequente. Insuficiência renal e anormalidade da coagulação tiveram associação com a mortalidade dos pacientes com MM.
SANTOS, 2006	Mieloma múltiplo IgM – a propósito de um caso	Apresentou um caso clínico de um doente do sexo masculino, 56 anos, com dores ósseas, localizadas predominantemente no ombro direito. As múltiplas lesões líticas, associadas à gamopatia monoclonal IgMκ e à infiltração plasmocitária na biópsia osteo-medular permitiram efetuar o diagnóstico de Mieloma Múltiplo IgM. Apresentou algumas considerações teóricas sobre este subtipo de mieloma considerado, por alguns autores, como uma forma intermédia entre Macroglobulinemia de Waldenström e Mieloma Múltiplo.
SILVEIRA <i>et al.</i> , 2005	Mieloma múltiplo: uma análise clínica e epidemiológica	Foi realizada uma avaliação retrospectiva de 30 pacientes diagnosticados e tratados no Hospital Dr. Luiz Antônio, em Natal/RN. Observou-se prevalência das lesões nos pacientes do gênero masculino e pico de incidência na quinta e sexta década de vida, em 21 pacientes de raça não branca e 9 da raça branca. A sintomatologia dolorosa na região foi relatada pela maioria dos pacientes.
SUCRO <i>et al.</i> , 2009	Mieloma múltiplo: diagnóstico e tratamento	Revisão abordando os principais métodos de diagnóstico do mieloma múltiplo e os tratamentos mais indicados para a neoplasia. Como resultado, observou-se anemia grave, lesão óssea, insuficiência renal e infecção recorrente. O tratamento mais eficiente é o transplante autólogo de células-tronco.

O mieloma múltiplo não tem cura. Na literatura médica, não existem informações objetivas sobre os fatores que levam a predisposição ao MM. Por ser uma doença insidiosa, o diagnóstico precoce é hoje um desafio, pois, se identificado em tempo hábil, permite ao indivíduo uma sobrevida com qualidade. Para tanto, é necessária atenção aos sinais e sintomas inespecíficos que a doença apresenta⁷.

As células neoplásicas do mieloma múltiplo (MM) apresentam uma complexa combinação de alterações genéticas e citogenéticas. As translocações de IgH parecem ser eventos iniciais e fundamentais na patogênese das neoplasias de células plasmocitárias. Contudo, o estudo do MM por citogenética se vê dificultado principalmente pelo baixo índice mitótico da doença, conseguindo-se metáfases somente em 20%-30% dos casos. Portanto, a sua utilização foi amplamente substituída pela técnica de FISH que pode ser realizada a partir de células em interfase eliminando assim as limitações metodológicas da citogenética relacionadas com o baixo índice proliferativo⁸. A anormalidade genética mais comum é a deleção do cromossomo 13 estando associado a um pior prognóstico⁹.

Sobre a epidemiologia, Maiolino (2008)¹⁰ informa dados a respeito da prevalência da doença em norte-americanos com 17 casos a cada 100 mil indivíduos, estimando o surgimento de 15 mil novos casos/ano. No Brasil, estes dados não são conhecidos. Por isso, há um esforço dos especialistas em divulgar o MM, afim de, conhecerem as características clínicas e demográficas da doença¹⁰.

A doença apresenta incidência elevada em negros e adultos de meia idade e prevalência a partir dos 50 e 60 anos⁹. Contradizendo estes dados, em um estudo brasileiro retrospectivo de revisão de prontuários de pacientes portadores de MM, o perfil epidemiológico apresentou leve predominância do sexo feminino e maior número de

pacientes da cor branca. Justifica-se essa alteração pelo tamanho da amostra (46 pacientes) e das características sócio-demográficas regionais. Estes dados confirmam a importância dos estudos inerentes às características de cada população¹¹.

No estudo de Sucro *et al.* (2009)⁹ foi relatado um caso correspondente a apresentação do mieloma múltiplo em uma idade atípica em paciente masculino de 16 anos, demonstrando que a idade não é fator determinante¹². No entanto, a idade é importante na classificação prognóstica. A taxa de sobrevivência é menor em pacientes acima de 65 anos se comparado aos mais jovens.

Dentre os diagnósticos laboratoriais, podemos citar o hemograma que evidencia anemia normocítica e normocrômica, em quase 70% dos casos. A neutropenia pode estar presente em 30% dos pacientes e a trombocitopenia em 20%. Em torno de 95% dos casos apresentam intensa aglutinação das hemácias, formando pilhas de hemácias conhecidas como *rouleaux*, observadas facilmente nos esfregaços de sangue periférico¹³.

No estudo de Cançado (2007)¹⁴, a anemia é citada como a complicação hematológica mais comum nos pacientes com MM ($\pm$ 70% dos casos), sendo que cerca de 50 % e 25% dos pacientes apresentam valor de hemoglobina menor que 10,5% e 8,5 g/dl, respectivamente¹⁴. Paula & Silva *et al.* (2009)¹⁹ confirmam a prevalência de anemia em 62% dos casos estudados, onde a hemoglobina variou de 4,8 g/dl a 16,5 g/dl com média de 9,5 g/dl, levando a alteração da coagulação sanguínea e sepse¹⁵.

A radiografia óssea convencional é utilizada na avaliação inicial dos pacientes portadores do MM para avaliar as alterações ósseas que acometem aproximadamente 75% dos indivíduos. Essas alterações consistem em osteopenia, lesões líticas e fraturas. Os estudos radiográficos são considerados padrão ouro¹⁴. A destruição óssea é o principal predomínio clínico do mieloma múltiplo apresentando alta incidência. Em torno de 25% dos pacientes podem apresentar hipercalcemia devido ao aumento de reabsorção óssea^{15,16}.

A insuficiência renal (IR) nos pacientes portadores do MM tem uma incidência de 25 a 50% ao diagnóstico e está relacionada à alta carga tumoral evidenciando estágio avançado da doença¹⁷.

Valores elevados de creatinina sérica ($\geq$ 2 mg/dl) foram encontrados em 23,8% dos pacientes avaliados explicando a presença de insuficiência renal. Outra causa de comprometimento renal evidenciada foi a hipercalcemia, a dosagem de cálcio sérico variou 5,0 mg/dl a 15,1 mg/dl, estando presente em 23,8% dos pacientes estudados, confirmando os dados encontrados na literatura que demonstra que 15% a 30% dos pacientes com MM apresentam hipercalcemia^{16,17}.

De acordo com Martinez (2007)¹⁸, o valor da desidrogenase láctica (DHL) é também outro fator prognós-

tico, pois, um alto nível de DHL indica a atividade da doença, que ocorre em 2% a 10% dos pacientes com MM.

A infecção em MM é a principal causa de mortalidade entre os pacientes e isso se deve ao fato de que há uma diminuição na produção de imunoglobulinas normais, ou seja, as células do mieloma não conseguem produzir anticorpos funcionais, o que aumenta a suscetibilidade a infecções e uma recuperação mais lenta¹⁹.

A eletroforese (quantitativa) e imunofixação (qualitativa) de proteínas sérica e/ou urinárias são fundamentais no diagnóstico, estadiamento e seguimento clínico dos pacientes com MM e pode ser detectada no soro em 80% das vezes ou na urina em 75% dos casos. O aumento da proteína M é detectável à eletroforese como um pico estreito na fração gamaglobulinas ou, menos frequente, das betaglobulinas, através do traçado eletroforético. A confirmação da proteína monoclonal é essencial para diferenciar gamopatias monoclonais das gamopatias policlonais, sendo que as primeiras são neoplásicas ou potencialmente neoplásicas, enquanto as últimas resultam de processos reacionais, frequentemente inflamatórios ou infecciosos²⁰. O principal objetivo das técnicas de imunofixação (ou imuno-eletroforese) é definir o tipo de proteína anormal presente na amostra, identificando as cadeias leves e pesadas envolvidas. A imunofixação, que vem substituindo a técnica de imuno-eletroforese por ser mais sensível e rápida, combina as técnicas de eletroforese e imunoprecipitação. Este método tem grande aplicação na identificação de proteínas M presentes em pequenas quantidades, que são difíceis de detectar por outros métodos¹⁹.

As células plasmocíticas neoplásicas são diferenciadas das não-neoplásicas por marcadores de superfícies que são detectados pela citometria de fluxo, tornando-se hoje uma das opções para monitorização da doença residual mínima por ter alta sensibilidade e por possuir menor tempo para execução²¹.

No exame de urina, detecta-se a presença, a quantidade e o tipo de proteína do mieloma anormal na urina. A avaliação da proteinúria é importante na pesquisa da Proteína de Bence-Jones e na relação Kappa e Lambda, por isso, deve sempre ser feita por um método sensível e quantitativo²².

Santos *et al.* (2006)²³, em estudo de caso clínico através de eletroforese protéica, revelaram gamaglobulinemia de 13g/L [6-10] com curva suspeita de monoclonalidade, tendo se confirmado gamopatia monoclonal IgM por imunofixação urinária e sérica (IgM: 12,757 g/L [0,4-2,3], com IgG e IgA normais, auxiliando no fechamento do diagnóstico de MM.

Pesquisadores apresentaram um relato de caso de difícil elucidação para demonstrar que no MM, não há uma caracterização definitiva. No estudo em questão, a proteína de Bence-Jones urinária resultou negativa, os

achados de líquidos na cavidade torácica e abdominal foram indicativos de exsudato, mas não houve indício de neoplasia. A eletroforese de proteínas apresentou um pico na fração beta ao invés de apresentar alteração na fração gama, como é esperado nas gamopatias monoclonais que envolvem o MM. O diagnóstico se deu após exame histopatológico que evidenciou o mieloma. Este estudo teve como objetivo alertar que mesmo diante de exames laboratoriais negativos ou inconclusivos, deve-se pesquisar de forma exaustiva as alterações clínicas e valorizar os sinais e sintomas²⁴.

Finalmente, em outro estudo de Paula & Silva *et al.* (2008)²⁵ foi realizada uma pesquisa com 137 médicos que atuam na Unidades Básicas de Saúde de Belo Horizonte para verificar o conhecimento e a capacidade de reconhecimento da doença ante um paciente portador do MM, utilizando-se de teste de múltipla escolha. Os autores do estudo detectaram as dificuldades no diagnóstico do MM, uma vez que os médicos demonstraram desconhecimento sobre a patologia ao responderem o questionário. O agravante desse resultado é que em decorrência desse desconhecimento a maioria dos pacientes quando diagnosticados encontram-se em estágio clínico avançado gerando assim um impacto negativo na sobrevida²⁵.

4. CONCLUSÃO

De acordo com os últimos consensos, são necessários três elementos para comprovação do diagnóstico dessa doença: 1) Presença de proteína M. 2) Infiltração da medula óssea por plasmócitos identificados através de aspirado ou biópsia de medula óssea ou biópsia de massa tumoral, com laudo de plasmocitoma. 3) Evidências de danos aos órgãos afetados pelo mieloma múltiplo: anemia, lesões líticas na radiografia do esqueleto, insuficiência renal e hipercalcemia.

Diante dessas evidências, testes laboratoriais são realizados para a confirmação do diagnóstico. Dentre eles estão a eletroforese, hemograma, biópsia de medula, exames radiográficos (raio-x, tomografia computadorizada e ressonância magnética), mielograma e exames urinários. O diagnóstico em fases iniciais da doença e a prevenção de complicações podem impedir uma pior evolução do paciente, assim como, o manejo adequado e o encaminhamento apropriado, influenciará na sobrevida e na qualidade de vida. Não se sabe o motivo, mas, embora seja demonstrado que o Sistema de Estadiamento Internacional (ISS) é mais vantajoso e confiável o estadiamento mais utilizado ainda é o proposto por Durie e Salmon. Em muitos dos artigos é citado o despreparo dos profissionais de saúde em reconhecer os sinais da doença devido à proximidade da sintomatologia com outras patologias, o que resulta em progressão e piora do prognóstico. Dessa forma, é imprescindível pensar em

estratégias para disseminar o conhecimento entre os profissionais da área da saúde.

REFERÊNCIAS

- [01] Funari MFA, Guerra JCC, Ferreira E, Pasternak J, Borovik CL, Bacal NSet al. Mieloma Múltiplo: 50 casos diagnosticados por citometria de fluxo. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia* [online]. 2005; 27(1):31-36. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v27n1/v27n1a09.pdf>. Acesso em: 01 mai. 2014.
- [02] Silveira EJD, Godoy GP, Freitas TMC, Queiroz LMG, Arruda MLS. Mieloma Múltiplo: Uma análise clínica e epidemiológica. *Revista de Odontologia da UNESP*. 2005; 34(2):61-65. Disponível em: <http://www.revodontolunesp.com.br/files/v34n2/v34n2a01.pdf>. Acesso em: 12 abr. 2014.
- [03] ABRALE - Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia. Manual de Mieloma Múltiplo. Disponível em: www.abrale.org.br. Acesso em: 12 abr. 2014.
- [04] Faria RMD, Silva ROP. Gamopatias monoclonais: critérios diagnósticos e diagnósticos diferenciais. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia* [online]. 2007; 29(1):17-22. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_pdf&pid=S1516-84842007000100005&lng=en&nrm=iso&tlang=pt. Acesso em: 20 ago. 2014.
- [05] Ahlert P. Conhecendo o mieloma múltiplo – Revisão de Literatura [monografia] [online]. Ijuí: Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul – UNIJUÍ; 2013.
- [06] Durie BGM. Revisão concisa da doença e opções de tratamento. Mieloma múltiplo: câncer da medula óssea. International Myeloma Foundation Latin American. 2009. Disponível em: file:///C:/Users/Pesquisa/Downloads/revisao_concisa.pdf. Acesso em: 12 abr. 2014.
- [07] Maiolino A. Panorama do mieloma múltiplo. *Revista Onco&* [online]. 2013 mai-jun; 20-22. Disponível em: <http://revistaonco.com.br/wp-content/uploads/2013/05/MIELOMA.pdf>. Acesso em: 12 abr. 2014.
- [08] Braggio E, Renault IZ. Alterações moleculares no Mieloma Múltiplo. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia* [online]. 2007; 29(1): 10-16. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v29n1/v29n1a04.pdf>. Acesso em: 01 ago. 2014.
- [09] Sucro LV, Silva JCML, Gehlen GW, Eldin JFS, Amaral GA, Santana MAP. Mieloma múltiplo: diagnóstico e tratamento. *Revista Médica de Minas Gerais*. 2009; 19(1):58-62. Disponível em: <http://www.medicina.ufmg.br/rmmg/index.php/rmmg/article/viewFile/85/51>. Acesso em: 12 abr. 2014.
- [10] Maiolino A. Mieloma: Qual o grau de conhecimento sobre doenças nos médicos que atuam no Sistema de Atenção Primária à Saúde? *Revista Brasileira Hematologia Hemoterapia*. 2008; 30(6):433. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v30n6/v30n6a01.pdf>. Acesso em: 01 mai. 2014.
- [11] Santos NAF, Sakae TM, Baldessar MZ. Sobrevida dos pacientes portadores de mieloma múltiplo atendidos em

- hospital de referência no Sul de Santa Catarina, Brasil entre 1998 e 2008. Revista Brasileira de Clínica Médica [online]. 2010; 8(3):216 – 221. Disponível em: <<http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2010/v8n3/a007.pdf>>. Acesso em: 12 abr. 2014.
- [12] Junior JH, Malerbi FK, Filho RM. Trombose de veia central da retina bilateral associada à síndrome de hiper-viscosidade sanguínea: relato de caso. Arquivo Brasileiro de Oftalmologia [online]. 2005; 68(1):126-128. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abo/v68n1/23272.pdf>>. Acesso em: 20 ago. 2014.
- [13] Failace R. Hemograma: manual de interpretação. 3ed. Porto Alegre: Editora Artes Médicas Sul LTDA; 2003.
- [14] Cançado RD. Mieloma Múltiplo e anemia. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia [online]. 2007; 29(1):67-76. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v29n1/v29n1a14.pdf>>. Acesso em: 19 abr. 2014.
- [15] Paula e Silva RO, 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 [online]. 2009; 31(2):63-68. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v31n2/aop1309.pdf>>. Acesso em: 01 mai. 2014.
- [16] Hungria VT. Doença óssea no mieloma múltiplo. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia [online]. 2007; 29(1):60-66. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v29n1/v29n1a13.pdf>>. Acesso em: 21 abr. 2014.
- [17] Maiolino A, Magalhães RJP. Mieloma múltiplo e insuficiência renal. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia [online]. 2007; 29(1):86-91. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v29n1/v29n1a16.pdf>>. Acesso em: 01 mai. 2014.
- [18] Martinez GA. Fatores prognósticos no mieloma múltiplo. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia [online]. 2007; 29(1):27-30. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v29n1/v29n1a07.pdf>>. Acesso em: 20 abr. 2014.
- [19] Oliveira AL, Nucci M. Infecção em Mieloma Múltiplo. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia [online]. 2007; 29(1):77-85. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v29n1/v29n1a15.pdf>>. Acesso em: 01 mai. 2014.
- [20] Bottini PV. Testes laboratoriais para avaliação do componente monoclonal. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia [online]. 2007; 29(1):23-26. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v29n1/v29n1a06.pdf>>. Acesso em: 20 ago. 2014.
- [21] Falcão RP, Dalmazzo LFF. O valor da imunofenotipagem para o diagnóstico do Mieloma Múltiplo e na avaliação da doença residual mínima. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia [online]. 2007; 29(1):3-9. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v29n1/v29n1a03.pdf>>. Acesso em: 20 abr. de 2014.
- [22] International Myeloma Foundation. Manual do paciente. 2011/2012. Disponível em: <<http://www.mielomabrasil.org/publicacoes.php>>. Acesso em: 18 set. 2014.
- [23] Santos B, Ares L, Taveira T, Palma S, Tomé R. Mieloma múltiplo IgM – a propósito de um caso clínico. Revista da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna. 2006 abr-jun.; 13(2):83-89. Disponível em: <http://www.spmi.pt/revista/vol13/vol13_n2_2006_083_089.pdf>. Acesso em: 01 mai. 2014.
- [24] Ataíde MS, Bedolo R, Marques EGSC, Martins CJ, Pardi G, Zini MMC. Mieloma Múltiplo. Relato de Caso. Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica. 2011 nov-dez; 9(6):459-462. Disponível em: <<http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2011/v9n6/a2545.pdf>>. Acesso em: 20 abr. 2014.
- [25] Paula e Silva RO, Faria RMD, Côrtes MCJW, Clementino NCD, Faria JR, Moraes TEC, et al. Mieloma múltiplo: verificação do conhecimento da doença em médicos que atuam na atenção primária à saúde. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia [online]. 2008; 30(6). Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v30n6/v30n6a04.pdf>>. Acesso em: 01 mai. 2014.

