

Artigo de revisão

Conhecendo o Mieloma Múltiplo: uma revisão de literatura

Understanding Multiple Myeloma: A Literature Review

**Maria Júlia Pessanha Gonçalves¹, Ronaldo da Silva Venancio Filho¹,
Maria Auxiliadora Peixoto Peçanha²**

¹ Acadêmicos no Curso de Graduação em Medicina – Faculdade de Medicina de Campos

² Professora no Curso de Graduação em Medicina – Faculdade de Medicina de Campos

Autor correspondente: Maria Júlia Pessanha Gonçalves
Contato: mariaapessanha@gmail.com

Palavras-chave:

Mieloma múltiplo;
Neoplasias;
Neoplasias de
Plasmócitos.

Keywords:

Multiple myeloma;
neoplasm;
plasma cells
neoplasms.

RESUMO

O mieloma múltiplo é uma neoplasia das células plasmáticas ou plasmócitos, que corresponde à segunda neoplasia hematológica mais comum. As células plasmáticas são os linfócitos B responsáveis pela produção de imunoglobulina, que é responsável pela imunidade humoral. O mieloma múltiplo é caracterizado pela proliferação exacerbada de plasmócitos clonais, que sintetizam elevados níveis de imunoglobulina não funcionante, resultando em lesões de órgão-alvo. O dano de órgão-alvo característico do MM é referido como critérios “CRAB”: hipercalcemia, insuficiência renal, anemia e lesões ósseas. Por acometer uma faixa etária mais avançada, os indivíduos com mieloma múltiplo apresentam perda significativa da qualidade de vida. Este estudo objetiva apresentar uma revisão geral sobre o mieloma múltiplo, incluindo a epidemiologia, etiologia, fisiopatologia, manifestações clínicas, investigação diagnóstica e critérios diagnósticos. Para tal, foi realizada uma revisão bibliográfica com busca por artigos científicos em meios eletrônicos, publicados entre o período de 2017 e 2022.

ABSTRACT

Multiple myeloma is a neoplasm of plasma cells or plasmocytes, representing the second most common hematological neoplasm. Plasma cells are B lymphocytes responsible for the production of immunoglobulin, which plays a crucial role in humoral immunity. Multiple myeloma is characterized by the excessive proliferation of clonal plasma cells that synthesize high levels of non-functioning immunoglobulin, resulting in organ-targeted lesions. The characteristic organ damage in MM is referred to as “CRAB” criteria: hypercalcemia, renal insufficiency, anemia, and bone lesions. Due to its prevalence in older age groups, individuals with multiple myeloma experience a significant loss of quality of life. This study aims to provide a comprehensive overview of multiple myeloma, including its epidemiology, etiology, pathophysiology, clinical manifestations, diagnostic investigations, and diagnostic criteria. To achieve this, a literature review was conducted, searching for scientific articles published between 2017 and 2022 in electronic databases.

Recebido em:

17/08/2022

Aprovado em:

01/06/2023

Publicado em:

30/06/2023



Esta obra está licenciada sob uma Licença Creative Commons. Os usuários têm permissão para copiar redistribuir os trabalhos por qualquer meio ou formato, e também para, tendo como base o seu conteúdo, reutilizar, transformar ou criar, com, propósitos legais, até comerciais, desde que citada a fonte.

INTRODUÇÃO

O mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia incurável e maligna das células plasmáticas ou plasmócitos^{1,2}, sendo a segunda neoplasia hematológica mais prevalente depois do linfoma não-Hodgkin^{1,3}. As células plasmáticas são os linfócitos B responsáveis pela produção de anticorpo e são essenciais para a manutenção da imunidade humoral. Normalmente, os linfócitos B são encontrados na medula óssea, mas podem ser encontrados em todo o corpo, onde haja uma resposta imune^{2,4}.

O mieloma múltiplo é caracterizado pela proliferação monoclonal desordenada de células plasmáticas, resultando na produção elevada de imunoglobulinas monoclonais, tendo como consequência danos em órgãos-alvo^{1,5}.

O acúmulo dessas imunoglobulinas não funcionantes e a interação das células plasmáticas anômalas com as outras células normais da linhagem hematopoiética e com as células da medula óssea levam a uma série de alterações, como anemia, lesões ósseas, infecção, hipercalcemia e insuficiência renal, entre outras⁵. Um dos principais agravantes do mieloma múltiplo é o comprometimento ósseo através das lesões líticas, gerando um grande desconforto e quadros algícos intensos que interferem na qualidade de vida do indivíduo¹.

A etiologia deste câncer ainda não é completamente esclarecida, mas alguns estudos relatam que a exposição a benzeno, inseticida, herbicida e radiação pode estar associada ao desenvolvimento da doença, mas o número de casos por essa exposição ainda é pequeno^{3,6}.

O risco de desenvolver mieloma múltiplo é maior na faixa etária mais avançada, sendo 65 anos a idade mediana no diagnóstico¹. Este artigo visou apresentar uma revisão geral sobre o mieloma múltiplo, incluindo a epidemiologia, etiologia, fisiopatologia, manifestações clínicas, investigação diagnóstica e critérios diagnósticos.

MATERIAL E MÉTODOS

A abordagem metodológica trata-se de uma revisão bibliográfica sobre uma neoplasia hematológica que é o mieloma múltiplo, por meio de pesquisas nas plataformas virtuais Pubmed/Medline, Scientific Electronic Library Online (SCIELO) Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). O levantamento da bibliografia foi feito entre 2017 e 2022. Os descritores buscados foram “mieloma múltiplo”, “neoplasia hematologia”, “células plasmáticas” e “fisiopatologia”.

RESULTADOS

Mieloma múltiplo

Os primeiros relatos médicos sobre o mieloma múltiplo apareceram na literatura a partir de 1840. William Macintyre e Henry Bence Jones foram os primeiros médicos a descreverem uma proteína anormal na urina de um indivíduo com mieloma múltiplo, em 1848. Posteriormente, o médico Otto Kahler descreveu sobre as manifestações clínicas do mieloma múltiplo, em 1889. Na década de 1930, o cientista Arne Tiselius desenvolveu o isolamento eletroforético de proteínas séricas. Em 1961, o cientista Jan Waldenström apresentou a proteína M monoclonal patognomônica. Essas descobertas foram importantes para compreender sobre o desenvolvimento da doença⁷.

O mieloma múltiplo é uma neoplasia hematológica incurável causada pela expansão clonal de plasmócitos ou células plasmáticas¹. As células plasmáticas são os linfócitos B terminalmente diferenciadas⁴. Os plasmócitos anômalos geralmente residem na medula óssea, porém, também podem ser vistos no sangue periférico e em outros locais extramedulares, como tecidos moles e órgãos, especialmente no estágio mais avançado da doença^{3,7}. No mieloma múltiplo, a proliferação anormal de plasmócitos neoplásicos produtores de imunoglobulina resulta no aumento monoclonal de tal proteína, chamado

de pico monoclonal de proteína ou proteína M, presente no sangue e/ou urina². Dessa forma, os pacientes usualmente apresentam infiltração na medula óssea de plasmócitos clonais e proteína monoclonal no soro e/ou sangue³.

As imunoglobulinas são proteínas formadas por quatro cadeias polipeptídicas: duas cadeias pesadas e duas cadeias leves. As cadeias pesadas podem ser de cinco tipos, sendo responsáveis pelo nome do tipo de imunoglobulina (μ , γ , α , δ e ϵ). As cadeias leves são de dois tipos: *lambda* e *kappa*. Em condições fisiológicas, as imunoglobulinas formadas possuem diferentes cadeias pesadas e ambas cadeias leves, sendo classificadas em policlonais⁸.

Já as imunoglobulinas sintetizadas por plasmócitos anômalos possuem sempre o mesmo tipo de cadeia pesada e/ou leve, sendo chamada de proteína M ou proteína monoclonal^{7,9}. Os tipos de imunoglobulina sintetizadas pelos plasmócitos clonais variam de acordo com o padrão da doença. A imunoglobulina do tipo A (IgA) e do tipo G (IgG) são as predominantes, e a mais rara, a imunoglobulina do tipo D (IgD)^{2,6,7}.

Na maior parte dos pacientes, o mieloma múltiplo é caracterizado pela secreção da proteína, que é sintetizada pelos plasmócitos clonais^{3,9}. Contudo, entre 15 e 20% dos casos de mieloma múltiplo, as células plasmáticas secretam somente cadeias leves livres monoclonais³. Em aproximadamente 2% dos casos, as células plasmáticas não secretam nenhuma proteína, sendo classificado como mieloma múltiplo não secretor⁹.

O desenvolvimento do mieloma múltiplo é um processo de diversas etapas, que se inicia com estágios de doenças precursoras, como gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS, Monoclonal Sgammopathy of Undetermined Significance) e o mieloma múltiplo latente (SMM, Smoldering Multiple Myeloma)³.

O International Myeloma Working Group (IMWG) definiu por consenso os critérios de diagnóstico para MGUS, SMM e MM¹⁰. Resumidamente, MGUS foi definido como a presença

da proteína M monoclonal < 3g/dL, plasmócitos clonais na medula óssea < 10% e ausência de sinais ou sintomas do mieloma múltiplo. Já o SMM foi descrito como a presença da proteína M monoclonal \geq 3 g/dL ou presença de plasmócitos clonais na medula óssea \geq 10% e ausência de sinais ou sintomas de mieloma múltiplo.

O MM foi definido como a presença de lesão de órgão-alvo em paralelo com presença da proteína M e/ou plasmócitos anômalos na medula óssea^{9,11}. O MGUS e o SMM apresentam risco de progressão para o MM, respectivamente, de 1% e 10% ao ano².

Epidemiologia

O mieloma múltiplo acomete indivíduos com a idade mediana de 65 anos, sendo mais comum em homens do que em mulheres¹. Essa neoplasia apresenta uma maior incidência nos países desenvolvidos, principalmente na Austrália, Europa Ocidental e Estados Unidos¹³. A incidência é elevada na população afro-americana².

Segundo o Observatório Global do Câncer (GLOBOCAN) houve uma pressuposição de 160.000 casos de mieloma múltiplo em 2018, constituindo 0,9% de todos os diagnósticos de câncer; cerca de 70.000 desses casos foram observados em pessoas do sexo feminino; já 90.000, em pessoas do sexo masculino^{12,13}.

Os dados mundiais em relação à mortalidade evidenciam que, em 2018, 106.000 indivíduos faleceram de mieloma múltiplo, representando 1,1% de todas as mortes por câncer¹³. Aproximadamente, 59.000 dessas mortes eram do sexo masculino e 47.000 eram do sexo feminino. A sobrevida depende do estágio no diagnóstico. Nos casos em que o mieloma múltiplo é sistêmico, a sobrevida é menor se comparada ao indivíduo com a doença localizada.

Etiologia

A etiologia do mieloma múltiplo é bastante questionável. A causa é desconhecida. Vários

estudos demonstram que o mieloma múltiplo é decorrente de mutações genéticas que interferem no funcionamento das células da medula óssea e no microambiente medular^{3, 6, 11}. Alguns estudos relatam que a exposição a benzeno, inseticida, herbicida e radiação pode estar associado ao desenvolvimento da doença, mas existe pouca evidência disponível para apoiar essa relação^{3, 6}. Anormalidades cromossômicas foram identificadas, envolvendo com frequência a região de troca da cadeia pesada da imunoglobulina (no braço longo do cromossomo 14). Entretanto, essa não é uma causa suficiente para dar origem ao mieloma múltiplo⁶.

Patogênese e microambiente medular

A patogênese abrange inúmeros processos como a aquisição da translocação, que inclui o *locus* de uma das cadeias da imunoglobulina, gerando um clone⁵. Posteriormente, ocorrerão modificações cromossômicas adicionais que irão ativar os oncogenes e estimular a proliferação de plasmócitos neoplásicos, resultando clinicamente no mieloma múltiplo. Em relação às modificações cromossômicas, há predomínio das deleções 13q14, deleções 17p13 e anormalidade 11q14.

As células neoplásicas se proliferam e desenvolvem quase que exclusivamente na medula óssea, destacando a relevância do microambiente da medula óssea no crescimento e sobrevivência dos plasmócitos anômalos¹. Os componentes do microambiente que podem estar envolvidos são as células estromais mesenquimais, linfócito B, linfócito T, osteoclastos e adipócitos⁵, entre os quais ocorre uma interação complexa¹.

É necessário que as anormalidades citogenéticas aconteçam para que as células plasmáticas interajam com o microambiente da medula óssea por meio das moléculas de adesão, estimulando as vias produtoras de citocinas (IL-6, IGF-1, VEGF, CXCL12) responsáveis pela proliferação e sobrevivência das células neoplásicas - inibição do apoptose⁴. A citocina IL-6 é a mais notável, pois aumenta a secreção do VEGF pelas células neo-

plásicas e estimula a formação de novos vasos sanguíneos na medula óssea¹.

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas do mieloma múltiplo são causadas pelo excesso de produção de proteínas monoclonais que está associado a disfunções orgânicas^{11, 14}. O dano de órgão-alvo característico do MM é referido como critérios "CRAB": hipercalcemia, insuficiência renal, anemia e lesões ósseas². As manifestações menos comuns são: compressão extradural da medula espinhal, hepatomegalia, esplenomegalia e hiperviscosidade⁷.

A hipercalcemia é causada pela desmineralização óssea e pode causar anorexia, constipação, polidipsia, poliúria, estupor, dor abdominal ou pode ser assintomática¹⁵.

A insuficiência renal pode ser aguda ou crônica, resultante de uma nefropatia de cadeia leve e/ou hipercalcemia, podendo ocasionar alterações eletrolíticas, edema e acidose¹⁵. A capacidade de filtração glomerular é excedida, por causa do excesso de cadeias leves no segmento distal do néfron que, ao se juntar com a uromodulina (proteína de Tamm-Horsfall), precipita e forma cilindros obstrutivos, desencadeando em insuficiência renal³.

A anemia se desenvolve por meio da substituição de células precursoras eritroides por células neoplásicas na medula óssea ou pela redução dos níveis de eritropoietina¹⁵.

As lesões ósseas são uma das maiores causas de morbidade, ocasionando dor intensa e fraturas patológicas. Isso ocorre após um desequilíbrio na atividade de reabsorção óssea dos osteoclastos e na ação reparadora dos osteoblastos, resultando no aumento da reabsorção óssea e redução da formação óssea. Os plasmócitos anômalos produzem TNFSF11 e IL-6, que estimulam a ativação dos osteoclastos e sintetizam fatores inibitórios dos osteoblastos que são os DKK1 e SOST⁵.

A dor óssea acomete aproximadamente 58% dos indivíduos, já as fraturas ósseas ocorrem

em 30% dos casos. A insuficiência renal está presente em cerca de 20% dos pacientes. Os casos de anemia variam de 39% a 70%, comparados aos de hipercalemia, que estão entre 10% e 19%¹.

A infecção é a principal complicação que acomete os pacientes com MM, apresentando maior morbidade e mortalidade⁷. As infecções pelos agentes *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e bacilos Gram-negativos são as mais frequentes³. Os fatores que contribuem para o aumento do risco de infecção estão relacionados à imunodeficiência, ou seja, déficits na imunidade humoral e celular¹⁵.

Os indivíduos com mieloma múltiplo relatam uma perda significativa da qualidade de vida, desde o diagnóstico, desfecho provavelmente relacionado a doença óssea e anemia³.

Investigação diagnóstica

A investigação diagnóstica do paciente com suspeita de mieloma múltiplo deve incluir exames laboratoriais e exames radiológicos⁵. Os exames laboratoriais são: hemograma completo, eletrólitos, creatinina, lactato desidrogenase (LDH), proteínas totais e frações, eletroforese de proteínas séricas (quantificação da proteína M),

imunofixação sérica e urinária, proteinúria 24h, dosagem de cadeias leves livres, β 2-microglobulina, quantificação de imunoglobulinas (IgG, IgA, IgM, IgD), aspirado e biópsia de medula óssea e imuno-histoquímica¹.

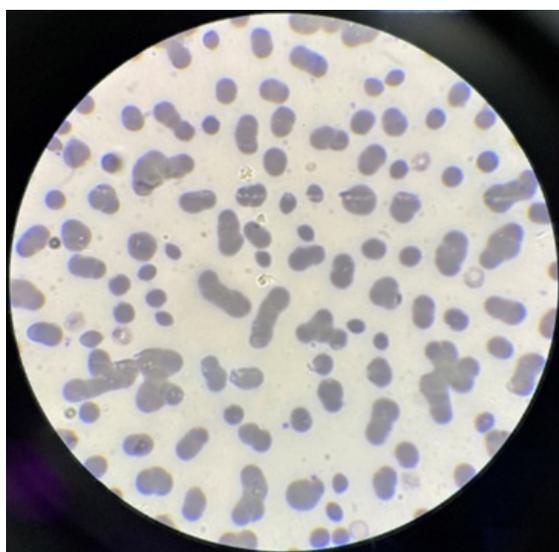
O hemograma demonstra uma anemia normocrômica e normocítica. Deve ser solicitado também o esfregaço de sangue periférico, pois em alguns casos é possível observar rouleaux eritrocitário característico do mieloma múltiplo, demonstrado na **figura 1A**. O *rouleaux* eritrocitário é uma agregação excessiva de hemácias e ocorre quando a taxa de proteína M é muito elevada¹⁴.

Crítérios de diagnóstico

Para o diagnóstico de mieloma múltiplo, os critérios foram estabelecidos pelo *International Myeloma Working Group* (IMWG). Os critérios têm por base, nos níveis de proteína monoclonal, presença de mais que 10% de plasmócitos monoclonais na medula óssea e presença de sintomas relacionados ao órgão-alvo (CRAB – calcemia elevada, insuficiência renal, anemia, lesão óssea lítica)^{2,3}.

O aspirado da medula óssea e/ou biópsia de medula óssea são importantes para o diagnós-

1A



1B

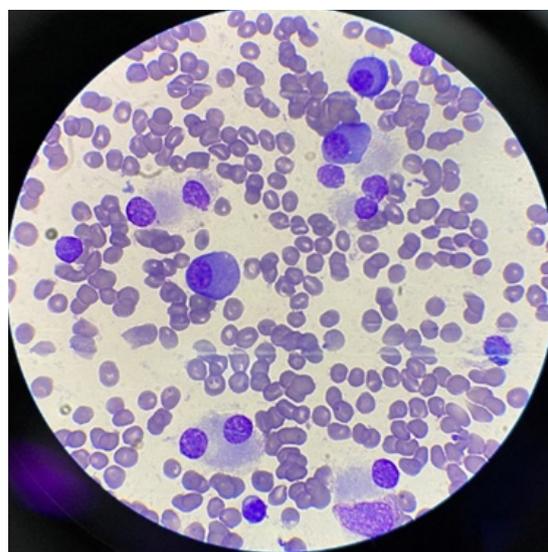


Figura 1A. Rouleaux eritrocitário. Escala microscópio 100x. **Figura 1B.** Esfregaço de medula óssea. As células maiores com núcleos excêntricos e citoplasma basofílico são os plasmócitos. Escala microscópio 100x.

tico de mieloma múltiplo, pois é possível observar a proliferação das células plasmáticas anômalas³. O diagnóstico é confirmado com a contagem de plasmócitos superior ou igual a 10% das células da medula óssea³. Os plasmócitos geralmente são células ovais que apresentam núcleo excêntrico redondo e o citoplasma é habitualmente basofílico¹². O aspirado de medula óssea pode ser observado na **figura 1B**.

Os exames radiológicos são essenciais para avaliação de possíveis lesões ósseas líticas, por isso pode ser solicitado tomografia computadorizada, ressonância magnética ou PET-CT esquelética^{3,6}.

REFERÊNCIAS

1. Brigle K, Rogers B. Pathobiology and Diagnosis of Multiple Myeloma. *Semin Oncol Nurs*. 2017;33(3):225-36.
2. Padala SA, Barsouk A, Barsouk A, Rawla P, Vakiti A, Kolhe R, et al. Epidemiology, Staging, and Management of Multiple Myeloma. *Med Sci (Basel)*. 2021;9(1).
3. Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, van Duin M, Sonneveld P, Mateos MV, et al. Multiple myeloma. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17046.
4. Heider M, Nickel K, Hogner M, Bassermann F. Multiple Myeloma: Molecular Pathogenesis and Disease Evolution. *Oncol Res Treat*. 2021;44(12):672-81.
5. Van de Donk N, Pawlyn C, Yong KL. Multiple myeloma. *Lancet*. 2021;397(10272):410-27.
6. Medical Masterclass c, Firth J. Haematology: multiple myeloma. *Clin Med (Lond)*. 2019;19(1):58-60.
7. Hemminki K, Forsti A, Houlston R, Sud A. Epidemiology, genetics and treatment of multiple myeloma and precursor diseases. *Int J Cancer*. 2021;149(12):1980-96.
8. Lancman G, Sastow DL, Cho HJ, Jagannath S, Madduri D, Parekh SS, et al. Bispecific Antibodies in Multiple Myeloma: Present and Future. *Blood Cancer Discov*. 2021;2(5):423-33.
9. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2020;95(5):548-67.
10. Rajkumar SV. Multiple myeloma: Every year a new standard? *Hematol Oncol*. 2019;37 Suppl 1(Suppl 1):62-5.
11. Polyatskin IL, Artemyeva AS, Krivolapov YA. [Revised WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues, 2017 (4th edition):lymphoid tumors]. *Arkh Patol*. 2019;81(3):59-65.
12. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424.
13. WHO. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2023. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/home>.
14. Salema CLZ, Carvalho Cd. Diagnósticos, tratamentos e prognósticos do mieloma múltiplo. *Revista Ciência e Saúde On-line*. 2019;4(1):1-9.
15. Albagoush SA, Shumway C, Azevedo AM. Multiple Myeloma. *StatPearls*. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Cameron Shumway declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: Alexandre Azevedo declares no relevant financial relationships with ineligible companies. 2023.