

# MIELOMA MÚLTIPLO. Um Caso Atípico

FRANCISCO SILVA, M. ZITA VEIGA, JOÃO VIEGAS, EMÍLIA ARRANHADO

Serviço 2 Medicina. Laboratório de Imunologia. Serviço de Nefrologia. Hospital de Curry Cabral. Lisboa.

## RESUMO

Descreve-se o caso de um doente do sexo masculino, de 75 anos de idade, internado por paraplegia de instalação súbita. Os exames radiológicos realizados revelaram, alteração degenerativa de toda a coluna, lesões osteolíticas na sétima vértebra cervical e nas duas primeiras dorsais e alterações lacunares nas restantes vértebras. A velocidade de sedimentação, proteínas totais, electroforese e doseamento das imunoglobulinas séricas foram normais. Apesar destes achados laboratoriais prosseguiu-se o estudo no sentido de diagnosticar ou excluir mieloma múltiplo (MM). Este foi confirmado pela imuno-electroforese sérica e urinária, que revelaram gamopatia monoclonal IgG, K, com baixa expressão da IgG e *Fortissima presença de Bence Jones K* na urina e pela análise histológica do material do exame necropsíco. Em conclusão, trata-se de um caso em que, provavelmente, houve alteração dos mecanismos imunológicos de controlo, que conduziram à supressão da cadeia pesada do clone maligno. A baixa representatividade da cadeia pesada no sangue periférico e a inexistência de cadeias leves no soro, contribuiu para a diferente expressão laboratorial deste mieloma.

## SUMMARY

### Multiple Myeloma

We describe the case of a 75 year old male patient, hospitalized because of sudden paraplegia. The radiological tests performed, revealed degenerative changes of the entire vertebral spine, osteolytic lesions of the seventh cervical and first two thoracic vertebrae, and lacunar lesions of the others. The erythrocyt sedimentation rate, total proteins and its electrophoretic study, as well as quantification of serum immunoglobulins were found to be normal. Regardless of these results, we continued our investigation in order to diagnose or exclude multiple myeloma (MM), which was confirmed by serum and urinary immunoelectrophoresis, that revealed monoclonal gammopathy IgG, K with low value of serum IgG and very high urinary values of Bence Jones K, and by the histological analysis of the necropsy material. In conclusion, we report a case where the probability of an alteration of the controlling immunological mechanisms must be considered. We suggest that there is a heavy chain suppression of the malignant clone, that would explain its very low value in peripheral blood. These findings associated to the absence of light chains in serum, have lead to a particular laboratorial expression of this myeloma.

## CASO CLÍNICO

JG, sexo masculino, 75 anos de idade, natural e residente em Faro.

Refere desde há cerca de 20 anos, dores osteoarticulares, na coluna dorso-lombar, de carácter mecânico, intermitentes, que aliviavam com anti-inflamatórios não esteróides. Dez dias antes do internamento, houve agravamento das dores ósseas, pelo que recorreu ao médico assistente que o medicou com *injecções*, sem ter havido melhoria sintomática. Dias depois, ao levantar-se da cadeira sentiu dor súbita, lancinante, na região dorsal, acompanhada de parestesias e impotência funcional dos membros inferiores. Foi conduzido ao serviço de urgência dos Hospitais de Civis de Lisboa tendo ficado internado. Posteriormente foi transferido para o serviço 2 do Hospital de Curry Cabral com o diagnóstico de paraplegia de etiologia a esclarecer.

Os antecedentes pessoais e familiares eram irrelevantes.

O doente encontrava-se, vigil, lúcido, colaborante e orientado temporo-especialmente. Pulso de 72 ppm, rítmico e simétrico e tensão arterial de 100/70 mmHg. Pele e mucosas coradas e hidratadas, anictérico, apirético e upneico. Pulsos carotídeos palpáveis e simétricos. Sem adenopatias generalizadas palpáveis. No exame pulmonar apenas se verificou a existência de discretos ferveores subcrepitantes, nas bases. O exame cardíaco revelou sopro sistólico aórtico, de ejeção, de grau III/VI e com irradiação à região carotídea. No exame abdominal salienta-se hepatomegalia, de bordo

rombo, com cerca de 3 cms abaixo de rebordo costal direito, na linha médio-clavicular.

O exame neurológico revelou paraplegia flácida com arreflexia osteotendinosa, hipostesia à picada, com nível de sensibilidade imediatamente acima da região mamilar. Reflexos plantares com esboço de extensão à direita e indiferente à esquerda. Incontinência de esfínteres.

Exames laboratoriais no sangue: eritrócitos 4 220 000/mm<sup>3</sup>; hemoglobina 12.0 gr%; hematocrito 39.1%; vol. globular médio 92 fl; leucócitos 16 100/mm<sup>3</sup> (N=78%, L=20%, M=2%); plaquetas 200 000/mm<sup>3</sup>; velocidade de sedimentação 29 mm na 1.<sup>a</sup> hora; glicemia 120 mg%/dl; ureia de 56 mg/dl; creatinina 0.8 mg/dl; ácido úrico 4.1 mg/dl; sódio 141 mEq/l; potássio 5.6 mEq/l; fósforo 3.3 mg/dl; magnésio 1.8 mg/dl; cálcio 9.3 mg/dl; proteínas totais 6.3 gr/100 ml (albumina=50.9%;  $\alpha_1$ =5.1%;  $\alpha_2$ =9.8%;  $\beta$ =12.5%;  $\tau$ =21.7%). Não se detectou pico monoclonal na electroforese das proteínas séricas. O tempo de protrombina era de 57% (INR de 1.53); tempo de tromboplastina parcial de 24 segundos; desidrogenase láctica 123 U/l; aminotransferase glutâmica-oxaloacética 22 U/l; aminotransferase glutâmica-pirúvica 29 U/l; fosfatase alcalina 74 U/l; fosfatase ácida 5.6 U/l com fracção prostática de 4 U/l. A urina tipo II apresentava densidade de 1013, cor 3, com alguns piócitos, sem células, proteínas ou leucócitos.

O ECG revelou bloqueio completo de ramo direito.

A telerradiografia do tórax não apresentava alterações dignas de registo.

A radiografia da coluna revelou alterações degenerativas em toda a sua extensão e aspectos compatíveis com fractura na 2.ª vértebra dorsal. Não se observaram lesões osteolíticas ou osteoblásticas.

Fez-se tomografia axial computadorizada da coluna que revelou alterações da morfologia e características TMD da sétima vértebra cervical e dos dois primeiros corpos vertebrais dorsais por coexistência de fenómenos degenerativos, com alterações profundas da morfologia e estrutura dos corpos vertebrais, dos pedículos e apófises espinhosas, das referidas vértebras, por massa tumoral de características predominantemente líticas, sem reacção esclerótica envolvente, com erosão e fragmentação das estruturas ósseas referidas... A massa tumoral apresenta expansão intracanalicular não sendo visível significativo envolvimento de estruturas para-espinhais. Nos restantes corpos vertebrais,... observam-se alterações focais da estrutura da esponjosa vertebral dada a existência de lesões lacunares, com destruição do trabeculado habitual.

A imunologia revelou IgG de 1070 mg/dl (N= 820-1700), IgA 195 mg/dl (N= 100-490), IgM 133 mg/dl (N= 50-320), factor reumatóide < 21 IU/ml (N= 0,00-40.0) e proteína C reactiva de 16.7 mg/dl (N= 0.00-0.50). A imunoelectroforese das proteínas urinárias apresentava fortíssima presença de Bence JonesK, tendo a imunoelectroforese sérica revelando anomalias morfológicas da IgG tipo K.

O doente faleceu ao fim de 15 dias de internamento por intercorrência infecciosa. O exame necrópsico revelou cicatriz de enfarte da parede posterior na ventrículo esquerdo, pneumonia bilateral com derrame pleural esquerdo e lesão osteolítica no corpo da 2.ª vértebra dorsal. O exame histológico da vértebra revelou: medula óssea com substituição da arquitectura normal por uma proliferação celular constituída por mais de 80% de plasmocitos. O estudo imunocitoquímico foi inconclusivo. A pesquisa de substância amiloide pelo Vermelho de Congo foi negativa.

O diagnóstico final foi de mieloma múltiplo IgG K.

## DISCUSSÃO

O MM é uma neoplasia das células B, caracterizada pela expansão clonal de plasmocitos malignos, que produzem geralmente, uma imunoglobulina monoclonal que é detectada no soro ou urina em mais de 90% dos casos. O estudo dos fenotipos, genotipos e dos idiotipos, sugerem que o clone anormal no mieloma se estende desde o estágio de diferenciação pré-B até ao estágio de plasmocito<sup>1-6</sup>. A expressão de antígenos da linhagem não-B (e.g. mielomonocítica) sugere

um envolvimento mais precoce, nas *stem cells*<sup>3,4</sup>. Estes achados estão de acordo com a hipótese generalizada de que todas as neoplasias hematológicas têm uma origem comum<sup>3</sup>.

O MM manifesta-se por dores ósseas, infecções, anemia, hipercalcemia, insuficiência renal, hiperviscosidade, pico monoclonal na electroforese do soro e/ou urina em mais 90% dos casos, velocidade de sedimentação muito elevada (> 100 mm à 1.ª hora) e lesões osteolíticas do esqueleto. A imunoelectroforese do soro revela uma gamopatia monoclonal específica, com ou sem cadeias leves (pode ser um mieloma não-secretor ou um mieloma de cadeias leves as quais sendo excretadas pelo rim podem não ser detectadas no soro) e a aspiração medular ou a biópsia óssea mostra uma plasmocitose acentuada (geralmente superior a 15%). As proteínas séricas totais estão aumentadas à custa da fracção das gama ou  $\beta$ -globulinas (mieloma a IgA). O doseamento das imunoglobulinas revela um aumento de determinado tipo de imunoglobulina segregada pelo clone maligno, geralmente com supressão das restantes, que apresentam valores inferiores aos de referência. Este é o MM clássico, que não põe dúvidas diagnósticas. Com menor frequência surgem formas diferentes de mieloma, nas quais só uma forte suspeita clínica nos conduz ao seu diagnóstico. Trata-se das formas raras de mieloma<sup>7</sup>, tais como, mieloma não-secretor, mieloma osteosclerótico (raríssimo, surge em menos de 1% dos casos, em que as lesões ósseas são osteoscleróticas, podendo, no entanto, existir pequenos focos de osteólise), plasmocitoma ósseo solitário, plasmocitoma extramedular, mieloma a IgE e IgD. Por vezes, ainda, surgem formas com velocidade de sedimentação normal, outras com hipogamaglobulinemia (raríssimo) e também formas associadas a fibrose medular. Esta surge em cerca de 10% dos casos<sup>8</sup>, sendo necessário a realização de biópsia óssea para se chegar ao diagnóstico.

O nosso doente apresentava gamopatia monoclonal IgG, K com Bence Jones, associada a plasmocitose medular superior a 80%, lesões osteolíticas e lacunares generalizadas. Portanto, tinha critérios mais que suficientes para diagnóstico de mieloma múltiplo (Quadro 1). O quadro clínico era compatível com MM (dores ósseas com fractura patológica na 2.ª vértebra dorsal, lesões osteolíticas e quadro infeccioso), mas o quadro laboratorial não estava de acordo com a apresentação clássica do mieloma. A velocidade de sedimentação, as proteínas totais, a percentagem da fracção gama e o doseamento das imunoglobulinas séricas (determinadas por Nefelometria) eram normais. Estes achados são muito raros, podendo ser encontrados na doença de cadeias leves e no mieloma não-secretor. O estudo imunoelectroforético do soro e da urina revelou anomalia da IgG, K e acentuada

### QUADRO 1 — Critérios de Diagnóstico de Mieloma Múltiplo

#### A — Critérios Major

- I. Plasmocitomas na biópsia medular
- II. Plasmocitose medular > 30%
- III. Pico monoclonal na electroforese sérica com:
  - IgG > 3.5 g/dl ou IgA > 2.0 g/dl
  - Excreção de cadeias K ou  $\sqrt{\geq 1.0 \text{ g}/24 \text{ h}}$  na electroforese urinária.

#### B — Critérios Minor

- a. Plasmocitose medular com 10 a 30% de plasmocitos
- b. Presença de pico M, mas com valores inferiores aos referidos acima
- c. Lesões osteolíticas
- d. Imunoglobulinas normais diminuídas:
  - IgM < 50 mg, IgA < 100 mg ou
  - IgG < 600 mg/dl

Confirmação do diagnóstico: Requer um mínimo de 1 critério major e 1 minor ou três critérios minor que devem incluir obrigatoriamente os critérios a + b.

1. I + b; I + c; I + d (I + a não é suficiente)
2. II + b; II + c; II + d
3. III + a; III + b; III + c; III + d
4. a + b + c; a + b + d

(Extraído de DeVita — ref. 12)

presença de proteína de Bence Jones (tipo K) na urina, excluindo-se assim, a doença de cadeias leves e o mieloma não-secretor.

Nos indivíduos normais existe uma secreção equilibrada entre as cadeias leves e pesadas, só se conseguindo encontrar traços de pequenos fragmentos de imunoglobulinas na urina concentrada. No mieloma múltiplo este equilíbrio perde-se, conduzindo em alguns casos à secreção apenas de cadeias leves (doença de cadeias leves) e muito raramente, só de cadeias pesadas<sup>9</sup>. De uma forma geral, quando há aumento de cadeia leve há um aumento correspondente da cadeia pesada. No entanto, alguns doentes apresentam excreção excessiva de cadeias leves em relação à cadeia pesada respectiva<sup>9</sup>. Segundo Askonas, os casos em que o aumento da cadeia leve não conduz a um aumento da secreção da cadeia pesada, poderão dever-se à falência dos mecanismos imunológicos de controlo. Este fracasso *poderia residir ao nível da transcrição das cadeias genéticas respectivas, com uma maior transcrição das moléculas de RNA mensageiro para cadeias leves do que para cadeias pesadas, ou a nível da translação da mensagem, que poderia manifestar-se, quer por atraso na síntese das cadeias pesadas, quer por aceleração da síntese das cadeias leves*<sup>9</sup>.

Têm-se verificado em cerca de 2% dos doentes com mieloma, principalmente quando submetidos a terapêutica com citostáticos, que apesar da infiltração medular progressiva pelo clone maligno, com agravamento do quadro clínico (anemia progressiva, destruição óssea, hipercalcemia, aumento da  $\beta$ 2-microglobulina e desidrogenase láctica), continua a haver diminuição da paraproteína sérica. Este fenómeno chamado *phenotypic escape* poderá estar relacionado com alterações do fenotipo ou do cariotipo, induzidas pelas drogas<sup>2,10</sup>. O estudo do cariotipo nos doentes com mieloma múltiplo revela alterações profundas ao longo da evolução da doença<sup>1,2</sup>. Estas alterações, tal como as induzidas pelas drogas, poderão estar na origem da falência dos mecanismos de controlo conduzindo à supressão de determinado tipo de cadeia leve ou pesada. No caso deste doente é possível que estes mecanismos estejam na base da fraca expressão periférica da cadeia pesada, comparativamente com a abundância da cadeia leve (K) na urina.

Este mieloma tem um *comportamento* tipo doença de cadeias leves. Trata-se de um caso bastante raro e demonstrativo da variabilidade com que se apresentam certas formas de mieloma.

#### BIBLIOGRAFIA

1. BERGH H.V.D.: Chromosomes in plasma-cell malignancies. Eur J Haematol 1989; Suppl. 51, 43: 47-51.
2. BARLOGIE B., EPSTEIN J., SELVANAYGAM P., ALEXANDRIAN R.: Plasma Cell Myeloma-New Biological Insights and Advances in Therapy. Blood 1989; 73,4: 865-879.
3. EPSTEIN J., XIAO H., H.E.X.H.: Markers of hematopoietic-cell lineages in multiple myeloma. N Engl J Med 1990; 322: 664-668.
4. GROGAN T.M., DURIE B.G.M., SPIER C.M., RICHTER L., VELA E.: Myelomonocytic antigen positive multiple myeloma. Blood 1989; 73: 763-769.
5. DUPERRAY C., KLEIN B., DURIE B.G.M., et al.: Phenotypic analysis of human myeloma cell lines. Blood 1989; 73: 566-572.
6. GROGAN T.M., DURIE B.G.M., LOMEN C., et al.: Delineation of a novel pre-B cell component in plasma cell myeloma: Immunohistochemical, Immunophenotypic, Genotypic, Cytologic, Cell culture and Kinetic features. Blood 1987; 70: 932-942.
7. WALDENSTROM J.G.: The Changing face of myeloma. Eur J Haematol 1989 (Suppl 51) 43: 66-69.
8. KRZYZANIAK R.L., BUSS D.H., COOPER M.R., WELLS H.B.: Marrow Fibrosis and Multiple Myeloma. Am J Clin Pathol 1988; 89: 63-68.
9. WALDENSTROM J.: La hipergammaglobulinemia del mieloma como problema biológico. In Mieloma Multiplo-Diagnostico Y Tratamiento. Barcelona Editorial Científico-Médica 1973; 121-132.
10. HOBBS J.R.: Monitoring Myelomatosis. Arch Intern Med 1975; 135: 125-130.
11. JOSHUA D.E., WEARNE A., KRONENBERG H.: Immunoregulation and Prognosis in Multiple Myeloma. The Lancet 1987; 251-253.
12. SALMON S.E., CASSADY J.R.: Plasma cell neoplasms. In Cancer. Principles and Practice of Oncology, 3rd ed, DeVita VT Hellman S, Rosenberg SA, JB Lippincott, Philadelphia 1989; 1853-1895.