

INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA COMO FORMA DE APRESENTAÇÃO DO MIELOMA MÚLTIPLO

ANTÓNIO SOUSA, ANA MARIA CORREIA, M. MARTINS PRATA

Unidade de Nefrologia. Serviço de Medicina III. Hospital de Santa Maria. Lisboa.

RESUMO

O mieloma múltiplo (MM), induz alterações clínicas variadas e graves. A insuficiência renal aguda (IRA) é bastante frequente no decurso da sua evolução, contribuindo de uma forma importante para a mortalidade global desta neoplasia. A identificação de uma IRA é feita geralmente durante a evolução clínica de um doente com um MM já diagnosticado. Apresenta-se um caso clínico de um doente do sexo masculino, 42 anos de idade, internado por IRA grave necessitando de hemodiálise urgente e ao qual foi posteriormente feito o diagnóstico de MM. A particularidade do caso levou a que procedesse-mos a uma revisão de outros doentes com IRA como forma de apresentação de MM, que tivessem sido seguidos pelo Departamento de Nefrologia, entre 1978 e 1990. Tratou-se de 7 doentes, 4 homens e 3 mulheres com uma média de idades de 60.6 ± 10.6 (42-73) anos em que revelaram à entrada ausência de hipertensão arterial, 6 dos quais com diurese mantida, sendo diagnosticada infecção prévia em 5 casos. Foi instituída terapêutica substitutiva (hemodiálise) em 6 doentes e plasmaferese em 3. Dos 7 doentes, 4 faleceram ainda durante o internamento, 2 mantiveram-se em hemodiálise crónica após a alta e 1 recuperou a função renal.

SUMMARY

Multiple myeloma presenting as acute renal failure

Multiple Myeloma (MM) causes a wide range of serious clinical alterations, including acute renal failure (ARF) often present and contributing to the global mortality of this neoplasm. ARF usually occurs well after MM is diagnosed. We describe a case of ARF in a 42 years old male patient requiring urgent hemodialysis that subsequently proved to have MM. The singularity of this case lead us to review cases of ARF admitted to the Nephrology Department between 1978 and 1990. We describe 7 patients (4 male) with ARF as presenting form of MM. Their mean \pm SD age was 60.0 ± 10.6 (range 42-73). ARF with conserved diuresis was the presenting form in 6, 5 has systemic infection, and none was hypertensive. Replacement therapy with hemodialysis was needed in 6 patients and plasmapheresis was performed in 3. 4 patients died while admitted, 2 were discharged on chronic hemodialysis and there was recovery of renal function in 1 patient.

INTRODUÇÃO

O MM, neoplasia das células B diferenciadas, constitui cerca de 1% de todas as neoplasias, e contribui em 15% para as doenças malignas hematológicas¹. Caracterizado por uma proliferação anormal de plasmocitos, leva à formação tumoral disseminada, lesões osteolíticas, hipercalcemia, supressão da produção de anticorpos, paraproteinemia, falência da medula óssea e insuficiência renal. A dor óssea constitui o seu principal sintoma revelador. Existe compromisso renal em cerca de 50% dos casos¹ o qual é causa directa ou indirecta de morte em cerca de 15% dos MM². A IRA surge em 7 a 9% dos doentes³ e associa-se frequentemente a uma produção de cadeias leves (CL) e/ou proteinúria de Bence Jones (PBJ). Na série de Cohen e cols³ foi feito simultaneamente o diagnóstico de MM e IRA em 46% dos casos. O diagnóstico desta neoplasia após a instalação da IRA tem sido pouco descrito ou referenciado, motivo que nos despertou a atenção, no âmbito da nefrologia, para esta sequência diagnóstica.

CASO CLÍNICO

F.G.M. (Proc. n.º 20151), raça branca, 42 anos de idade, natural de Abrantes, residente em Alhandra, serralheiro civil, internado a 26/08/88 por IRA.

Um mês antes do internamento, surgiram astenia, anore-

xia e adinamia que se agravaram progressivamente, acompanhando-se de náuseas e vômitos; fez análises urgentes pedidas pelo médico assistente que revelaram retenção azotada grave (ureia plasmática = 219 mg/dl e creatinina plasmática = 14.6 mg/dl). Foi observado no Hospital de Vila Franca de Xira, tendo sido posteriormente transferido para o Hospital de Santa Maria. Não referia queixas de quaisquer outros órgãos ou sistemas.

Dos antecedentes pessoais salientava-se uma tuberculose pulmonar aos 22 anos que curou após um ano de terapêutica. Os antecedentes familiares não eram relevantes.

À entrada, o exame objectivo revelava ferveores crepitantes bilaterais nos 2-3 inferiores de ambos os hemitórax, um sopro sistólico grau II/VI audível em todos o precórdio e a presença de um atrito pericárdico.

Os exames laboratoriais revelaram uma anemia normocrómica normocítica (Hb = 5.6 g/dl, Hct = 19.4%, VGM = 90.5 μ m³, HGM = 31.5 pg/dl, CMHG = 33.4%), VS de 128 mm, leucócitos = 11.700/mm³ (N = 67, L = 24, M = 5, E = 4, B = 0), Pcr = 12.3 mg/dl, Pur = 184 mg/dl, uricemia = 9.8 mg/dl, cálcio total = 12.5 mg/dl, fósforo = 6.4 mg/dl; o exame da urina revelou uma densidade de 1.009, glicosúria = 50 mg/dl, bilibirrubinúria = 0.5 mg/dl, urobilinogénio = 1 mg/dl, corpos cetónicos = 10 mg/dl, piócitos = alguns por campo, eritrocitos = 10 por campo, células epiteliais = raras, exame bacteriológico negativo e proteinúria = 5 gr/24 h.

A radiografia do tórax revelou zonas hipotransparentes

arredondadas e múltiplas nos 2/3 inferiores dos dois campos pulmonares e pequeno derrame pleural esquerdo. O ECG mostrou ritmo sinusal a 80 ppm, bloqueio incompleto de ramo esquerdo, hipertrofia ventricular esquerda por critérios de voltagem e alterações inespecíficas da repolarização ventricular em V5 e V6. O ecocardiograma revelou uma função sistólica do ventrículo esquerdo conservada (FE=33%) e um derrame pericárdico posterior de pequenas dimensões.

O doente iniciou hemodiálise urgente por cateter em veia central.

A electroforese das proteínas plasmáticas revelou um pico monoclonal, sendo então colocado em primeiro lugar o diagnóstico de MM. A tomografia das locas renais e a ecografia renal mostraram rins de tamanho conservado bilateralmente e de contornos regulares. Apesar da probabilidade diagnóstica procedeu-se à biópsia renal a qual revelou um rim de mieloma sendo negativa a coloração para o amilóide (vermelho do Congo).

As radiografias ósseas revelaram lesões osteolíticas difusas estando a mais grave situada a nível de L4, com destruição de parte do corpo da vértebra.

O mielograma mostrou uma celularidade pobre e uma grande infiltração por células da linha plasmocitária (>80%). O doseamento sérico das imunoglobulinas revelou IgA e IgM baixas com IgG conservada e presença de proteína de Bence Jones; na urina, a concentração dessa proteína era muito elevada, tendo sido feito o diagnóstico de gamapatia monoclonal de cadeias leves lambda. Foram utilizados como critérios de diagnóstico os do *South West Oncology Group*^{4,5} e para determinação do estadio inicial foram utilizados os critérios de Durie e Salmon^{4,5}. A neoplasia deste doente foi classificada no estadio III-B.

O doente iniciou quimioterapia, de acordo com a orientação da unidade de hematologia (Melfalan 1 mg/Kg distribuído por 4 dias consecutivos associados a Prednisolona 60 mg/m²/dia durante esses 4 dias). Fez 3 ciclos de quimioterapia intercalados de 21 dias, tendo feito também 7 sessões de plasmaferese.

Ao fim de três meses de internamento, a evolução clínica foi a seguinte

- Melhoria do quadro medular (células plasmocitárias de 80% passaram para 11%) e do perfil electroforético, com a quimioterapia (não fez doseamento das cadeias leves); diminuição da VS e normalização da calcemia.

- Pancitopenia moderada durante o internamento, sem consequências significativas.

- Anemia persistente

- Lesão osteolítica grave no corpo de L4 que obrigou a radioterapia local e uso de lombóstato.

- Não recuperação da função renal, obrigando à realização de um acesso vascular (fístula arterio-venosa) e início de programa regular de hemodiálise.

Após a alta e durante o tempo que se manteve em hemodiálise (oito meses) teve hipotensões intradialíticas frequentes, acompanhadas de náuseas e vômitos. Fez ainda mais um

ciclo de quimioterapia e não iniciou um outro por mau estado geral e anemia. Fez 6 transfusões de sangue, nunca recuperou a função renal, e esteve internado duas vezes, a primeira das quais por pneumonia. Viria a falecer durante o segundo internamento, em Maio de 1989, em caquexia.

REVISÃO DOS CASOS

Face a esta situação clínica peculiar, de insuficiência renal aguda grave, levando ao diagnóstico posterior de mieloma múltiplo, resolvemos fazer a revisão da nossa experiência sobre esta situação no período de 1978 a 1990.

A distribuição da população encontra-se registada no Quadro 1: trata-se de 7 doentes, 4 homens e 3 mulheres com médias de idades respectivamente de 56.3±11.8 anos e 66.3±6.5 anos. As características clínicas à entrada estão presentes no Quadro 2, salientando-se contudo os seguintes factos:

- Ausência de hipertensão arterial em todos os doentes.
- Diurese mantida também em 6 dos 7 casos.
- Existência de infecção prévia em 5 dos 7 casos (pulmonar, urinária ou digestiva).
- As dores ósseas, as alterações mais frequentemente encontradas, eram geralmente vagas e inespecíficas e foram quase sempre pouco valorizada.
- Em apenas um doente (caso n.º 2) houve sintomatologia atribuível à hiperviscosidade.
- Havia história de terapêutica prévia com anti-inflamatórios não esteróides em 5 casos e de antibióticos e 3 (nenhum com aminoglicosidos).
- Em nenhum houve administração prévia de produtos de contraste radiológico.

As características laboratoriais apresentadas à entrada mostram-se no Quadro 3, sendo de salientar alguns aspectos mais relevantes; assim, existia uma VS elevada em quase todos os doentes, anemia acentuada, e os valores da calcemia corrigidos para a taxa de albumina, encontravam-se elevados em cinco das sete situações. Do ponto de vista electrolítico não existiam alterações significativas (Quadro 4) senão as relacionáveis com a presença da IRA. A electroforese das proteínas plasmáticas (Quadro 5) revelou um pico monoclonal (PM) na banda Gama em 4 dos 7 doentes, e existia PBJ em 5 casos (contudo em 2 doentes não foi feita essa pes-

QUADRO 1— População

Caso N.º	Nome	Idade	Sexo
1	FGM	42	M
2	JFBC	66	M
3	VBC	73	F
4	MDOS	60	F
5	ASC	51	M
6	RSJ	66	M
7	MFCP	66	F

QUADRO 2— Manifestações clínicas à entrada

Caso N.º	HTA	Oligúria	Infecção	Desidratação	Dores ósseas >2 meses
1	N	N	N	N	N
2	N	N	S	N	S
3	N	N	S	S	S
4	N	N	S	N	S
5	N	N	N	S	S
6	N	S	S	S	S
7	N	N	S	N	S

QUADRO 3—Alterações laboratoriais à entrada

Caso N.º	Pcr (mg/dl)	Pu (mg/dl)	Hb (g/dl)	VS (mm)	Ca (mg/dl)	FA (UI)	Uricemia mg/dl)
1	12.3	184	6.5	128	12.5	114	14.7
2	10.7	209	7.5	133	7.4	111	13.7
3	6.1	179	8.1	127	13.4	169	14.0
4	3.9	88	5.6	90	8.9	4.0(UB)*	8.8
5	7.5	137	9.5	70	12.7	78	7.5
6	3.8	126	6.9	154	12.0	85	11.0
7	3.0	139	7.5	43	11.9	105	10.8

*UB= Unidades Bodansky

QUADRO 4—Equilíbrio Electrolítico a entrada

Caso N.º	Sódio (mEq/L)	Potássio (mEq/L)	Bicarbonato (mEq/L)	Cloro (mEq/L)	Anion GAP
1	140	4.7	23.9	105	11.1
2	139	5.2	12.8	113	13.3
3	140	4.0	21	104	15
4	139	6.1	14	112	13
5	135	4.2	18.2	108	8.8
6	146	4.4	20.8	109	16.2
7	134	4.1	21.6	97	16.6

QUADRO 5—Electroforese plasmática

Caso N.º	Proteínas Totais (g/dl)	Albumina (g/dl)	α 1 (g/dl)	α 2 (g/dl)	β (g/dl)	γ (g/dl)	Pico M
1	7.8	3.53	0.49	0.79	0.8	1.89	S
2	8.6	3.06	0.5	0.77	1.2	3.13	S
3	7.4	4.1	0.37	0.58	1.3	0.9	N
4	8.2	4.8	0.13	0.68	1.0	1.03	S
5	6.6	— 4.07 —	—	0.64	0.96	0.95	N
6	9.1	— 2.96 —	—	0.42	— 5.75 —	—	S
7	6.9	4.0	0.24	0.99	0.89	0.74	N

quisa). A distribuição dos valores das imunolectroforeses séricas e urinárias, bem como dos doseamentos das imunoglobulinas séricas estão representados no Quadro 6. Os dados anteriores permitiram classificar estes casos de MM da seguinte forma: 1 IgG (Lambda), 1 IgG (Kapa), 4 doenças de cadeias leves (3 Lambda e 1 Kapa) e 1 não classificado.

Os achados encontrados nos mielogramas e/ou biópsias ósseas apresentam-se no Quadro 7. Das manifestações radiológicas há a salientar a presença de lesões osteolíticas francas em 5 doentes. A pesquisa de substância amilóide na gordura abdominal foi feita em 3 doentes e revelou-se negativa.

QUADRO 6—Imunolectroforeses sérica e urinária

Caso N.º	Plasma			Urina			
	IgG (mg/dl)	IgA (mg/dl)	IgM (mg/dl)	Cadeias Leves		Prot. Bence Jones	
				κ	λ	κ	λ
1	602	42	37		+		+
2	1900	ND	ND		+		
3	700	126	32		+		+
4	1875	145	77	+		+	
5	508	241	32		+		+
6	—	—	—				
7	304	40.3	31.4	+		+	

ND= não difundiu

QUADRO 7—Achados dos mielogramas e/ou biópsias ósseas

Caso N.º	Mielograma	Biópsia óssea
1	P=80%	
2	P=70% hipoplasia granulocítica	substituição parcial por plasmocitos e plasmoblastos
3	P=14% hipoplasia das 3 séries	substituição quase total por plasmocitos e plasmoblastos
4	—	↓ das 3 séries, ↑ das séries linfática e plasmocítica
5	P=7% celularidade < normal	focos de plasmocitos e de plasmoblastos
6	—	—
7	P=29%	substituição quase total por plasmoblastos

A morfologia renal, estudada através de ecografia e/ou tomografia foi feita em 5 casos e revelou rins de tamanho normal em 2 doentes e apenas ligeiramente diminuídos nos outros 3 casos. Foram feitas biópsias renais a 3 doentes e mostraram sempre o característico aspecto de rim de mieloma associado por vezes a um componente de lesão tubulo-intersticial, relacionado provavelmente com o processo de necrose tubular aguda.

Todos os doentes necessitaram de hidratação e de anti-bioterapia e a terapêutica substitutiva renal (hemodiálise) foi instituída em 6 casos. Foram feitas várias sessões de plasmaferese em 3 doentes e em todos foram preconizados esquemas de quimioterapia de acordo e com o apoio da unidade de hematologia.

A evolução dos sete casos foi a seguinte:

— Quatro faleceram ainda durante o internamento, devido a infecção respiratória.

— Dois doentes iniciaram e mantiveram-se em hemodiálise crónica: um destes é o do caso clínico aqui descrito; o outro é actualmente seguido na consulta de hematologia.

— Um doente recuperou a função renal após sete semanas de hemodiálise, passando a ser seguido regularmente na consulta de hematologia.

COMENTÁRIOS

Se bem que em alguma fase da sua evolução mais de 50% dos mielomas se compliquem com uma insuficiência renal, a IRA surge menos frequentemente (8 a 9%)³. O diagnóstico de gamapatia e IRA foi feito, em algumas séries, em cerca de 46% dos casos³, sendo contudo poucas as referências ao diagnóstico de MM após o desenvolvimento franco da IRA, ou até mesmo após o doente ter entrado de urgência em hemodiálise.

Na série por nós descrita, os factores que mais frequentemente se associaram à presença de IRA foram os mesmos descritos por outros⁷, nomeadamente a hipercalcemia, a infecção e a desidratação e, menos frequentemente a nefropatia do ácido úrico, a hiperviscosidade ou a administração prévia de produtos de contraste radiológico (esta esteve ausente nos 7 doentes). No caso n.º 2 que revelou algumas manifestações neurológicas atribuíveis a uma situação de hiperviscosidade, o valor da viscosidade plasmática estava apenas ligeiramente acima do limite superior da normalidade (2,3 para um normal < 2,0), não tendo sido encontradas outras diferenças clínicas e laboratoriais em relação aos restantes doentes. Em nenhum caso houve administração de aminoglicosídeos antes do aparecimento da IRA. Das altera-

ções clínicas observadas à entrada salientamos o facto das dores ósseas com mais de dois meses de duração estarem presentes em seis dos sete casos e não terem sido sistematicamente valorizadas do ponto de vista diagnóstico. Como sùmula da apresentação clínico-laboratorial desta série poder-se-ia dizer que, dos sete doentes com insuficiência renal grave à entrada, todos sem hipertensão, seis tinham diurese mantida; dos cinco doentes com hipercalcemia, três estavam desidratados e só um tinha oligúria. O *anion gap* estava baixo em apenas um dos doentes (caso n.º 5) que possuía uma gamapatia de cadeias leves Lambda.

No que se refere aos tipos, encontramos quatro casos de doença de cadeias leves (três Lambda e uma Kapa) e dois mielomas IgG (um Kapa e outro Lambda), não tendo sido possível identificar uma das gamopatias. Interessantemente surge uma maior frequência de doença de cadeias leves, a qual se sabe estar associada à insuficiência renal em cerca de 90% dos casos²; esta alta incidência encontrada poderá em parte ser explicada pelo facto de termos partido da constatação da insuficiência renal para o diagnóstico de mieloma.

Detectaram-se alterações neurológicas atribuíveis a uma hiperviscosidade em apenas um doente (caso n.º 2), que tinha um mieloma IgG Lambda, o que está de acordo com o facto de serem esses mielomas e sobretudo os produtores de IgG 3 os que mais de associam ao síndrome de hiperviscosidade¹. A deposição de substância amilóide, presente em cerca de 10% dos mielomas e mais evidente quando existe síndrome nefrótica², não foi observada em quaisquer das biópsias de tecido renal executadas.

No que se refere ao prognóstico, verificámos, como outros¹ que a gravidade da insuficiência renal, a necessidade e o tipo de diálise instituída bem como a presença ou ausência de oligúria não influenciaram a sobrevida dos doentes. Não observámos um pior prognóstico no sexo feminino. Segundo alguns⁸, a hipercalcemia afectaria a sobrevida ao ano; nesta série, dos três doentes que sobreviveram apenas um tinha cálcio elevado à entrada, enquanto que dos quatro falecidos, três tinham hipercalcemia. Constatámos também, como outros⁷, uma sobrevida ao ano maior nos doentes que recuperaram a função renal. Dos 3 casos em que foram feitas quimioterapia + plasmaferese, 2 sobreviveram e 1 teve alta com recuperação da função renal, enquanto que dos 4 doentes que apenas fizeram quimioterapia, 3 faleceram ainda durante o internamento; estes factos, se bem que não significativos, vão ao encontro da opinião de alguns autores³ que apontam para uma maior sobrevida nos doentes que fazem plasmaferese, relacionando o facto com a provável remoção das cadeias leves que se sabe serem potencialmente nefrotóxicas. É normalmente aceite que estas situações de IRA devem ser encaradas como potencialmente reversíveis, atitude por nós sistematicamente mantida e que trouxe como corolário o caso (n.º 2) do doente que tendo estado anúrico e em hemodiálise durante 7 semanas teve alta com função renal recuperada, encontrando-se vivo e sem necessidade de hemodiálise há mais de 2 anos. A evolução deste doente foi excelente, sendo actualmente seguido na consulta de hematologia, revelando o seu mielograma mais recente uma percentagem de células plasmocitárias de cerca de 6%. Na figura 1 pode ver-se a evolução da sua função renal.

Não verificámos, ao contrário de alguns autores⁷ que o valor das proteínas totais fosse um factor importante no prognóstico das doenças de cadeias leves.

A sobrevida média e a qualidade de vida dos doentes com mieloma múltiplo em hemodiálise, tem sido objecto de várias análises, apontando alguns para uma sobrevida média de 53% ao ano, 20% aos 2 anos e 8% aos 3 anos¹⁰. Tem sido apontados a estes doentes uma maior incidência de episódios hipotensivos intradiáliticos, bem como uma maior necessidade transfusional¹¹; estes dois factos foram verificados nos

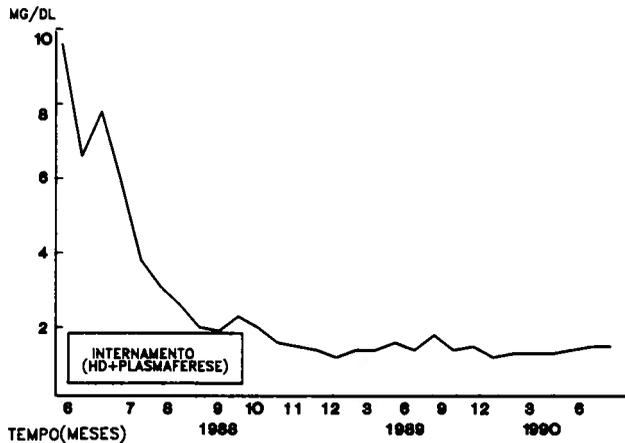


Fig. 1 — Evolução da creatinina plasmática no caso n.º 2.

oito meses de hemodiálise do caso aqui descrito. No que se refere à incidência de situações infecciosas, nomeadamente pneumonias, tem sido difícil concluir se é ou não superior à dos que não fazem terapêutica substitutiva. Ainda no que se refere às terapêuticas substitutivas, a sobrevida destes doentes em diálise peritoneal contínua ambulatória parece ser inferior à verificada em hemodiálise¹².

Atendendo à qualidade de vida e ao bem estar desta população em hemodiálise, tem sido discutida a possibilidade de um transplante renal neste doentes. Contudo subsistem várias questões éticas e logísticas, tais como a esperança de vida ser menor que a da restante população em diálise, a política de utilização dos rins transplantáveis, a imunossupressão poder levar a um mais rápido desenvolvimento e expansão tumorais, e ainda ao facto da secreção da cadeias leves persistir e poder lesar o enxerto. Teoricamente, os potenciais receptores seriam aqueles cuja doença estivesse em remissão há pelo menos 1 ano (em quimioterapia) e que não apresentassem manifestações extrarrenais, nomeadamente a amiloidose. A revisão da literatura¹¹ aponta para uma sobrevida do enxerto entre os 14 e 16 meses e uma sobrevida do doente entre os 49 e os 99 meses. Estes dados são susceptíveis de críticas por vários motivos: o seu pequeno número, o facto dos doentes serem muito seleccionados e pela tendência existente em os sucessos serem mais frequentemente relatados que os insucessos. Walker descreveu um caso¹¹ com recorrência da lesão no enxerto (rim de mieloma) sem que no entanto ele se perdesse. Em nenhum dos transplantes revistos houve perda do enxerto por rejeição. As complicações infecciosas foram mais frequentes, nomeadamente sepsis a *E. Coli*, infecções a *Lysteria Monocitogenes*, a *Pneumocystis Carinni* e a *Aspegilus*. A possibilidade, recentemente introduzida¹⁴ de utilizar na terapêutica dos doentes com MM em hemodiálise (e mesmo sem estarem em terapêutica substitutiva) a eritropoietina humana recombinante,

pode vir a alterar, num futuro próximo, a qualidade de vida destes doentes.

Em resumo, a IRA nestes doentes, apresentou-se sem história renal prévia e sem hipertensão. A presença de uma diurese conservada e de uma anemia grave podem sugerir a existência de uma insuficiência renal crónica desconhecida, de longa evolução. Porém, alguns dados tais como a existência de rins de tamanho conservado, a VS elevada e sobretudo a hipercalcemia que é rara na insuficiência renal crónica, poderão sugerir o diagnóstico correcto.

BIBLIOGRAFIA

- JANDL J., BLOOD.: Textbook of Hematology; 1.ª ed. Little Brown and Company, 1988; 801-852.
- SCHRIER R.W., GOTTSCHALK C.W.: Diseases of the Kidney, 4.ª ed., 1988; Multiple Myeloma and Amiloidosis pp 2439-2480, Little Brown and Company.
- COHEN D.J., SHERMAN W.H., OSSERMAN E.F.: Acute renal failure in patients with Multiple Myeloma. *Am Med* 1984; 76: 247.
- DURIE B.G.M., SALMON S.E.: A clinical staging system for Multiple Myeloma, *Cancer* 1975; 36: 842-854.
- DURIE B.G.M.: Staging and kinetics of Multiple Myeloma; *Seminars in Oncology*, 1986; 13, 3: 300-308.
- FERREIRA A.D., FERRERIA F., SOROMENHO F., RISCADO M.: Mieloma múltiplo avaliação clínica e terapêutica-revisão de 13 casos; *Separata de O Médico* n.º 1862, 1988; ano 38, vol 117, pp 656-656.
- POZZI C., PASQUALI S., DONINI U., E OUTROS: Prognostic factors and effectiveness of treatment in acute renal failure due to Multiple Myeloma — A review of 50 cases — Report of the Italian Renal Immunopathology Group; *CI Neph*, 1987; vol 28, n.º 1, pp 1-9.
- ADU D.: Should we treat Myeloma? *Advanced Course in Nephrology*, British Postgraduate Medical Federation Londres, 1988.
- ZUCHELLI P., PASQUALI S., CAGNOLI L., FERRARI G.: Controlled plasma exchange trial un acute renal failure due to Multiple Myeloma; *Kidney International* 1988; vol 33, pp 1175-1180.
- COSIO F.G., PENCE T.V., SHAPIRO F.L., E OUTROS: Severe Renal failure in Multiple Myeloma; *Clinical Nephrology*, 1981; 15: 206.
- WALKER F., BEAR R.A.: Renal Transplantation in Light Chain Multiple Myeloma; *Am J. Nephrology* 1983; 34-37.
- COWARD R.A., MALLICK N.P., DELAMORE J.W.: Showld patients with renal failure associated with Myeloma be dialysed? *Br. Med. J.*, 1983; 287: 1575.
- CONÇALVES M.S., BOQUINHAS J.M., SIMÕES J.: Estudo de uma população com Mieloma Múltiplo (MM) em Hemodiálise (HD) de manutenção, Serviço de Nefrologia, H. Santa Cruz, IV Congresso Português de Nefrologia, Porto, 1989.
- LUDWIG H., FRITZ E., E OUTROS: Erythropoietin treatment of anemia associated with Multiple Myeloma; *New Eng. J. Med.*, 1990; vol 322, n.º 24: 1693-1699.

Pedido de Separatas:
 António Sousa
 Serviço de Nefrologia
 Hospital de Santa Maria
 1600 Lisboa