

MIELOMAS SEM IMUNOGLOBULINA MONOCLONAL SÉRICA NEM URINÁRIA — REVISÃO DE CONCEITOS PATOGENÉTICOS

B. L. ANDERSON FERNANDES

Serviço de Análises Clínicas. Secção de Hematologia. Hospital de Egas Moniz. Lisboa

RESUMO

Procurámos no presente artigo fazer uma revisão do defeito intrínseco do plasmocito nos mielomas sem imunoglobulina sérica nem urinária, estudados por vários autores nos seus aspectos ultraestruturais, imunológicos e genéticos. Concluímos que na realidade deverão constituir um grupo heterogénio em que se poderiam considerar os mielomas não secretores, os mielomas secretores e não excretores e um terceiro grupo em que haveria secreção de imunoglobulinas e/ou dos seus fragmentos anormais. Chama-se a atenção para a síntese alterada de imunoglobulinas e a génese de amiloide nestas situações.

SUMMARY

Myelomas without serum and urinary monoclonal immunoglobulin

In the present paper a review is made of the intrinsic defect of plasmocytes in myelomas without serum and urinary monoclonal immunoglobulin in its ultrastructural, immunologic and genetic aspects. It is concluded that these myelomas constitute a heterogeneous group. In some, rare, the neoplastic plasmocyte would be a *barren* mutant cell incapable of producing Ig — these, in fact, would be non secretory myelomas. A second group produces Ig, and, due probably to a failure in the linkage of carbohydrate to H chains would be incapable to excrete the immunoglobulins from the interior of the plasma cell. These, in fact, would be secretory and non excretory myelomas. In these the presence of amyloid could be justified by the cellular defect not interfering with the excretion of L chains. A third group is considered in which the abnormal plasma cells produce Ig of abnormal structure that would be excreted (therefore the lack of ultrastructural aspects suggesting intracellular protein retention). This protein would be rapidly degraded once out of the cell, thus justifying the presence of amyloid in some of these patients or intermittent traces of Bence Jones protein in the urine in others. — This group would be constituted by secretory and excretory myelomas producing abnormal Ig or its fragments.

Numa revisão que efectuámos, em 1976, dos mielomas chamados *não secretores* verificámos uma incidência de 1,9%.¹

A maior parte dos casos descritos apresentava lesões osteolíticas detectáveis radiologicamente ou verificadas na autópsia.

Em todos os casos não havia um componente M, demonstrável por electroforese do soro, nem proteína de Bence-Jones detectável na urina.

Devemos aceitar com certa reserva os casos descritos em que a exclusão de proteína de B-J não se fez por imunoelectroforese da urina concentrada. O método clássico, baseado na termolabilidade falha na detecção de quantidades mínimas de cadeias λ ou κ .

Nestes mielomas há também, na generalidade, uma diminuição das imunoglobulinas normais.

Em um caso descrito por Coltman² não se observaram lesões osteolíticas, sendo unicamente prova de mieloma o exame citológico da medula óssea a par de alterações cromossómicas.

Deve acentuar-se o valor do exame citológico da medula óssea, quer obtida por aspiração quer por biópsia, como única prova diagnóstica.³

Azar et al.⁴ descrevem um caso em que era verificável a existência de amiloide no glomérulo e arteríolas renais; este aspecto foi também um achado num doente por nós estudado.

Tem havido grande controvérsia sobre o defeito intrínseco do plasmocito nestas situações:

Várias técnicas de investigação incluindo a microscopia electrónica, métodos imunológicos e genéticos, têm sido aplicadas chegando-se às conclusões mais diversas.

Gash⁵, em 1970, demonstrou por métodos imunológicos e microscopia electrónica a ausência de síntese proteica nos plasmocitos tumorais, e sugere que teriam origem em células progenitoras não produtoras de proteínas, tais como a célula reticular. Encontrou semelhanças entre estes plasmocitos tumorais e os *plasmocitóides* desenvolvidos em ratos imunizados contra eritrocitos heterólogos, originados a partir da célula reticular.

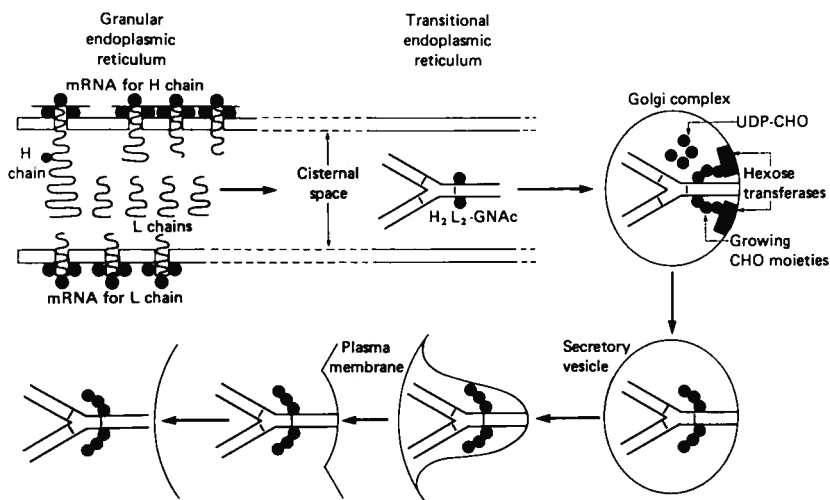


Figura 1: Diagrama representando a biosíntese da molécula de uma imunoglobulina

CHO = radicais glucídicos
 mRNA = moléculas de ARN mensageiro
 GNAc = N-acetilglucosamina
 UDP = Uridina difosfato

(reproduzido por Fudenberg et al de Sherr et al. Ann NY Acad Sci 90: 250, 1971)

Este estudo apontava, portanto, para a não produção de proteína pelo plasmócito tumoral.

Em 1971, Azar⁴ estudando sete casos, em microscopia electrónica, encontrou em todos uma abundância de retículo endoplasmático de tipo lamelar, e, um grau variável de dilatação dos espaços cisterna. Um destes casos era portador de amilóide.

Azar concluiu que a célula tumoral produzia na realidade fragmentos proteicos, em quantidades não identificáveis como imunoglobulinas ou cadeias leves pelos actuais métodos de detecção.

Sabemos hoje que na maior parte dos doentes com mieloma o amilóide é constituído por fragmentos de cadeias leves derivados da porção aminada terminal, variável. Como a maior parte dos anti-soros para as cadeias leves reagem com antígenos da região constante, parcialmente em falta, não é surpreendente que a maior parte dos investigadores falhassem na demonstração da origem imunoglobulínica do amilóide por técnicas de imunofluorescência: só ocasionalmente o amilóide poderá ser constituído por cadeias leves intactas, associadas ou não a suas fracções.⁶

No entanto, a presença de imunoglobulinas sob forma monoclonal no citoplasma dos plasmócitos tumorais foi demonstrada por Hurez⁷ por imunofluorescência, tratando os esfregaços de medula óssea com fluorocína conjugada a globulinas, tornadas específicas para as cadeias pesadas (α , μ , e γ) e para as cadeias leves (k e λ).

Abria-se assim um novo conceito: o plasmócito anormal produziria imunoglobulinas, mas não seria capaz de as excretar.

Na biosíntese das moléculas de imunoglobulinas verificamos que as cadeias pesadas (H) e as cadeias leves (L) são sintetizadas isoladamente nos ribossomas — há ribossomas que produzem cadeias H sobre transcrição do mRNA para as cadeias H; há ribossomas que produzem cadeias L sobre transcrição do mRNA para as cadeias L. Isto passa-se no retículo endoplasmático granuloso. (Fig. 1).

No retículo endoplasmático de transição dá-se a ligação de uma cadeia H a uma cadeia L, e, posteriormente, a ligação de dois componentes HL por pontes sulfidrílicas, ficando assim constituída a imunoglobulina (Ig).

Para a síntese normal de imunoglobulinas pressupõe-se um equilíbrio e um sinergismo na produção de cadeias H e cadeias L.

Depois da ligação de dois conjuntos HL, formando a Ig, liga-se um oligossacárido — a N-acetil glucosamina — ao amino ácido apropriado da cadeia polipeptídica H. No aparelho de Golgi outros açúcares se ligam à cadeia H, por acção da hexose-transferase. Assim se juntam a manose, a galactose, o ácido siálico e a fucose.

Está demonstrado que a junção destes radicais glucosídicos é necessária para a excreção de imunoglobulinas do plasmócito e contacto destas com as membranas celulares. No entanto, sabe-se que as cadeias L podem ser excretadas isoladamente.

Na falência deste mecanismo, indispensável para o atravessamento da membrana do plasmócito pela Ig, quer por déficit enzimático ou falência dos mecanismos energéticos ou de informação, poderá residir a falência de excreção de imunoglobulinas dos plasmócitos em que são sintetizadas.

Mais recentemente, estudos efectuados por Preud'homme⁹ em que se fez a imunofluorescência dos plasmócitos da medula para caracterização das cadeias constitutivas de Ig, estudo de Ig de superfície (Ig S) dos plasmócitos e linfócitos medulares e dos linfócitos do sangue, permitiram-lhe concluir, por analogia com o plasmocitoma experimental murino, que haverá uma pequena quantidade de mielomas em que os plasmócitos perderam a capacidade de produção de Ig por mutação. A célula passaria por uma fase de produção de moléculas de Ig completas, a produzir só cadeias L, e, desta fase, à não produtora. Seriam os casos raros em que os exames estruturais e imunológicos falham em demonstrar síntese proteica. Nestes casos não existem Ig S.

Este autor admite que na sua maior parte seriam plasmocitomas em que a presença de Ig é demonstrada sob forma monoclonal no citoplasma do plasmócito, acompanhada de Ig S (do mesmo tipo que a existente no plasmócito), e, em que a presença de amilóide e a presença vestigial de proteína de B-J na urina de alguns doentes, leva a admitir que estas células excretam na realidade Ig de estrutura anormal, que uma vez excretada seria rapidamente degradada, por um mecanismo proteolítico acelerado.

CONCLUSÃO

Somos levados a admitir que os mielomas sem Ig monoclonal sérica nem urinária constituem um grupo heterogêneo:

1) Nalguns, raros, seriam as células neoplásicas mutantes *estéreis* incapazes de sintetizar Ig — seriam *não secretores*.

2) Outros produziram Ig, e, por um mecanismo provavelmente relacionado com a falta de ligação de oligossacáridos às cadeias H seriam incapazes de a excretar. Seriam *secretores e não excretores*. Nestes a presença de amilóide poderia ser justificada pelo defeito celular não interferir com a excreção de cadeias L.

3) Haveria, finalmente, um grupo maior, em que os plasmócitos tumorais sintetizariam Ig de estrutura anormal que seria excretada, (daí a ausência de imagens ultraestruturais sugerindo uma retenção proteica intracelular), mas que seria rapidamente degradada, (o que justificaria a presença de amilóide nalguns destes doentes, bem como a presença de quantidades vestigiais de proteína de Bence Jones com carácter intermitente) — estes seriam *secretores e excretores de Ig ou fragmentos de Ig anormais*.

BIBLIOGRAFIA

1. FERNANDES, B. L. A.: On non secretory multiple myeloma. conferência proferida no S.A.I.M.R. em Joannesburg (não publicada).
2. COLTMAN, A.: Multiple myeloma without paraprotein: *Arh. Inter. Med.* 1967; 120: 687.
3. RIVER, G. L. et al: «Non secretory» myeloma: *Blood.* 1972; 40: 204.
4. AZAR, H. A. et al: «Non secretory» plasma cell myeloma. *Am. J. Clin. Path.* 1972; 58: 618.
5. GASH J. et al: Multiple myeloma without M-type protein. *Am. J. Med.* 1971; 50: 835.
6. GLENNER, G. G. et al: Amyloidosis: its nature and pathogenesis Semin. *Hematol.* 1973; 10: 65.
7. HUREZ, D. et al: Intracellular «monoclonal» Immunoglobulin in non secretory human myeloma: *J. Immun.* 1970; 104: 263.
8. FUDENBERG et al: Basic and clinical immunology: LANGE 1976.
9. PREUD'HOMME, J. L. et al: Myélomes sans immunoglobuline monoclonale sérique ni urinaire (myélomes dits non excrestants). *Actualités Hematologiques.* 1977; XI: 213.

Pedido de Separatas: B. L. Anderson Fernandes
 Serviço de Análises Clínicas
 Secção de Hematologia
 Hospital de Egas Moniz
 Lisboa - Portugal