

ALTERAÇÕES BIOQUÍMICAS E HEMATOLOGICAS EM PACIENTE COMO MIELOMA MÚLTIPLO

SANTOS, Elmivanio Mendes; ROCHA, Marcia Santos da

elmivanio@hotmail.com

Centro de Pós-Graduação Oswaldo Cruz

Resumo: *O Mieloma Múltiplo é uma neoplasia maligna que tem, como característica, a proliferação dos plasmócitos, um tipo de linfócito B. Sua principal característica é a proliferação descontrolada de células plasmáticas com infiltração na medula óssea e com freqüente produção de imunoglobulinas anômalas monoclonais. As proteínas produzidas pelo Mieloma Múltiplo são chamadas de proteína M, proteína monoclonal ou componente monoclonal. O excesso desta proteína na corrente sanguínea leva à ativação de fatores de ativação de osteoclastos, e o aumento na atividade osteoclástica leva à uma destruição óssea progressiva, causando lesões graves nos sítios do esqueleto, preferencialmente no crânio, costelas, esterno, ossos longos e, em alguns casos, os ossos maxilares. As principais queixas de pacientes com mieloma múltiplo é dor óssea e fraturas patológicas nos sítios envolvidos. O laboratório clínico tem papel importante no diagnóstico e avaliação do tratamento, pois fornece dados que permitem o médico avaliar a melhor conduta para o tratamento, como o prognóstico. A eletroforese de proteínas é um dos exames usado para o diagnóstico desta moléstia, pois é um método simples que permite separar proteínas em frações. Os pacientes como Mieloma Múltiplo apresentam em excesso, um único tipo de proteína ou imunoglobulina, detectado no eletroforese e chamado de pico monoclonal. O cálcio e exames para avaliação renal como a avaliação hematológica, também tem papel importante na conduta médica.*

Palavra-chave: *Mieloma Múltiplo, Proteína monoclonal, Eletroforese de proteínas.*

Abstract: *Multiple myeloma and malignant neoplasm that has characterized the proliferation of plasmocitos , a type of lymphocyte B. Its main feature is the uncontrolled proliferation of plasma cells in the bone marrow infiltration and frequent production of monoclonal immunoglobulins anomalous . The proteins produced by multiple myeloma are called M protein , monoclonal protein or monoclonal component. The excess of this protein in the blood rased leads to the activation of osteoclast activation factors , and increased osteoclastic activity leads to progressive bone destruction , causing serious injury to skeletal sites , preferably in the skull , ribs, sternum, long bones , and some cases , the maxillary bones . The main complaints of patients with multiple myeloma is bone pain and fractures pathologies sites involved. The clinical laboratory plays an important role in the diagnosis and treatment rating because it provides information that allows the doctor to assess the best approach to treatment , as prognosis . Protein electrophoresis is one of the tests used to diagnose this disease because it is a simple method that allows to separate protein fractions . Such as multiple myeloma patients present in excess, only one type of protein or immunoglobulin electrophoresis and detected in the called monoclonal peak. Calcium and tests for renal and haematological rating rating also plays an important role in medical management .*

Keyword : *Multiple Myeloma , monoclonal protein , protein electrophoresis .*

1. INTRODUÇÃO

A proposta através deste trabalho é descrever as principais alterações bioquímicas e imunohematológicas causadas pelo mieloma múltiplo. Tenho vivenciado essas alterações de perto, sou filho de uma paciente portadora de Mieloma Múltiplo e pretendo relatar parte da terapia e também as principais alterações metabólicas causadas pela doença e mensurada em laboratório. O mieloma múltiplo (MM) caracteriza-se por expansão clonal plasmocitária, na medula óssea e produção de imunoglobulina monoclonal, promovendo, progressivamente, destruição óssea, falência renal, supressão da hematopoiética e infecções (SILVA, 2009). O mieloma múltiplo é responsável por 1% de todas as mortes de câncer nos países ocidentais e é a segunda doença onco-hematológica mais comum no mundo (BACAL, 2005 apud SUCRO, 2009).

É muito importante identificar os fatores clínicos e laboratoriais para um bom diagnóstico e prever a terapia e sobrevida. É sobre esses fatores laboratoriais que quero descrever neste trabalho através de revisão bibliográfica, comparando como o estudo de casa da minha mãe, relatando as principais alterações bioquímicas e imunohematológicas.

2. MIELOMA MULTIPLO

O Mieloma Múltiplo é uma doença dos plasmócitos que são linfócitos B maduros, que tem a função de produzir anticorpos. Representa 1% de todas as neoplasias malignas, sendo a segunda neoplasia hematológica mais comum, perdendo apenas para os linfomas, chegando a representar 10% dos casos de neoplasia no mundo. É uma doença caracterizada pela proliferação descontrolada de células plasmáticas, com infiltração na medula óssea com freqüente produção de imunoglobulinas anômalas monoclonais (proteína M) (FURANI, 2005).

A proliferação monoclonal dos plasmócitos na medula óssea leva a produção de imunoglobulinas, proteínas de Bence-Jones de fatores de ativação de osteoclastos, induzindo então a destruição óssea (SUCRO, 2009). A destruição óssea ocorre em vários sítios do esqueleto, preferencialmente no crânio, costelas, esterno, ossos longos e, em alguns casos, os ossos maxilares (SILVEIRA, 2005).

As proteínas produzidas pelo Mieloma são chamadas de proteína M, proteína monoclonal ou componente monoclonal, essa proteína é detectada por um exame de laboratório chamado de Eletroforese de proteína, que pode ser feito tanto no sangue como na urina. A principal característica do Mieloma é a produção de um só tipo de imunoglobulina, ou seja, um único tipo de proteína, que vai demonstrar o pico monoclonal produzido pelo Mieloma, sendo assim, um importante exame para o diagnóstico como também, para avaliar o tratamento.

As principais manifestações clínicas do Mieloma Múltiplo é a dor óssea, anemia, hipercalcemia, creatinina maior que 2 mg/dl. O tipo mais frequente de proteína M encontrado é o IgG (Imunoglobulina G), seguida pela IgA (Imunoglobulina A), cadeia leve, IgD (Imunoglobulina D), biclonal e raramente IgM (Imunoglobulina M). A alteração radiológica também são evidenciadas através de exames de imagem (FARIA, 2007).

Após a confirmação do diagnóstico deve ser avaliado prognóstico, o sistema de estadiamento clínico proposto por Dure & Salmo (1975) é muito utilizado, onde se baseia em exames de cálcio, creatinina, hemoglobina, proteína monoclonal e acometimento ósseo, mas o sistema não é preciso sobre o tempo de vida do paciente. Também é utilizado a β 2microglobulina e albumina, que são usados para em um sistema de estadiamento simples, onde se há uma divisão de três estádios clínicos, chamado de Sistema Internacional de Estadiamento (SILVA, 2009).

O laboratório de análises clínicas tem papel importante no diagnóstico e acompanhamento da eficiência da terapia em paciente com Mieloma Múltiplo. Exames como cálcio e eletroforese de proteínas tem papel fundamental.

3. CASO CLÍNICO

A paciente estudada, hoje com 64 anos, foi diagnosticada com Mieloma Múltiplo no final de 2010, depois de várias internações decorrentes de dor óssea. Os primeiros exames solicitados pelo médico foi eletroforese de proteínas, hemograma, cálcio, β_2 microglobulina, creatinina, ureia, ressonância magnética e cintilografia óssea, onde se obteve os seguintes resultados nos exames laboratoriais.

TABELA 1: EXAMES DE HEMATOLOGIA.

<u>Analitos</u>	<u>Resultados</u>	<u>Valores de Referencias</u>
Eritrócitos	2,8 tera/L	4,0 - 5,0 tera/L
Hemoglobina	8,5 g/dL	12,0 - 16,0 g/dL
Hematócrito	25,80%	36,0 - 45,0 %
VCM	93,1 fL	80,0 - 100,0 fL
HCM	30,7 pg	26,5 - 33,5 pg
CHCM	32,90%	31,5 - 35,0 %
RDW	15,00%	11,6 - 14,8 %
Leucócitos	100% 5.700/ μ L	3.500 - 11.000 / μ L
Bastonetes	2% 114/ μ L	0 - 500 / μ L
Segmentados	66% 3.762 / μ L	1.500 - 7.000 / μ L
Linfócitos	27% 1.539 / μ L	800 - 4.000 / μ L
Monócitos	4% 228 / μ L	100 - 1.000 / μ L
Eosinófilos	1% 57 / μ L	35 - 500 / μ L
Plaquetas	268.000/ μ L	150.000 - 600.000 / μ L

Os exames hematológico mostra um quadro de anemia bem acentuado na paciente estudada, característico do Mieloma Múltiplo.

TABELA 2: EXAMES DE BIOQUIMICA

<u>Analitos</u>	<u>Resultados</u>	<u>Valores de Referencias</u>
Creatinina	1,3 mg / dL	0,40 - 1,40 mg/dL
Ureia	29 mg/dL	10 - 50 mg /dL
Cálcio	13,9mg/dL	8,5 - 10,5 mg/dL
β_2 Microglobulina	5,88 mcg/mL	0,61 - 2,37 mcg/mL

Os exames bioquímicos mostram que o cálcio está bem elevado, devido absorção óssea causada pelo tumor do Mieloma, a creatinina e ureia com valores normais, o que indica que a paciente estudada não tem comprometimento renal, mas com uma β_2 Microglobulina elevada,

o que indicaria um estágio três com sobrevida de 29 meses, entretanto, a paciente estudada já esta com 37 meses de sobrevida após o diagnostico.

TABELA 3: ELETROFORESE DE PROTEINAS

Proteínas totais	100%	100,0 g/L	60,0 - 80,0 g/L
Albumina	34,40%	35,4 g/L	35,0 - 55,0 g/L
Alfa-1 Globulina	1,10%	1,1 g/L	1,5 - 5,5 g/L
Alfa-2 Globulina	6,90%	6,9 g/L	4,5 - 9,0 g/L
Beta Globulina	53,90%	53,9 g/L	6,0 - 11,0 g/L
Gama Globulina	2,60%	2,6 g/L	7,0 - 17,0 g/L

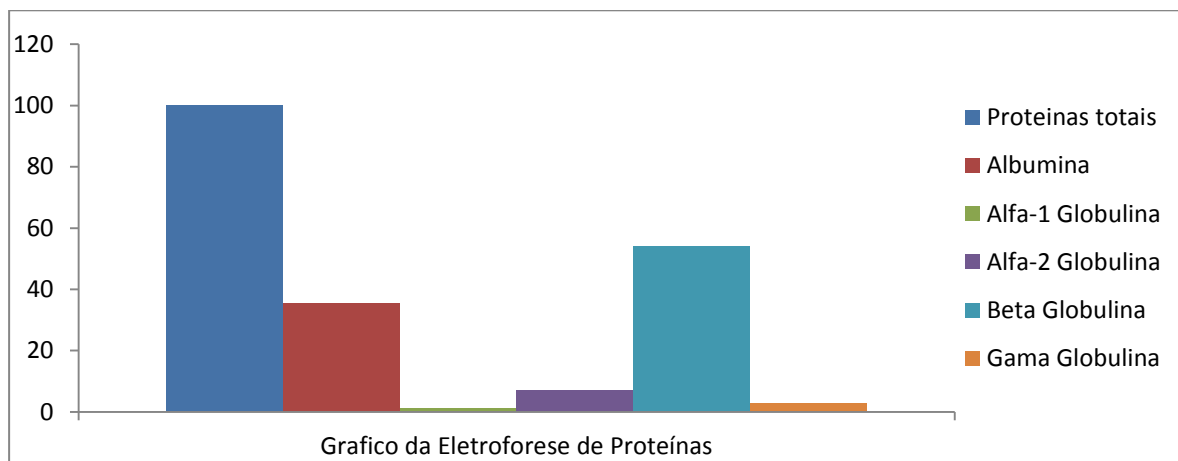


GRAFICO 1: Eletroforese de Proteínas

O exame de eletroforese de proteínas da paciente estudada confirmou a suspeita de Mieloma Múltiplo na paciente estudada. O exame apresentou um pico monoclonal na fração Beta Globulina fechando o diagnostico.

4. ALTERAÇÕES LABORATORIAIS

A hipercalcemia também é marcante em pacientes com Mieloma Múltiplo. O cálcio se eleva em pacientes com Mileoma Múltiplo em função da invasão óssea pelos plasmocitos, que leva ao um aumento da atividade osteoclástica (COSTA, 1990). O aumento na atividade osteoclástica leva a uma destruição óssea progressiva e devastadora, resultando em dor óssea. As células do mieloma múltiplo produz citocinas que estimulam os osteoclastos a reabsorver o osso, onde o microambiente ósseo leva o crescimento de células neoplásicas e impedindo a atividade osteoblástica (FARIAS, 2005).

A insuficiência renal também é bem marcante em pacientes com Mieloma Múltiplo, e esta presente em 20 a 35 % dos pacientes. A deposição de proteínas monoclonais se da também pela hipercalcemia, hiperuricemia, desidratação e o uso de medicamentos (AHLERT, 2013). Creatinina maior que 2 mg/dl já demonstra o acometimento da função renal pelo o Mieloma.

O envolvimento da medula óssea em Mieloma Múltiplo causa uma supressão da produção de outras células, o deslocamento físico dos precursores de eritrócitos na medula pode ser uma das causa da anemia. Estas mudança no microambiente da medula leva os pacientes a uma quadro de anemia normocrômica e normocítica. A substituição da medula por células neoplásicas e também as lesões renais leva o paciente a apresentar uma hemoglobina

baixa > 12 mg/dl. A Tabela 1 mostra bem este quadro anêmico na paciente estudada. A anemia geralmente resulta em queixas de cansaço e palidez identificada no exame físico.

Os valores β 2 Microglobulina junto com os valores de albumina tem servido de base para um novo esquema simples, onde os pacientes são classificados em 3 grupos de risco, o primeiro apresenta β 2 Microglobulina menor que 3,5 mg/l com albumina maior ou igual a 3,5 g/dl, que trás uma mediana de sobrevida de 62 meses, no segunda estágio a β 2 Microglobulina menor que 3,5 mg/l com albumina menor 3,5 g/dl ou β 2 Microglobulina 3,5 a menor que 5,5 mg/l, a sobrevida para este grupo e de 59 meses, e por fim o terceiro estágio que apresenta uma β 2 Microglobulina de 5,5 mg/l que tem uma mediana de sobrevida de 29 meses (GREIPP, 2005 apud MARTINEZ, 2007)

A grande quantidade de proteínas monoclonais circulantes podem interferir em um ou mais testes laboratoriais realizados em equipamento automatizados, seja pela precipitação durante a análise ou em virtude de suas propriedades de ligação específicas, geralmente, pode causar valores baixos de HDL, aumentar o valor de bilirrubina, como também, alterar o VHS, devido ao aumento da viscosidade provocado pelo excesso de proteína monoclonal.

A paciente mencionado neste trabalho esta em tratamento desde de 2010. O primeiro medicamento usado, logo após o diagnóstico, foi o malferano, mas não apresentou um resultado satisfatório. Após 6 meses foi substituído pelo velcade (bortezomibe), com o qual, o pico monoclonal desapareceu após 3 meses usando o medicamento, voltando a valores normais. Além do velcade, a paciente faz uso de Zometa (Ácido zoledronico), para controlar a destruição óssea e também Codaina com paracetamol para controlar a dor causado pelas lesões na coluna. No inicio do tratamento, a paciente passou por varias transfusões de sangue para controlar a anemia, mas hoje, com o controle do Mieloma, a anemia também esta controlada.

5. CONCLUSÃO

O Mieloma Múltiplo é uma doença incurável, mas que, com medicamentos usados hoje, tem caminhado para ser torna uma doença crônica. O laboratório clínico continua tendo papel fundamental no tratamento. Exames de cálcio, hemograma, creatina e ureia são realizados todos os meses e eletroforese a cada três meses, para monitorar o quadro clínico da paciente.

Um medida simples, como tornar rotineira a solicitação de eletroforese de proteínas pelos médicos, poderia melhorar e muito o diagnostico de novos casos de Mieloma Múltiplo em fase inicial, assim, melhorando a resposta ao tratamento e também o prognóstico. A falta de conhecimento do médico em suspeitar do quadro de Mieloma Múltiplo em queixas de dores lombares, levando ao diagnostico de Mieloma já em fases avançada, dificultando o tratamento.

REFERÊNCIAS

AHLERT, Patrícia. Conhecendo o mieloma múltiplo: revisão de literatura. 2013. Disponível<<http://bibliodigital.unijui.edu.br:8080/xmlui/bitstream/handle/123456789/1652/Pronto%20TCC%20Patr%C3%ADcia%20Ahlert.pdf?sequence=1>> acessado em 21/04/2014

COSTA, Paulo Dias da et al. Meiloma múltiplo: encefalopatia hipercalcêmica, pancreatite aguda e insuficiência renal aguda. **Arq. bras. med**, v. 64, n. 6, p. 398-400, 1990.

FARIA, Rosa Malena D.; ROP, Silva. Gamopatias monoclonais-critérios diagnósticos e diagnósticos diferenciais. **Rev Bras Hematol Hemoter**, v. 29, n. 1, p. 17-22, 2007.

FARIAS, Maria Lucia F. de. A hipercalcemia nas malignidades: aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos. **Arq. bras. endocrinol. metab**, v. 49, n. 5, p. 816-824, 2005.

FUNARI, Mariana FA et al. Mieloma Múltiplo: 50 casos diagnosticados por citometria de fluxo. **Rev. bras. hematol. hemoter**, v. 27, n. 1, p. 31-36, 2005.

MARTINEZ, Gracia A. Fatores prognósticos no mieloma múltiplo. *Rev. bras. hematol. hemoter*, v. 29, n. 1, p. 27-30, 2007.

PAULA E SILVA, Roberta Oliveira de; LOPES, Aline de Freitas; FARIA, Rosa Malena Delbone de. Eletroforese de proteínas séricas: interpretação e correlação clínica. **REVISTA MÉDICA DE MINAS GERAIS-RMMG**, v. 18, n. 2, 2008.

SILVA, Roberta O. Paula et al. Mieloma múltiplo: características clínicas e laboratoriais ao diagnóstico e estudo prognóstico; Multiple myeloma: clinical and laboratory characteristics in the diagnosis and prognostic study. **Rev. bras. hematol. hemoter**, v. 31, n. 2, p. 63-68, 2009.

SILVEIRA, Éricka Janine Dantas et al. Mieloma múltiplo: uma análise clínica e epidemiológica. **Revista de Odontologia da UNESP**, v. 34, n. 2, p. 61-5, 2005.

SUCRO, Livia Von et al. Mieloma múltiplo: diagnóstico e tratamento. *Rev. méd. Minas Gerais*, v. 19, n. 1, p. 58-62, 2009.