

# MIELOMA MÚLTIPLO NÃO SECRETOR: RELATO DE CASO

## *NOT SECRETIVE MULTIPLE MYELOMA: A CASE REPORT*

Autores: Carolina Campos Brito<sup>1</sup>; Luís Fábio Barbosa Botelho<sup>2</sup>

1: Estudante de graduação em Medicina da Universidade Federal da Paraíba;

2: Hematologista do Hospital Universitário Lauro Wanderley e professor da Universidade Federal da Paraíba.

### RESUMO:

Mieloma Múltiplo (MM) é uma neoplasia hematológica caracterizada pela proliferação de um único clone de plasmócitos malignos na medula óssea, associada à presença de proteína monoclonal – proteína M - no sangue e/ou urina e ao surgimento de disfunção de órgãos-alvo. Representa 1% de todos os cânceres, sendo mais frequente em homens e negros, com idade média de apresentação de 65 anos. A grande maioria dos pacientes produz e secreta pico monoclonal de imunoglobulina, ausente em apenas 1 a 5% dos casos, o chamado mieloma múltiplo não secretor (MMNS), que por ser pouco frequente muitas vezes tem seu diagnóstico atrasado, aumentando a incidência de complicações. Assim, temos como objetivo neste trabalho apresentar o caso de uma paciente portadora de MMNS.

Palavras-chave: mieloma múltiplo, neoplasias hematológicas, paraproteinemias, eletroforese das proteínas sanguíneas, diagnóstico tardio.

## ABSTRACT

Multiple Myeloma (MM ) is a hematologic malignancy characterized by the proliferation of a single clone of malignant plasma cells in the bone marrow, associated with the presence of monoclonal protein – M protein – on blood and \ or urine and the appearance of end-organ dysfunction. It represents 1 % of all cancers and is more common in black men, with mean age of onset of 65 years. The vast majority of patients produces and secretes monoclonal peak immunoglobulin, absent in only 1 to 5% of the cases, which is called nonsecretory multiple myeloma (NSMM) and usually have a delay in diagnosis, increasing the incidence of complications. Therefore, our objective in this work is to present the case of a patient with NSMM.

Key-words: multiple myeloma, hematological malignancies, paraproteinemias, blood protein electrophoresis, delayed diagnosis.

## INTRODUÇÃO

Mieloma Múltiplo consiste em uma desordem neoplásica hematológica caracterizada pela proliferação de um único clone de plasmócitos malignos na medula óssea, associada à presença de proteína monoclonal – proteína M – no sangue e/ou urina e ao surgimento de disfunção de órgãos-alvo. (1)

Pacientes portadores da doença podem manifestar dor óssea e lesões líticas, fraturas patológicas, hipercalcemia, falência renal, sinais e sintomas sugestivos de malignidade, como anemia, e susceptibilidade a infecções. (2)

O diagnóstico da doença é baseado na confirmação de um aumento na proporção de plasmócitos na medula óssea, associado a lesões de órgãos alvo e/ou à presença de biomarcadores. (3)

A grande maioria (97%) dos pacientes apresenta proteína monoclonal produzida e secretada pelas células plasmocitárias malignas, que pode ser detectada através de eletroforese de proteínas no soro e/ou urina, combinada com imunofixação. No entanto, em 1 a 5% dos casos não se observa proteína M no soro ou urina no momento do diagnóstico. A essa condição dá-se o termo mieloma múltiplo não secretor. (4, 5)

O tratamento depende da estratificação de risco, elegibilidade para transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas e recursos disponíveis. Pacientes candidatos ao transplante recebem antes altas doses de quimioterapia, combinando novas drogas com ciclofosfamida e/ou dexametosona. Já os não elegíveis são submetidos à quimioterapia a fim de prolongar a sobrevida livre de progressão com mínima toxicidade. (6,1)

É de fundamental importância avaliar pacientes suspeitos de serem portadores da doença em tempo hábil, uma vez que grande atraso no diagnóstico associa-se a um impacto negativo sobre o curso da doença. Os não secretores, por representarem condição pouco frequente, por vezes são diagnosticados tardiamente, o que pode repercutir em seu prognóstico e sobrevida. (7)

O presente estudo visa relatar o caso clínico de uma paciente com mieloma múltiplo não secretor através dos critérios clínicos e laboratoriais encontrados na literatura atual.

## RELATO DE CASO

C. G. S. D., 57 anos, farmacêutica, casada, católica, natural de Monteiro e procedente de João Pessoa, Paraíba. Previamente hígida, iniciou quadro de dores ósseas difusas no tórax após espirro, em julho de 2015, e investigação revelou fraturas patológicas costais.

Em consulta com hematologista em setembro do mesmo ano, apresentava-se com dores ósseas importantes. Negava febre, perda de peso, adenomegalia, alterações urinárias ou visuais, tabagismo e etilismo. Negava também terapias prévias ou cirurgias de grande porte, bem como hemopatias na família. Fazia uso de puran t4.

Exame Físico: estado geral regular, descorada +++\4+, com estertores crepitantes em bases pulmonares. Aparelho cardiovascular e abdome sem alterações. Não havia adenomegalias palpáveis.

Dentre exames realizados em agosto e trazidos pela paciente à consulta, observou-se: hemoglobina 9,9 mg/dl; VCM: 101; leucócitos: 7.700 (segmentados: 5.390); plaquetas: 278.000; ureia: 44 mg/dL; creatinina: 0.66 mg/dL; cálcio: 10,8 mg/dL. Além disso, eletroforese de proteínas evidenciou ausência de picos, com albumina: 4,47 g/dL; globulinas: 0,59 g/dL; beta2-microglobulina: 3,7 g/dL.

Havia ainda PET-CT com múltiplas lesões líticas ósseas em esqueleto axial, predominando em corpos vertebrais L1, L4, L5, esternal, arcos costais, com aumento do metabolismo em medula óssea do úmero direito, escápulas, ossos da bacia e fêmures proximais.

Na suspeita de mieloma múltiplo, foram solicitados mielograma e novos exames, observando-se: 93% de plasmócitos; hemoglobina: 9,9 mg/dl; VCM: 102; leucócitos: 9.700 (segmentados: 5.917); plaquetas: 345.000; ureia: 37 mg/dl; creatinina: 0.8 mg/dl;

cálcio: 11 mg/dl; VHS: 125 mm/h; PCR: 11,2 mg/dL; TGO: 15 U/L; TGP: 33 U/L; DHL: 302; fósforo: 3,9; potássio: 4 mEq/L; sódio: 138 mEq/L e eletroforese de proteínas novamente sem pico, com albumina: 4,45 g/dL.

Com isso, fechou-se diagnóstico para mieloma múltiplo e instituiu-se tratamento com ciclofosfamida, bortezomib e dexametasona (CVD). A paciente foi classificada como EC3A e ISS2.

Eletroforese de proteínas séricas e urinárias, bem como imunofixação de proteínas do soro e de urina de 24h foram todas normais, sem pico monoclonal. Paciente também realizou teste de cadeias leves livres, o qual foi negativo.

## DISCUSSÃO

O mieloma múltiplo representa cerca de 1% de todas as neoplasias e 10% dos cânceres hematológicos. Afeta caracteristicamente a população na sexta e sétima décadas de vida, com idade média de apresentação de 65 anos, sendo mais comum em homens e negros. Sobrevida média é de 4-5 anos do diagnóstico. (2,7)

As manifestações da doença são inespecíficas. A apresentação mais comum é dor óssea ou fraturas patológicas, seguida de anemia, corroborada pelo presente caso. Outras condições frequentes são hipercalcemia, falência renal e maior risco de infecções. (7, 2)

O diagnóstico de mieloma múltiplo requer  $\geq 10\%$  de plasmocitose medular e/ou presença de plasmocitoma mais pelo menos um dos seguintes critérios: lesão de órgão-alvo (anemia, hipercalcemia, insuficiência renal, lesões ósseas) e/ou presença de algum biomarcador (60% ou mais de plasmocitose medular, dosagem de cadeias leves livres no soro com relação cadeias “envolvidas”\cadeias “não envolvidas”  $\geq 100$ , presença de mais de uma 1 lesão focal vista por RNM). (3)

O exame utilizado para a detecção do componente M no soro é a eletroforese de proteínas. A imunofixação é fundamental para tipá-lo e confirmá-lo. (1) Cerca de 97% dos pacientes produzem e secretam proteína monoclonal e em cerca de 3% não se observa pico na eletroforese de proteínas combinada com imunofixação do soro e urina, os

chamados de mieloma múltiplo não secretor (MMNS). A detecção de cadeias leves livres no soro é ainda mais sensível que este exame, sendo muito útil em casos de MMNS (1,3). No caso clínico abordado, no entanto, foi negativa.

Uma vez que esses pacientes não possuem proteína monoclonal, é possível que haja atraso no diagnóstico da patologia. Pacientes que apresentam um retardo de mais de 6 meses na detecção tornam-se mais suscetíveis a aumento no número de complicações, sendo anemia, doença óssea e renal as mais frequentes (8, 7) A paciente do caso apresentado teve um atraso de 4 meses desde início da sintomatologia até confirmação diagnóstica, apresentando, neste momento, anemia e acometimento ósseo.

O prognóstico do MM depende da idade, *performance status*, comorbidades, estadiamento, agressividade da doença e resposta terapêutica. (2) Depois de diagnosticado, o paciente deve ser estadiado. A classificação ISS (International Staging System) é a mais utilizada e se baseia nos níveis de beta2-microglobulina e albumina séricas. (3) No caso abordado, a paciente evidenciava beta2-microglobulina de 3,7, sendo classificada como estágio 2, apresentando sobrevida média de 44 meses.

A sobrevida do MM tem aumentado significativamente na última década com a emergência de novas drogas. (2) A média de sobrevida era de cerca de 3 anos até 1990, chegando a aproximadamente 4 a 5 anos nos dias atuais. (6)

A combinação de três medicações tem mostrado melhores benefícios em comparação ao uso de duas. Todo paciente elegível deve ser também submetido ao transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas, uma vez que se observa aumento da sobrevida média em cerca de 12 meses. (2,6)

Uma das opções terapêuticas recomendadas é a utilizada pela paciente do caso: ciclofosfamida, bortezomib e dexametasona. O principal efeito colateral do uso do bortezomib é a neuropatia (2). A paciente em questão apresentou queixas de neuropatia periférica em ambos os, porém não de grande magnitude.

Os últimos avanços na terapêutica do mieloma múltiplo parecem ser ainda mais proeminentes em pacientes com mieloma não secretor que naqueles cuja proteína monoclonal é detectável. Além disso, segundo Low e colaboradores em 2013, MMNS é associado à maior sobrevida, embora pacientes normalmente apresentem mais doença avançada em comparação ao mieloma clássico durante a apresentação inicial. (9)

## CONCLUSÃO

Conclui-se que o mieloma múltiplo não secretor é uma patologia rara, de difícil detecção, em virtude de ausência de gamopatia monoclonal, marco da doença em sua apresentação clássica. Sendo assim, atraso no diagnóstico é comum e aumenta a incidência de complicações nos pacientes, apesar dessa entidade ser relacionada a uma maior sobrevida.

Necessita-se, portanto, de um olhar atento aos pacientes que apresentem quadro clínico característico mesmo diante de eletroforese e imunofixação de proteínas normais, a fim de se chegar à detecção precoce do mieloma ou de algum de seus diagnósticos diferenciais.

## REFERÊNCIAS

1. Zago M.A.; Falcão, R.P.; Pasquini, R. Tratado de Hematologia. 1 ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2014.
2. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2013 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2013; 88:226–235.
3. Anderson KC et al. NCCN Guidelines Insights: Multiple Myeloma, Version 3.2016. *J Natl Compr Canc Netw* 2016; 14:389–400.
4. Kyle RA et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc.* 2003; Jan;78(1):21–33.
5. Gao L et al. Non-secreting multiple myeloma switches to IgD of lamda type: a case report and review of literature. *Int J Clin Exp Med.* 2015; 8(9): 16984–16990.

6. Rajkumar SV. Treatment of multiple myeloma. *Nat Rev Clin Oncol*. 2011 Apr 26; 8(8): 479–491.

7. Kariyawasan CC *et al*. *Multiple myeloma: causes and consequences of delay in diagnosis*. *Q J Med* 2007; 100:635–640.

8. Chawla SS. *et al*. Clinical Course and Prognosis of Non-Secretory Multiple Myeloma. *Eur J of Hematol*. 2015 Feb 16. doi: 10.1111/ejh.12534

9. Low SF. *et al*. Non Secretory Multiple Myeloma With Extensive Extramedullary Plasmacytoma: A Diagnostic Dilemma. *Iran J Radiol*. 2015 July; 12(3): e11760.