

Distúrbios dos Plasmócitos e Doenças Correlatas

Vânia Tietsche de Moraes Hungria • Ângelo Maiolino • Manuella de Souza Sampaio Almeida • Edvan de Queiroz Crusó

GAMOPATIAS MONOCLONAIS

As gamopatias monoclonais são um grupo de doenças caracterizadas pela proliferação de um único clone de plasmócitos que produz uma proteína Monoclonal (M) homogênea. Cada proteína M consiste de duas cadeias de polipeptídeos pesadas da mesma classe e subclasse, e duas cadeias de polipeptídeos leves do mesmo tipo. Imunoglobulinas policlonais são produzidas por vários clones de plasmócitos. Os vários tipos de imunoglobulinas são designados pelas letras que correspondem ao isotipo de suas cadeias pesadas, as quais são designadas por letras gregas: gama (γ) corresponde à Imunoglobulina G (IgG), alfa (α) à Imunoglobulina A (IgA), mu (μ) à Imunoglobulina M (IgM), delta (δ) à Imunoglobulina D (IgD), e épsilon (ϵ) à Imunoglobulina E (IgE). Kappa (κ) e lambda (λ) são os dois tipos de cadeia leve.¹

É importante distinguir o aumento de imunoglobulinas policlonal e monoclonal porque o aumento monoclonal resulta de um processo clonal, que é maligno ou potencialmente maligno, enquanto o aumento policlonal das imunoglobulinas é causado por um processo reacional ou inflamatório.

A análise do soro ou urina exige um método sensível e rápido para detectar a proteína M, além de específico para identificar o tipo da cadeia pesada e leve. A eletroforese por zona de capilar é a técnica mais utilizada, apresentando superioridade quando comparada à técnica por gel em agarose, uma vez que além de identificar a banda monoclonal, permite quantificar a proteína M. (Figura 57.1). Após reconhecer a banda localizada na eletroforese, deve ser realizada a técnica de imunofixação de proteínas para confirmar a presença de uma proteína M e determinar o tipo de cadeia pesada e leve envolvida (Figura 57.2). Para a quantificação das imunoglobulinas, o melhor método é a nefelometria. A análise urinária deve ser realizada por eletroforese e imunofixação de alíquota concentrada da coleta de urina de 24 ho-

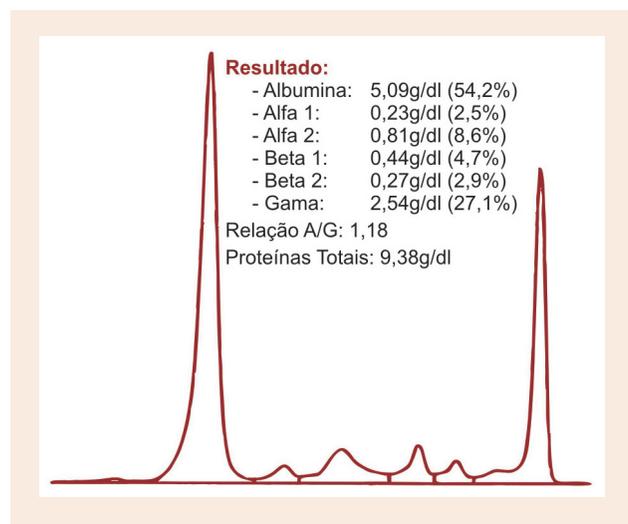


Figura 57.1 Eletroforese de proteínas séricas por técnica de zona capilar demonstrando pico monoclonal em região das gamaglobulinas.

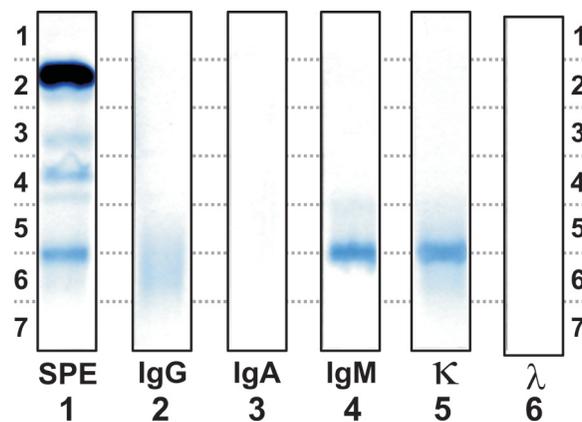


Figura 57.2 Imunofixação sérica com presença de componente monoclonal IgM κ .

ras. A dosagem sérica de cadeias leves livres foi introduzida recentemente, sendo um método ainda mais sensível que a imunofixação. Gamopatias monoclonais oligossecretoras, como a amiloidose sistêmica primária, são mais bem avaliadas utilizando esta técnica.

Em uma série de pacientes em 2002, dos 1.056 casos de gamopatia monoclonal identificados na Mayo Clinic, 59% correspondiam a gamopatia monoclonal de significado indeterminado, 15% a mieloma múltiplo sintomático, 12% a amiloidose sistêmica primária (AL), 5% a mieloma múltiplo assintomático, 3% a doenças linfoproliferativas, 2% a macroglobulinemia de Waldenström, 1% a plasmocitoma solitário ou extramedular, e 3% a outros diagnósticos.²

Neste capítulo serão abordados os distúrbios dos plasmócitos correlacionados às gamopatias monoclonais.

MIELOMA MÚLTIPLO

É uma neoplasia hematológica caracterizada pela proliferação clonal de plasmócitos malignos no microambiente da medula óssea associado ao surgimento de proteína monoclonal sérica e/ou urinária e presença de disfunção de órgãos-alvo.

► Etiologia

A causa do Mieloma Múltiplo (MM) ainda não é bem estabelecida. Numerosos vírus e outros agentes infecciosos têm sido relacionados à patogênese do MM, mas os mecanismos ainda não foram totalmente elucidados. Vários estudos associam o risco de MM à exposição a pesticidas, como, por exemplo, as dioxinas. A taxa de mortalidade por MM aumentou em países industrializados nas décadas de 1960 e 70. Dados da *American Cancer Society* mostram um aumento de 82% na incidência da doença entre 1950 e 1980, período esse que coincidiu com o momento em que vários fatores de risco, como, por exemplo, produtos químicos, foram lançados ao meio ambiente.³

É relatada a ocorrência de MM em grupos familiares de dois ou mais parentes de primeiro grau e em gêmeos idênticos.

► Epidemiologia

O MM representa 1% de todos os tipos de câncer, sendo a segunda neoplasia hematológica mais frequente (13%). A incidência é de quatro por 100 mil aproximadamente, com predomínio discreto do sexo masculino. A idade mediana ao diagnóstico é de aproximadamente 70 anos, assim distribuídos: 37% dos pacientes são diagnosticados com mais de 75 anos, 26%, entre 65 e 74 anos, e 37%, abaixo dos 65 anos. Raramente o MM é diagnosticado abaixo dos 35 anos (0,6% de todos os casos).⁴ Até recentemente existiam poucos dados sobre a epidemiologia do MM na América Latina e no Brasil. Em estudo epidemiológico realizado em 21 centros da América Latina, Hungria *et al.* (2011) relataram que os pacientes com MM apresentavam idade mediana de 65 anos ao diag-

nóstico, com discreta prevalência do sexo masculino (53%).⁵ Em 1.112 pacientes com MM de instituições brasileiras, a idade mediana no diagnóstico foi de 60,5 anos, e a maioria dos pacientes apresentava doença avançada.⁶

► Patogênese

O desenvolvimento do MM é um processo com várias etapas. Alterações genéticas dos plasmócitos e mudanças no microambiente da medula óssea favorecem o desenvolvimento tumoral.⁷

O plasmócito neoplásico apresenta uma combinação complexa de alterações genéticas. Podem ser observadas alterações cromossômicas múltiplas, com ganho e perda de vários cromossomos e anormalidades estruturais. Translocação cromossômica primariamente precoce ocorre na região *switch* do cromossomo 14 (q32.33), que é mais comumente justa posicionada ao oncogene MAF t(14;16) e MMSET (Multiple Myeloma SET, uma histona metiltransferase e fator de transcrição) no cromossomo 4p16.3, t(4;14). Translocações tardias secundárias e mutações gênicas implicadas na progressão da doença incluem anormalidades cariotípicas no MYC, ativação do NRAS e KRAS, mutações no FGFR3 e TP53, e inativação dos inibidores de ciclina dependentes de cinases CDKN2A e CDKN2C. Outras anormalidades genéticas envolvem a desregulação epigenética, com alterações na expressão do microRNA e modificações na metilação gênica. Os ganhos cromossômicos acontecem em mais de 30% dos casos e geralmente são encontrados no 1q, 3q, 9q, 11q e 15q.⁸ A complexidade cariotípica aumenta durante a progressão do tumor. A hipodiploidia está associada com pior prognóstico em comparação à hiperdiploidia. Anormalidades genéticas alteram a expressão das moléculas de adesão nos plasmócitos malignos, assim como resposta aos estímulos de crescimento do microambiente medular. As interações entre as células do MM e as do microambiente medular ou proteínas da matriz extracelular, que são mediadas por receptores de superfície celular (como integrinas, caderinas, selectinas e moléculas de adesão celular), aumentam o crescimento do tumor, sobrevida, migração e resistência a drogas. A adesão das células do MM às células hematopoéticas e do estroma induz a secreção de citocinas e fatores de crescimento, incluindo IL-6, VEGF, IGF-1, membros da superfamília dos fatores de necrose tumoral, TGF- β 1 e IL-10. Essas citocinas e fatores de crescimento são produzidos e secretados pelas células do microambiente medular, incluindo as células do MM, estabelecendo uma regulação autócrina e parácrina. A adesão das células do MM às proteínas da matriz extracelular (como colágeno, fibronectina, laminina e vitronectina) induz o aumento das proteínas reguladoras do ciclo celular e antiapoptóticas. A indução de moléculas pró-angiogênicas (ex. VEGF) aumenta a densidade microvascular da medula óssea e colabora para a estrutura anormal dos vasos tumorais no MM.⁹

A IL-6 é o fator de crescimento mais potente do MM. Quando secretada pelas células da medula óssea, poten-

cializa a produção e a secreção de VEGF pelas células do MM e vice-versa. A proliferação de células do MM pode ser inibida por anticorpos monoclonais específicos para IL-6. A angiogênese, estimulada por fatores de crescimento do endotélio vascular, também tem um papel importante na patogênese do MM. As lesões ósseas ocorrem devido ao desequilíbrio na função dos osteoblastos e osteoclastos. A inibição da via Wnt suprime os osteoblastos, enquanto a amplificação na via do RANK (aumento do RANKL e redução da osteoprotegerina) e a ação do MIP1 α ativam os osteoclastos.¹⁰

► Manifestações clínicas e diagnóstico

O MM é precedido por uma fase de gamopatia monoclonal de significado indeterminado (GMSI) ou de mieloma assintomático. Essas condições podem ser identificadas quando se realiza uma eletroforese de proteínas séricas no âmbito de uma investigação de rotina e se identifica a presença de um pico monoclonal. Uma simples elevação da velocidade de hemossedimentação pode ser um achado que induz a solicitação da eletroforese e a identificação da proteína M. Essa fase de MM assintomático pode preceder em vários anos o surgimento das manifestações clínicas.¹¹ Anemia, fadiga e dores ósseas são os achados mais comuns no diagnóstico de MM sintomático. Outras alterações também podem estar presentes, tais como fraturas patológicas, hipercalcemia, insuficiência renal, infecções de repetição, manifestações neurológicas, hiperviscosidade e complicações hemorrágicas. A dor óssea é o sintoma mais frequente e ocorre em 60 a 90% dos pacientes. Hipercalcemia, decorrente da reabsorção óssea, ocorre em até 20% dos pacientes ao diagnóstico. A anemia está presente em 60% dos pacientes ao diagnóstico e se deve à proliferação neoplásica na medula óssea, à inibição específica da eritropoese pelas citocinas do microambiente e à insuficiência renal.¹¹ O comprometimento renal é relatado em 20 a 60% dos pacientes, dependendo da definição utilizada e da instituição onde foi feito o diagnóstico. O principal fator desencadeante dessa alteração são as cadeias leves monoclonais filtradas, que se precipitam e provocam uma disfunção tubular, devido à obstrução intratubular por cilindros (“rim do mieloma”). Hipercalcemia, desidratação, infecção e uso de anti-inflamatórios não esteroides são outros fatores que podem precipitar ou agravar a insuficiência renal no MM. Amiloidose ocorre em 10 a 15% dos pacientes, podendo produzir síndrome nefrótica ou insuficiência renal.¹² A incidência de infecções no MM é 15 vezes maior do que em indivíduos normais, contribuindo com cerca de 25% das mortes nos primeiros seis meses após o diagnóstico. Os patógenos mais comuns são *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*, porém, atualmente, os microrganismos gram-negativos são responsáveis por mais de 50% das infecções.¹³

Os critérios diagnósticos de MM assintomático e MM sintomático, pelo *International Myeloma Working Group* (IMWG), estão descritos nas Tabelas 57.1 e 57.2.¹⁴

Tabela 57.1

► Critérios diagnósticos para mieloma múltiplo assintomático (IMWG, 2003).

Critério 1 e/ou 2 mais ausência de dano orgânico	
1.	Proteína monoclonal sérica $\geq 3,0$ g/dL
2.	Plasmócitos monoclonais presentes na MO $\geq 10\%$ e/ou plasmocitoma
3.	Ausência de dano orgânico relacionado ao MM

Tabela 57.2

► Critérios diagnósticos para mieloma múltiplo sintomático (IMWG, 2003).

Todos os três critérios são necessários	
1.	Proteína monoclonal presente, sérica e/ou urinária*
2.	Plasmócitos monoclonais presentes na MO $\geq 10\%$ e/ou plasmocitoma
3.	Dano orgânico relacionado ao MM (presença de um ou mais) [C] Cálcio sérico $0,25$ mmol/L $>$ Normal ou $> 11,5$ mg/dL [R] Insuficiência renal: creatinina ≥ 2 mg/dL [A] Anemia: hemoglobina 2 g/dL $<$ Normal ou < 10 g/dL [B] Lesões ósseas osteolíticas ou osteoporose com fraturas compressivas** Outros: hiperviscosidade sintomática, amiloidose, infecções bacterianas recorrentes (> 2 episódios/ano)

*Se a proteína monoclonal não é detectada (MM não secretor), a plasmocitose medular precisa ser $\geq 30\%$ ou plasmocitoma deve ser documentado por biópsia.

**Se a lesão óssea decorre de plasmocitoma solitário ou somente osteoporose, sem fratura, a plasmocitose medular precisa ser $\geq 30\%$.

► Exames laboratoriais e radiológicos

A anemia normocítica e normocrômica é o achado mais frequente no MM. A maioria dos pacientes apresenta produção de **proteína M**, sendo a mais frequente do tipo IgG (60% dos casos) seguidos pelo MM IgA em 20%, e MM de cadeia leve (proteína de Bence-Jones) em 17%. MM dos subtipos IgD, IgE ou biclonal são muito raros. O MM não secretor pode corresponder a 3% dos casos. A eletroforese de proteínas é um estudo fundamental para detecção da proteína M no soro ou na urina (Figura 57.1).¹⁵ A imunofixação de proteínas deve ser realizada, preferencialmente, após a localização de banda ou pico monoclonal pela eletroforese de proteínas. A imunofixação urinária detecta proteína M em 75% dos pacientes.¹⁵ A detecção de cadeias leves livres no soro é mais sensível que a imunofixação, apresentando também a vantagem de ser um método quantitativo. É muito útil em casos de MM não secretor, e 70% dos casos assim

classificados têm uma relação κ/λ alterada.¹⁶ O **mielograma** demonstra um número de plasmócitos clonais acima de 10%. A clonalidade deve ser estabelecida pela identificação da proteína M no citoplasma dos plasmócitos pela coloração de imunoperoxidase ou por imunofluorescência. A imunofenotipagem por citometria de fluxo é utilizada em alguns centros, mas a falta de acesso à técnica e a sua adequada padronização não a tornam recomendada como rotina para investigação diagnóstica pelo IMWG.¹⁷

O **RX simples de esqueleto** é o método-padrão para diagnosticar a doença óssea no MM. A rotina deve incluir tórax, coluna cervical, torácica, lombar e sacra, úmero, fêmur, crânio e pelve. As radiografias mostram alterações ósseas, que consistem em lesões líticas em saca-bocado, osteopenia ou fraturas em 75% dos pacientes.¹⁸ A **Ressonância Nuclear Magnética (RNM)** da coluna e pelve permite avaliar a extensão e o padrão de infiltração da medula óssea (localizado, difuso, misto), sendo útil também na avaliação da natureza e na extensão de plasmocitomas medulares e extramedulares, podendo inclusive detectar lesões totalmente assintomáticas. RNM é fundamental também para avaliar pacientes com suspeita de compressão do canal vertebral.¹⁹ A **tomografia computadorizada** é altamente sensível na identificação de lesões líticas do esqueleto. Entretanto, é menos preconizada para a rotina devido à superioridade da RNM, além do fato de não alterar o estadiamento ou decisões terapêuticas quando utilizada além da radiografia simples. O PET-CT não tem ainda o seu papel claramente definido no MM. Pode ser útil na identificação de plasmocitomas extramedulares e no estadiamento da doença.²⁰

► Prognóstico

A sobrevida do MM varia desde poucos meses a mais de dez anos. O incremento na sobrevida foi mais significativo na última década, devido aos novos tratamentos e à quimioterapia em altas doses, além da melhora nos cuidados de suporte.²¹ A heterogeneidade da doença está relacionada às características do próprio MM e do paciente. O estadiamento desenvolvido por Durie e Salmon em 1975 ainda é utilizado para a identificação do risco.²² Na última década, um painel internacional de investigadores apresentou o Sistema

de Estadiamento Internacional (*International Staging System, ISS*), que utiliza apenas as dosagens de β_2 microglobulina e da albumina sérica (Tabela 57.3).²³ Comparado com o estadiamento de Durie-Salmon, o ISS fornece uma distribuição mais equivalente dos pacientes nos três estágios de risco, devendo ser sempre aplicado. Embora os estudos citogenéticos em MM sejam difíceis devido à baixa taxa de proliferação dos plasmócitos, podem fornecer informações prognósticas importantes e independentes. Qualquer alteração que apareça na citogenética convencional acarreta um pior prognóstico quando comparado a um cariótipo normal. Translocações e deleções específicas detectadas pela técnica de FISH também têm valor prognóstico. São consideradas de alto risco as seguintes alterações: t(4;14), t(14;16), t(14;20), Del 17p e as anormalidades do cromossoma 1. Pacientes com t(11;14), t(6;14) e hiperdiploidia têm um risco *standard*.⁸ Apesar da importância da citogenética molecular, devido ao custo e às dificuldades técnicas, ainda não é um exame realizado de rotina na maioria dos centros. É importante compreender também que esses fatores prognósticos podem mudar à medida que novas estratégias de tratamento forem sendo incorporadas. Por exemplo, a deleção do cromossoma 13 por FISH era um fator prognóstico adverso antes do advento das novas drogas, deixando de ser à medida que os novos protocolos foram introduzidos. Também a t(4;14) outrora de alto risco, passou a ser considerada de risco intermediário com a utilização de esquemas de tratamento contendo o Bortezomibe.²⁴

► Tratamento

A terapia deve ser instituída apenas quando houver sintomas. O MM assintomático requer observação clínica, uma vez que tratamento com quimioterapia convencional não demonstrou benefício. Apesar de o MM ainda ser uma doença incurável, o grande progresso no conhecimento da sua patogênese está auxiliando e incrementando o desenvolvimento de novos agentes dirigidos ao alvo, com potente atividade antimieloma. Essas novas drogas estão alterando a história natural do MM, trazendo melhores resultados ao tratamento, aumentando a sobrevida dos pacientes. Para estabelecer a estratégia terapêutica é importante considerar a idade, *performance status* e presença de comorbidades. Os

Tabela 57.3

► Sistema de estadiamento internacional do MM ao diagnóstico (Greipp *et al.*, 2005).

Estádio	Dosagem sérica de β_2 microglobulina e albumina	Sobrevida mediana (meses)
I	β_2 microglobulina < 3,5 mg/L e albumina \geq 3,5 g/dL	62
II	β_2 microglobulina \leq 3,5 mg/L e albumina < 3,5 g/dL ou β_2 microglobulina entre 3,5 e 5,5 mg/L	44
III	β_2 microglobulina \geq 5,5 mg/L	29

pacientes com idade inferior a 65 anos e boas condições clínicas devem ser considerados elegíveis para altas doses de quimioterapia seguida de Transplante Autólogo de Células-Tronco Hematopoéticas (TCTH).²⁵

Estratégias de tratamento para pacientes elegíveis a TCTH

O conceito de maximizar o tratamento dos pacientes com MM foi possível em virtude da introdução do TCTH. Utilizado inicialmente em primeira linha pelo grupo de Barlogie *et al.* da Universidade de Arkansas, essa estratégia foi testada em sete estudos randomizados comparando com o tratamento convencional. Em cinco deles foi observada uma vantagem para o TCTH em termos de sobrevida livre de progressão e em três para sobrevida global. Com a introdução das novas drogas (Talidomida, Bortezomibe e Lenalidomida), tem sido possível intensificar também a terapia de indução, levando a uma melhoria dos resultados globais. A recomendação hoje é realizar de quatro a seis ciclos de terapia, combinando as novas drogas com a Dexametasona e/ou Ciclofosfamida. As combinações triplas desses fármacos entre si e com os outros agentes aumentaram as taxas de resposta completa pré-TCTH. Estudos de fase 3 comparando esses esquemas com a terapia convencional mostraram um claro aumento na taxa de resposta, favorecendo o grupo das novas drogas, com impacto na sobrevida livre de progressão. A eficácia dessas combinações tem colocado mais uma vez a questão se realmente é necessária a realização do TCTH após o tratamento de indução ou se este poderia ser postergado para a recaída. Existem pelo menos dois grandes estudos randomizados comparando essas estratégias, mas hoje a recomendação ainda é a de realizar o TCTH logo após a indução. Quanto ao duplo TCTH, a controvérsia é ainda maior, já que com a introdução das novas drogas aparentemente não existiria vantagem para esse tipo de estratégia. No entanto, a coleta de células-tronco hematopoéticas em número suficiente para pelo menos dois transplantes permanece sendo importante, já que pacientes em recidiva tardia após o primeiro TCTH parecem se beneficiar de um segundo procedimento. O IMWG recomenda que se colete pelo menos $4,0 \times 10^6$ células CD34/kg para um único transplante e o dobro dessa quantidade, pensando na possibilidade de um segundo procedimento. O esquema de mobilização de Células-Tronco Hematopoéticas (CTH) do sangue periférico mais utilizado permanece sendo o GCSF isoladamente ou em combinação com Ciclofosfamida em doses de 1,5 a 7,0 g/m². Apesar de o esquema combinado permitir uma coleta de maior número de células CD34, GCSF isolado é eficaz em mais de 80% dos casos. Uma opção mais recente é a combinação do GCSF com o novo agente Plerixafor, que aumenta a eficácia e permite coletar CTHs em número suficiente mesmo em pacientes que em coletas prévias falharam ou que tenham sido expostos a drogas que reduzem o compartimento de CTHs, como a Lenalidomida. O esquema de altas doses mais utilizado é Melfalano, isolada-

mente, na dose de 200 mg/m². Pacientes entre 65 a 70 anos em boas condições aos quais se indique o TCTH, assim como aqueles com insuficiência renal, devem utilizar doses reduzidas de Melfalano (110 a 140 mg/m²).²⁶

O papel da consolidação pós-TCTH tem sido alvo de grande interesse. Esquemas combinando Bortezomibe, Talidomida e/ou Lenalidomida por mais dois a quatro ciclos pós-TCTH são bem tolerados e prolongam o tempo de sobrevida livre de doença.²⁷ Manutenção utilizando as novas drogas isoladamente ou em combinação com Dexametasona por um longo período de tempo ou eventualmente até a progressão também foram testados em estudos randomizados. Quanto à manutenção com Talidomida, foram publicados sete estudos, incluindo o do Grupo Brasileiro (Maiolino *et al.*), e em todos foi observada vantagem quanto à sobrevida livre de progressão para o grupo tratado com Talidomida. Apenas um estudo mostrou vantagem em termos de sobrevida global.^{28,29} A neurotoxicidade periférica da Talidomida é um grande limitador a essa estratégia. Uma perspectiva de utilização de manutenção por um período mais prolongado de tempo (até a progressão) foi aberta com a introdução da Lenalidomida, que virtualmente não provoca neuropatia periférica. A Lenalidomida foi comparada com placebo em dois estudos randomizados; em ambos os estudos foi observada clara vantagem quanto à sobrevida livre de progressão, favorecendo o grupo da Lenalidomida. No entanto, uma incidência aumentada de segunda malignidade no grupo tratado com Lenalidomida sugere que se tenha cautela ao recomendar essa estratégia para todos os pacientes por um período prolongado de tempo.^{30,31}

O transplante alogênico, fora dos ensaios clínicos, deve ser realizado muito especificamente em virtude do alto risco de mortalidade relacionado ao procedimento. Eventualmente, pacientes muito jovens com fatores prognósticos de alto risco podem vir a se beneficiar dessa estratégia.³²

Estratégias de tratamento para pacientes não elegíveis a TCTH

Os pacientes não candidatos às altas doses de quimioterapia e TCTH devem receber combinações com Melfalano oral em doses convencionais. O principal objetivo nesses casos é atingir resposta e prolongar a sobrevida livre de progressão com mínima toxicidade. O esquema com Melfalano e Prednisona (MP) foi comparado com a sua associação à Talidomida (MPT) em seis estudos randomizados. Uma metanálise desses estudos envolvendo 1.685 pacientes foi publicada e mostrou que a adição da Talidomida aumentou a sobrevida livre de progressão e a sobrevida global. A neuropatia periférica, no entanto, foi maior no grupo MPT, sendo também observada uma incidência aumentada de trombose venosa profunda, pelo que se recomenda o uso de profilaxia antitrombótica para pacientes que recebam esse esquema.³³

Um grande estudo randomizado (Estudo Vista) comparou o MP com a combinação de MP + Bortezomibe (MPV). A adição de Bortezomibe foi vantajosa em todos

os parâmetros analisados, incluindo taxa de resposta, sobrevida livre de progressão e sobrevida global.³⁴

As combinações de MP + T e de MP + V são hoje consideradas padrão para os pacientes não elegíveis à TCTH. Combinações de MP com Lenalidomida, com ou sem manutenção, também estão sendo testadas, assim como a combinação de Lenalidomida com baixa dose de Dexametasona, que se mostrou superior a altas doses nesse grupo de pacientes. No paciente idoso é de fundamental importância um ajuste correto das doses para evitar efeitos colaterais indesejáveis que interrompam o tratamento. Doses elevadas de Dexametasona devem ser evitadas, a talidomida deve ser utilizada em dose máxima de 100 mg, e esquemas semanais de Bortezomibe por via venosa ou subcutânea têm sido recomendadas para diminuir a incidência de neuropatia periférica e aumentar a tolerabilidade ao tratamento.³⁵

Tratamento para pacientes refratários ou com recidiva

O tratamento do MM refratário ou em recidiva depende de vários fatores, como: esquema realizado como primeira linha, padrão de resposta e sua duração, se a recidiva ocorreu com ou sem tratamento de manutenção, do *performance status* do paciente e da reserva medular. Na maioria dos casos, o objetivo terapêutico será controlar a doença, melhorar os sintomas e a qualidade de vida. Pode-se repetir o mesmo esquema de tratamento anterior, se o paciente permaneceu com resposta por período prolongado. Ao contrário, os pacientes com recorrência precoce devem receber um tratamento utilizando combinações diferentes.³⁶

O TCTH é uma opção para os que não receberam essa terapia inicialmente, ou para aqueles que a realizaram e permaneceram em remissão por tempo prolongado (mais de dois anos).³⁷

Tratamento de suporte

Os bisfosfonatos devem ser utilizados para reduzir as complicações ósseas, além de corrigir com eficácia a hipercalemia: o Zoledronato e o Pamidronato são os bisfosfonatos mais utilizados no momento. Estudo randomizado do grupo britânico demonstrou vantagem de sobrevida nos pacientes que utilizaram o zoledronato.³⁸ A avaliação dentária antes de iniciar os bisfosfonatos e a manutenção de uma boa higiene bucal, além da não realização de procedimentos dentários invasivos, podem reduzir os riscos para desenvolvimento de osteonecrose de mandíbula. A radioterapia local pode ser útil no tratamento paliativo da dor óssea. Fraturas patológicas devem ser estabilizadas com cirurgia. A vertebroplastia percutânea pode ser uma opção no tratamento do colapso vertebral.³⁹

A Eritropoetina recombinante humana deve ser considerada para pacientes com manutenção da anemia, a despeito de resposta ao tratamento. O uso de antibióticos deve ser imediatamente instituído se houver suspeita de infecção ativa, e o uso profilático contra pneumocistose é indica-

do nos primeiros três meses de tratamento. O Aciclovir profilático deve ser utilizado por todo paciente em uso de Bortezomibe. Analgesia é importante para conforto e qualidade de vida, lembrando que o uso de anti-inflamatórios não esteroides deve ser abolido, devido ao potencial nefrotóxico. A plasmaférese deve ser indicada em pacientes com síndrome de hiperviscosidade. A insuficiência renal deve ser tratada de modo imediato, já que a reversão desse quadro tem impacto direto na sobrevida e na qualidade de vida do paciente. Combinação de Bortezomibe e Dexametasona eventualmente associado a Ciclofosfamida é um esquema eficaz de tratamento nesse grupo de pacientes, já que promove uma rápida depuração das cadeias leves em circulação. A hipercalemia que pode piorar a insuficiência renal deve ser prontamente identificada e tratada com hidratação adequada, diuréticos, glicocorticoides e bisfosfonatos.³⁹

FORMAS VARIANTES DO MIELOMA

► Plasmocitoma ósseo solitário

Os exames de imagem de todo o esqueleto mostram uma lesão óssea única, e a biópsia evidencia um tumor constituído por plasmócitos monoclonais idênticos aos observados no MM. O aspirado da medula óssea revela um número normal de plasmócitos, e a imunofixação do soro e da urina geralmente não mostra proteína M. Existem pacientes que têm baixa quantidade de proteína M, mas essa tende a desaparecer após a terapia para a lesão solitária. Aproximadamente 50% dos pacientes com plasmocitoma solitário encontram-se vivos dez anos após o diagnóstico, e a sobrevida livre de doença em dez anos varia de 15 a 20%. O tratamento consiste em radioterapia localizada. A cirurgia pode ser necessária em pacientes que apresentem algum grau de instabilidade óssea, risco de fratura ou suspeita de compressão do canal vertebral. É frequente a progressão para MM em três a quatro anos.⁴⁰

Na Tabela 57.4 estão os critérios do IMWG para o diagnóstico de plasmocitoma solitário ósseo.

► Plasmocitoma extramedular

É um tumor de plasmócitos que surge fora da medula óssea. A localização mais frequente são as vias aéreas superiores (80% dos casos), principalmente na cavidade nasal e nos seios paranasais, nasofaringe e laringe. Podem surgir também plasmocitomas extramedulares no trato gastrointestinal, sistema nervoso central, bexiga, tireoide, mama, testículos, glândulas parótidas e linfonodos. O diagnóstico baseia-se na presença de tumor extramedular e na ausência de infiltrado plasmocitário na medula óssea, ausência de proteína M no soro e na urina, RX convencional e RNM de esqueleto normais. O tratamento consiste em radioterapia. Pacientes que tenham feito ressecção cirúrgica como parte da investigação diagnóstica podem ser submetidos a radioterapia adjuvante caso tenham permanecido com lesão residual. O prognóstico é favorável, mas 10 a 20% dos pacientes podem evoluir para MM.⁴¹

Tabela 57.4

► Critérios diagnósticos para plasmocitoma ósseo solitário e extramedular (IMWG, 2003).

Todos os três critérios são necessários	
1.	Plasmocitoma em um único sítio ósseo ou em um único sítio extramedular, confirmado por exame de imagem* Proteína monoclonal sérica e/ou urinária ausente ou em baixa concentração: IgG sérica < 3 g/dL; IgA sérica < 2 g/dL; k ou λ urinária < 1 g/24h
2.	Plasmócitos < 10% em MO
3.	Dano orgânico relacionado ao MM ausente

*Estudo radiológico de ossos longos para ambos e RNM de coluna.

Na Tabela 57.4 estão resumidos os critérios do IMWG para o diagnóstico de plasmocitoma solitário extramedular.

► Leucemia plasmocitária

A leucemia plasmocitária pode ser primária ou secundária, quando ocorre durante a evolução do MM. Os pacientes com leucemia plasmocitária apresentam mais de 20% de plasmócitos no sangue periférico, com contagem absoluta dos plasmócitos de pelo menos 2000 μ /L. Os pacientes com leucemia plasmocitária primária são mais jovens e têm maior incidência de hepatoesplenomegalia e linfadenomegalia, contagem plaquetária mais elevada, menor número de lesões ósseas, menor quantidade de proteína M sérica e sobrevida mais prolongada do que aqueles com leucemia plasmocitária secundária (mediana de 6,8 *versus* 1,3 mês). O prognóstico desses pacientes é ruim, com pouca resposta aos esquemas quimioterápicos convencionais, sem melhora

significativa mesmo com as novas drogas. O TCTH pode ser benéfico em alguns pacientes. A leucemia plasmocitária secundária raramente responde à quimioterapia.⁴²

► Mieloma Osteoesclerótico (POEMS)

A síndrome de POEMS é uma forma rara de discrasia dos plasmócitos. O acrônimo que foi cunhado por Bradwick em 1980 refere-se a alguns, mas não todos os achados da síndrome: **P**olineuropatia, **O**rganomegalia, **E**ndocrinopatia, **P**roteína **M**onoclonal, **A**lterações **C**utâneas (**S**kin). Achados clínicos adicionais foram descritos em associação aos clássicos e incluem: lesões ósseas osteoescleróticas, papiledema, doença de Castleman, derrame pleural, edema, ascite, eritrocitose e trombocitose.^{43,44}

A causa da síndrome é desconhecida, mas pode estar relacionada a uma produção excessiva e crônica de citocinas pró-inflamatórias, particularmente do Fator de Crescimen-

Tabela 57.5

► Critérios para o diagnóstico da síndrome de POEMS.

Critérios maiores	1. Polineuropatia (tipicamente desmielinizante)
	2. Proliferação de plasmócitos monoclonais (maioria)
	3. Doença de Castleman
Outros critérios maiores	4. Lesões ósseas escleróticas
	5. Aumento do fator de crescimento vascular endotelial
	6. Organomegalia (esplenomegalia, hepatomegalia ou linfadenopatia)
Critérios menores	7. Sobrecarga de volume extravascular (edema, derrame pleural ou ascite)
	8. Endocrinopatia (adrenal, tireoide, pituitária, gonadal, paratireoide, pancreática)
	9. Alteração na pele (hiperpigmentação, hipertricose, hemangioma glomeruloide, pletora, acrocianose, <i>flushing</i> , unhas brancas)
	10. Papiledema
Outros sintomas e sinais	11. Trombocitose/policitemia, baqueteamento digital, perda ponderal, hiperidrose, doença pulmonar restritiva, hipertensão pulmonar, diátese trombótica, diarreia, valores baixos de vitamina B ₁₂ .

to do Endotélio Vascular (VEGF), que aparentemente é o principal achado da condição e que provoca microangiopatia, aumento da permeabilidade vascular, polineuropatia, hipertensão pulmonar, leucocitose e trombocitose. Os pacientes com a síndrome frequentemente têm elevação da interleucina-1 β , do fator de necrose tumoral α e da interleucina-6. O mielograma mostra plasmócitos clonais em número em geral abaixo de 5%. Em uma minoria dos pacientes com doença osteoesclerótica mais intensa, pode-se identificar mais de 10% de plasmócitos na medula óssea.⁴⁴

POEMS corresponde de 1 a 2% dos distúrbios dos plasmócitos. Os homens são mais afetados que as mulheres, e a média de idade ao diagnóstico é de 50 anos. O diagnóstico da condição pode ser dado a partir dos achados clínicos e laboratoriais, utilizando os chamados critérios maiores e menores. O critério da Mayo Clinic para o diagnóstico da condição está na Tabela 57.7. O diagnóstico é confirmado quando se verifica a presença de ambos os critérios maiores mandatórios somados a um dos três outros critérios maiores e mais um dos seis menores. Apesar de o curso da síndrome ser crônico e a sobrevida média maior que cinco anos, a qualidade de vida nesses pacientes muitas vezes é comprometida devido a neuropatia periférica progressiva. Não existe um padrão de tratamento para o POEMS, devido a total ausência de estudos clínicos randomizados. Pacientes com lesões osteoescleróticas limitadas a uma área podem ser tratados com radioterapia isoladamente (40 a 50 Gy). A tendência, nesses casos, é ocorrer uma melhora concomitante dos sintomas sistêmicos e das lesões cutâneas. Pacientes com lesões osteoescleróticas disseminadas e doença sistêmica mais grave devem receber quimioterapia. Em função do distúrbio de plasmócitos subjacente, são utilizados nessa situação combinações de drogas em esquemas semelhantes ao MM. Melfalano e Prednisona, Ciclofosfamida e Prednisona, e Melfalano associado a Dexametasona foram testados com taxas de resposta em torno de 50%. Mais recentemente, foram utilizados em pacientes refratários as combinações convencionais, as novas drogas imunomoduladoras Lenalidomida e Talidomida, além do Bortozemibe, estes dois últimos de modo limitado em

função de agravarem potencialmente a polineuropatia. O TCTH pode ser considerado para pacientes jovens com doença avançada. As taxas de resposta são superiores às do tratamento convencional, mas o curso do TCTH é mais grave do que em pacientes com MM, particularmente em função de alta incidência de síndrome da pega.⁴⁵

GAMOPATIA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO INDETERMINADO (GMSI)

► Definição

O achado da proteína M neste caso é um evento inesperado, na avaliação laboratorial de uma doença não relacionada ou em um exame de rotina. A GMSI é caracterizada pela presença de uma proteína M abaixo de 3 g/dL, medula óssea contendo menos de 10% de plasmócitos, nenhum sinal de dano em órgãos ou tecidos, e nenhuma outra doença dos plasmócitos. O IMWG publicou este critérios¹⁴ (Tabela 57.6).

► Epidemiologia

A GMSI é diagnosticada em aproximadamente 3% de pessoas acima de 70 anos nos Estados Unidos,⁴⁶ na Suécia⁴⁷ e na França⁴⁸ e vai aumentando com a idade. A incidência de proteína M é mais alta em indivíduos afro-americanos do que em brancos.⁴⁹ Em contraste, a incidência da GMSI é menor em pacientes japoneses mais velhos.⁵⁰

► Diferenciação entre GMSI e MM

O paciente com GMSI é assintomático. É fundamental a correta identificação desse subgrupo de pacientes, pois eles não necessitam de tratamento e podem permanecer estáveis por muitos anos. A presença de cadeias leves monoclonais na urina de um paciente com GMSI sugere um processo neoplásico.⁵¹

► Evolução de GMSI para MM

O diagnóstico de GMSI não é difícil, mas nenhum achado ao diagnóstico permite distinguir com segurança os

Tabela 57.6

► Critérios diagnósticos para gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS) (IMWG, 2003).

Todos os três critérios são necessários

1.	Proteína monoclonal sérica e/ou urinária em baixa concentração: IgG sérica <3 g/dL; IgA sérica <2 g/dL Cadeia κ ou λ urinária <1 g/24h
2.	Porcentagem de plasmócitos na medula óssea < 10%
3.	Cálcio, hemoglobina e creatinina sérica normais; Ausência de lesões ósseas ao RX simples; Ausência clínica e laboratorial de amiloidose, doença de depósito de cadeias leves e outros distúrbios linfoproliferativos

pacientes que se manterão estáveis daqueles que desenvolverão uma doença maligna. O que impulsiona a progressão de GMSI para MM é pouco conhecido. O aumento do componente monoclonal inicial e a percentagem de plasmócitos na medula óssea não acrescentam um valor preditivo para a transformação maligna em vários estudos.⁵¹⁻⁵³ A GMSI constitui a fase precursora do MM, podendo persistir por mais de 20 anos. Kyle *et al.* relataram que de 55 pacientes diagnosticados com mieloma em Olmsted County, Minnesota, 58% foram precedidos por GMSI, mieloma assintomático ou plasmocitoma.⁵⁴ Quando ocorre a transformação maligna, a proteína M identificada é sempre do mesmo tipo observado anteriormente na GMSI.

Realizando estudos moleculares com FISH ao diagnóstico e durante o acompanhamento dos pacientes com GMSI, constatou-se a ocorrência de alterações cromossômicas numéricas ao longo do tempo, distribuídas entre vários subclones relacionados, mas não diretamente relacionados à transformação em MM.⁵⁵ Em relação às anormalidades cromossômicas estruturais, acredita-se que as translocações cromossômicas envolvendo 14q32 sejam eventos iniciais na patogênese das neoplasias de células B, incluindo MM. Num estudo, foram avaliadas as anormalidades cromossômicas em 855 pacientes com GMSI, MM assintomático e MM sintomático.⁵⁶ A incidência de rearranjos no cromossomo 14q32 foi aproximadamente de 50% em GMSI e MM assintomático, sugerindo que esses eventos ocorram no início do desenvolvimento clonal. Ao contrário, a t(4;14) raramente foi encontrada em GMSI e MM assintomático, pois provavelmente essa translocação precipita diretamente plasmócitos clonais em plasmócitos completamente malignos, não passando por GMSI. A deleção do cromossomo 13 [del(13)] foi observada em todos os estágios, sendo encontrada com menos frequência em GMSI do que no MM (21% *versus* 43%). Porém alguns autores encontraram uma incidência semelhante de 50% entre as duas situações.⁵⁷ A del(13) é um evento precoce na oncogênese, mas permanece controverso se é importante na progressão de GMSI para MM. Acreditava-se que a análise por *microarray* poderia fornecer melhores conhecimentos sobre os mecanismos da progressão da doença e identificar genes importantes na transição de GMSI para MM para possíveis alvos terapêuticos.^{58,59} Porém o número de genes separando GMSI e MM foi consideravelmente menor do que o número separando plasmócitos normais e MM. Até agora, essa abordagem fracassou ao tentar distinguir explicitamente o MM da GMSI, provavelmente devido à falta de diferenças suficientes entre essas duas condições.⁵⁹

► Acompanhamento da proteína monoclonal

Devido à alta prevalência de proteína M na prática clínica, é importante observarmos se a doença se manterá estável e benigna ou, ao contrário, progredirá para um processo proliferativo monoclonal sintomático, necessitando de tratamento. Em um levantamento de 1.384 pacien-

tes com GMSI na Mayo Clinic,⁶⁰ de 1960 até 1994 foram encontrados os seguintes dados: idade média ao diagnóstico de 72 anos (somente 2% dos pacientes abaixo de 40 anos); proteína M do subtipo IgG em 70% dos casos, IgA em 12% e IgM em 15%. O número de pacientes com progressão para qualquer doença dos plasmócitos foi 7,3 vezes o esperado com base nas taxas de incidência para essas condições, sendo que o risco de MM aumentou 25 vezes; de macroglobulinemia de Waldenstrom em 46 vezes; e de amiloidose sistêmica primária em 8,4 vezes. O risco de progressão para neoplasia foi de aproximadamente 1% ao ano. A quantidade de proteína M ao diagnóstico de GMSI foi o fator preditivo de progressão mais importante. O risco de progressão para MM ou doença relacionada em 20 anos foi de 14% para o nível inicial de proteína M de 0,5 g/dL e de 64% para níveis superiores a 3,0 g/dL. Pacientes com proteína M tipo IgM ou IgA apresentaram maior risco de progressão do que aqueles com tipo IgG. Uma cadeia leve monoclonal foi encontrada na urina em 31% dos pacientes, mas também não influenciou na progressão. Nesse estudo concluiu-se que a probabilidade de os pacientes com GMSI morrerem de doença não relacionada foi maior do que o risco de progressão para neoplasia plasmocitária.

Não há indicação de tratamento para a GMSI, sendo importante o acompanhamento do paciente a longo prazo. Até o momento não há nenhum fator que possa indicar com segurança uma progressão de GMSI para MM ou doenças relacionadas.⁶⁰

AMILOIDOSE SISTÊMICA PRIMÁRIA (AL)

► Definição

As doenças de depósito de imunoglobulina monoclonal são causadas por neoplasias de plasmócitos e caracterizadas por depósito tecidual ou visceral de imunoglobulinas. A amiloidose sistêmica primária de Cadeia Leve (AL) é uma doença rara, resultante do depósito de cadeias leves fragmentadas ou intactas da imunoglobulina. A proteína amiloide deposita-se nos tecidos, interferindo com a função do órgão comprometido, e é corada com vermelho-congo apresentando uma birrefringência característica de cor verde-maçã sob a luz polarizada.⁶¹

► Epidemiologia

A incidência da AL nos Estados Unidos da América é estimada anualmente entre 5,1 a 12,8 casos por milhão de pessoas, correspondendo a 1.275 a 3.200 novos casos por ano. A idade mediana ao diagnóstico é 64 anos, e 65 a 70% dos pacientes são do sexo masculino.⁶¹

► Patogênese

O mecanismo comum no desenvolvimento da amiloidose corresponde à produção de fibrilas amiloides insolúveis na matriz extracelular. O processo, pelo qual o precursor protéico produz as fibrilas parece ser multifatorial e dife-

rente em cada subtipo de amiloidose. Na AL ocorre uma substituição de determinados aminoácidos em posições específicas da região variável da cadeia leve das imunoglobulinas e, conseqüentemente, essa instabilidade aumentaria a formação de fibrilas. Os plasmócitos clonais na medula óssea produzem imunoglobulinas amiloidogênicas.⁶¹

► Manifestações clínicas

As manifestações clínicas dependem do órgão envolvido e da extensão do comprometimento. O depósito amiloide pode ocorrer mais comumente nos seguintes órgãos: coração, rim, endotélio, fígado, baço, medula óssea, nervos periféricos e autonômicos.⁶²

O comprometimento cardíaco ocorre em cerca de 20% dos pacientes, podendo levar a grave insuficiência cardíaca congestiva. Os sintomas podem ser precedidos por alterações eletrocardiográficas. A amiloidose renal se manifesta por proteinúria e síndrome nefrótica, com edema periférico, hipoalbuminemia e hipercolesterolemia. Neuropatia periférica sensitivo-motora está presente em um sexto dos pacientes ao diagnóstico. Disestesias, hipotensão ortostática, gastroparesia, diarreia crônica e impotência sexual são manifestações neurológicas frequentes. Aproximadamente 25% dos pacientes apresentam hepatomegalia e elevação da fosfatase alcalina. Os sinais de insuficiência hepática são tardios. Disfunção esplênica (hipoesplenismo), identificada pela presença de corpúsculos de Howell-Jolly, pode estar presente em 24% dos casos. Também encontramos outras manifestações clínicas, como anemia, trombocitose, hipogamaglobulinemia e deficiência de fatores de coagulação.⁶²

► Diagnóstico

Quando o paciente apresenta uma suspeita clínica de amiloidose (síndrome nefrótica não diabética, hepatomegalia de causa desconhecida, cardiomiopatia restritiva não isquêmica ou polineuropatia periférica), realiza-se a investigação da proteína M, particularmente através da imunofixação sérica e urinária com possibilidade de identificação em 90% dos pacientes com AL.⁶³ A associação desse exame com a dosagem sérica de cadeia leve livre aumenta a sensibilidade para 99% dos pacientes com AL (Figura 57.3). O passo seguinte é identificar o depósito amiloide no tecido através de biópsia.⁶² Dependendo do órgão envolvido (rim, coração ou fígado), a biópsia apresenta maior complexidade e risco de complicação, como, por exemplo, hemorragia no local do procedimento. Outras técnicas utilizadas para o diagnóstico são biópsia retal, da gengiva ou da glândula salivar. Porém a biópsia de medula óssea e a punção aspirativa por agulha fina da gordura subcutânea abdominal são técnicas menos invasivas e com menor complexidade, e, em associação, identificam o depósito amiloide em aproximadamente 85% dos casos (Figura 57.3).⁶⁰ Existe um predomínio de cadeia leve lambda (70%) na AL, ao contrário do MM.⁵⁹ A biópsia de medula óssea com imuno-histoquímica anticadeia leve também pode ajudar na identificação da clonalidade dos plasmócitos. A porcentagem de plasmócitos



Figura 57.3 Fluxograma para investigação de amiloidose (modificado de Gertz et al., 2011).

na medula óssea é inferior a 10% na maioria dos casos.⁶² Os estudos mais sofisticados utilizando anticorpos marcados específicos para cadeia leve e estudos genéticos raramente são necessários.

Caso não exista a evidência de uma discrasia de células plasmáticas, as outras formas de amiloidose devem ser investigadas. Testes especiais de DNA que identifiquem a proteína mutante ATTR e colorações imuno-histoquímicas específicas para identificar o depósito amiloide na forma AA podem ser necessários. A extensão do depósito amiloide também pode ter relevância para o diagnóstico e ser fundamental para avaliar a resposta ao tratamento. O Tecnécio-^{99m}Tc liga-se avidamente à substância amiloide, sendo particularmente útil na identificação de doença cardíaca. A cintilografia quantitativa utilizando o Iodo¹²³ marcado com o componente P amiloide é uma técnica bastante efetiva para avaliar o acometimento orgânico nas formas AL, ATTR e AA.⁶²

► Prognóstico

A sobrevida mediana da AL é de 12 a 18 meses com quimioterapia convencional, existindo uma correlação direta entre *performance status*, acometimento orgânico e tempo de sobrevida. Os pacientes com cardiopatia sintomática raramente sobrevivem mais de um ano após o diagnóstico, sendo indicado o uso de marcadores cardíacos séricos (troponina T e Pró-BNP) para se estabelecer prognóstico nos pacientes recém-diagnosticados. A simples determinação desses dois marcadores discrimina três grupos muito distintos de pacientes (Tabela 57.7). As principais causas de óbito na AL são insuficiência cardíaca, hemorragia gastrointestinal e infecção.⁶³

► Tratamento

A maioria dos esquemas de tratamento da AL baseia-se na experiência do MM, incluindo quimioterapia con-

Tabela 57.7

► Sistema de estadiamento na AL. (Dispenzieri *et al.*, 2004).

Estádio	Valores	Sobrevida mediana
I-t	cTnT* < 0,035 µ/L NT-proBNP* < 332 ng/L	26,4 meses
II-t	Pelo menos 1 valor abaixo	10,5 meses
III-t	cTnT* ≥ 0,035 µ/L NT-proBNP* ≥ 332 ng/L	3,5 meses

*cTnT: Troponina T; NT-proBNP: peptídeo natriurético.

vencional e quimioterapia de altas doses seguida de TCTH. Em relação à quimioterapia convencional, o Melfalano oral tem sido utilizado para controle da doença há vários anos e, recentemente, foi associado à Dexametasona com uma resposta orgânica em 48% dos pacientes não elegíveis ao TCTH. Drogas imunomoduladoras, como a Talidomida e a Lenalidomida, e os inibidores do proteassoma, como o Bortezomibe, também têm sido utilizadas no tratamento da AL refratária ou em recidiva.⁶⁴

A quimioterapia de altas doses seguida de TCTH é indicada para pacientes jovens, geralmente com um único acometimento orgânico não cardíaco ao diagnóstico. Entretanto, a estratificação do risco para a realização do procedimento é importante devido à maior mortalidade, principalmente nos pacientes com comprometimento cardíaco. A estratificação de risco mais utilizada tem sido a da Mayo Clinic, que utiliza parâmetros clínicos e laboratoriais (Tabela 57.8). Apenas pacientes sem nenhum desses fatores teriam a indicação de TCTH.⁶⁴

DOENÇAS DA CADEIA PESADA

Esta é uma rara condição linfoproliferativa B, que leva a uma secreção anormal de imunoglobulinas, estão ausentes as cadeias leves. Os três tipos descritos referem-se à secreção de cadeias gama (γ), alfa (α) e mu (μ).

► Doença da cadeia pesada γ

Também conhecida como doença de Franklin, foi a primeira a ser descrita dentre os três subtipos de doença da cadeia pesada. A média de idade dos pacientes ao diagnóstico é de 60 anos, sendo que apenas 10% dos casos são diagnosticados com menos de 20 anos. O quadro clínico pode ser bastante variável, desde pacientes totalmente assintomáticos, até outros com um quadro semelhante a um linfoma agressivo. Manifestações clínicas, como astenia, fadiga e febre, são comuns. Anemia, hepatoesplenomegalia e linfadenomegalia são identificadas em 60% dos pacientes. Cerca de 25% dos casos podem ter uma doença autoimune, como artrite reumatoide, anemia hemolítica

Tabela 57.8

► Critérios para elegibilidade a TCTH em AL.*

Idade < ou igual a 70 anos
Troponina t < 0,06 ng/dL
NT pro-BNP < 5000 ng/L
Clearance de creatinina > ou igual a 30 mL/min
Performance status (ECOG) < ou igual a 2
Status funcional cardíaco (New York Heart Association) classe I ou II
Máximo de dois comprometimentos orgânicos (fígado, rim, coração ou neurológico autonômico)
Ausência de derrame pleural importante
Ausência de necessidade de suporte de oxigênio

* São considerados potencialmente elegíveis para TCTH apenas os pacientes que atendam a todos os critérios.

tica autoimune, síndrome de Sjögren, lúpus eritematoso sistêmico, vasculites imunes, púrpura trombocitopênica idiopática e miastenia grave, associada à doença da cadeia pesada. Geralmente o diagnóstico de uma dessas condições precede em até vários anos o diagnóstico da doença de cadeia pesada gama.

O diagnóstico laboratorial é feito pela identificação da cadeia pesada. Na eletroforese de proteínas séricas, o achado é de uma banda larga, aparentemente policlonal, que corre na região de β. A imunofixação é um exame imprescindível para detectar a natureza monoclonal da condição. A biópsia de medula óssea e dos linfonodos acometidos apresenta um grau variável de infiltração linfoplasmocitóide. Lesões osteolíticas são bastante raras.⁶⁵

A sobrevida mediana é de 12 meses. No entanto, existe um subgrupo de pacientes com doença indolente, com uma sobrevida que pode chegar a muitos anos. O tratamento dos pacientes sintomáticos e/ou com a forma agressiva da doença deve ser feito com poliquimioterapia do tipo CHOP (Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina e Prednisona). A grande maioria dos pacientes, no entanto, irá recair e haverá progressão da doença.⁶⁶

► Doença da cadeia pesada α

Também conhecida como doença de Seligmann, é a mais frequente entre as da cadeia pesada. Pode ocorrer sob duas formas: entérica e respiratória. Eventualmente a terapia antibiótica pode ser eficaz no tratamento da forma entérica. A maioria dos pacientes é originária de regiões do Mediterrâneo e são diagnosticados na segunda e na terceira década de vida. A forma entérica da doença é a mais comum, resultando em um grave quadro disabsorti-

vo, com perda de peso e diarreia. Um infiltrado plasmocitário é observado na mucosa do jejuno e nos linfonodos mesentéricos e para-aórticos. A medula óssea raramente é infiltrada. Em geral essa é uma condição progressiva e fatal. O tratamento de escolha das formas avançadas é a poliquimioterapia do tipo CHOP. Reposição hidroeletrólítica é de fundamental importância na terapia das formas entéricas.⁶⁷

► Doença da cadeia pesada μ

É a mais rara de todas as da cadeia pesada. Hepatoesplenomegalia é um achado frequente. A medula óssea mostra um infiltrado linfoplasmocitário. Lesões líticas podem ocorrer em cerca de 20% dos pacientes. O curso clínico é bastante variável, desde uma doença indolente até uma forma muito agressiva, com sobrevivência de alguns meses. O tratamento deve ser feito com poliquimioterapia.⁶⁸

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Palumbo A, Anderson K. Multiple Myeloma: Medical Progress. *N Engl J Med.* 2011;364(11):1046-60.
2. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2004;351:1860-73.
3. Altekruse SF, Kosary C, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007, National Cancer Institute, Bethesda, MD. http://www.seercancer.gov/scr/1975_2007. Accessed May 21, 2011.
4. Durie BGM. The epidemiology of multiple myeloma. *Semin Hematol.* 2001;38:1-5.
5. Hungria V, Maiolino A, Martinez G, et al. Multiple myeloma profile in Latin America: a web-based clinical and epidemiological observational study (preliminary results). *EHA (abstract 406)*, 2011.
6. Hungria V, Maiolino A, Martinez G, et al. Confirmation of the utility of the International Staging System and identification of a unique pattern of disease in Brazilian patients with multiple myeloma. *Haematol.* 2008;93(5):791-2.
7. Kyle RA, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathies of undetermined significance: a review. *Immunol Rev.* 2003;194:112-39.
8. Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J, et al. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia.* 2009;12:2210-21.
9. Hideshima T, Mitsiades C, Tonon G, Richardson PG, Anderson KC. Understanding multiple myeloma pathogenesis in the bone marrow to identify new therapeutic targets. *Nat Rev Cancer.* 2007;7:585-98.
10. Kawano M, Hirano T, Matsuda T, et al. Autocrine generation and requirement of BSF-2/IL-6 for human multiple myelomas. *Nature.* 1988;332:83-5.
11. Anderson KC. Advances in disease biology: therapeutic implications. *Semin Hematol.* 2001;38:6-10.
12. Sanders PW. Pathogenesis and treatment of myeloma kidney. *J Lab Clin Med.* 1994;124:484-8.
13. Nucci M, Anaissie E. Infections in patients with multiple myeloma. *Semin Hematol.* 2009;46(3):277-88.
14. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol.* 2003;121:749-57.
15. Kyle RA. Sequence of testing for monoclonal gammopathies. *Arch Pathol Lab Med.* 1999;123:114-8.
16. Bradwell AR, Carr-Smith HD, Mead GP, et al. Highly sensitive, automated immunoassay for immunoglobulin free light chains in serum and urine. *Clin Chem.* 2001;47:673-80.
17. Paiva B, Vidriales MB, Montalbán MÁ, et al. Multiparameter flow cytometry evaluation of plasma cell DNA content and proliferation in 595 transplant-eligible patients with myeloma included in the Spanish GEM2000 and GEM2005 <65y trials. *Am J Pathol.* 2012;181:1870-8.
18. Woolfenden JM, Pitt MJ, Durie BGM, Moon TE. Comparison of bone scintigraphy and radiography in multiple myeloma. *Radiology.* 1980;134:723-8.
19. Moupoulos LA, Dimopoulos MA, Alexanian R, et al. Multiple Myeloma: MR patterns of response to treatment. *Radiology.* 1994;193:441-6.
20. Schreiman JS, McLeod RA, Kyele RA, et al. Multiple myeloma: evaluation by CT. *Radiology.* 1995;154:483-6.
21. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood.* 2008;111(5):2516-20.
22. Durie BGM, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. *Cancer.* 1975;36:842-54.
23. Greipp PR, San Miguel J, Durie BGM, et al. International Staging System for multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2005;20:3412-20.

24. Corre J, Avet-Loiseau H. The impact of genomics on the management of myeloma. *J Natl Compr Canc Netw*. 2011;10:1200-6.
25. Stewart AK, Richardson PG, San-Miguel JF. How I treat multiple myeloma in younger patients. *Blood*. 2009;114:5436-43.
26. Cavo M, Rajkumar SV, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group consensus approach to the treatment of multiple myeloma patients who are candidates for autologous stem cell transplantation. *Blood*. 2011;117:6063-73.
27. Cavo M, Pantani L, Petrucci MT et al. Bortezomib-thalidomide-dexamethasone is superior to thalidomide-dexamethasone as consolidation therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2012;120:9-19.
28. Ludwig H, Durie BG, McCarthy P, et al. International Myeloma Working Group. IMWG consensus on maintenance therapy in multiple myeloma. *Blood*. 2012;119:3003-15.
29. Maiolino A, Hungria VT, Garnica M, et al. Thalidomide plus dexamethasone as a maintenance therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation improves progression-free survival in multiple myeloma. *Am J Hematol*. 2012;87:948-52.
30. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2012;366:1782-91.
31. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2012;366:1770-81.
32. Bjorkstrand BB, Ljungman P, Svensson H, et al. Allogeneic bone marrow transplantation versus autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: a retrospective case-matched study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*. 1996;88:4711-8.
33. Palumbo A, Waage A, Hulin C, et al. Safety of thalidomide in newly diagnosed elderly myeloma patients: a meta-analysis of data from individual patients in six randomized trials. *Haematologica*. 2013;98:87-94.
34. San Miguel J, Schlag R, Khuageva N, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2008;359:906-17.
35. Palumbo A, Bringhen S, Ludwig H, et al. Personalized therapy in multiple myeloma according to patient age and vulnerability: a report of the European Myeloma Network (EMN). *Blood*. 2011;118:4159-29.
36. Van de Donk NW, Lokhorst HM, Dimopoulos M, et al. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma in the era of novel agents. *Cancer Treat Rev*. 2011;37:266-83.
37. Michaelis LC, Saad A, Zhong X, et al. Salvage Second Hematopoietic Cell Transplantation in Myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013;19:760-6.
38. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, et al. First-line treatment with zoledronic acid as compared with clodronic acid in multiple myeloma (MRC Myeloma IX): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376:1989-99.
39. Snowden JA, Ahmedzai SH, Ashcroft J, et al; Haemato-oncology Task Force of British Committee for Standards in Haematology and UK Myeloma Forum. Guidelines for supportive care in multiple myeloma 2011. *Br J Haematol*. 2011;154:76-103.
40. Warsame R, Gertz MA, Lacy MQ, et al. Trends and outcomes of modern staging of solitary plasmacytoma of bone. *Am J Hematol*. 2012;87:647-51.
41. Soutar R, Lucraft H, Jackson G, et al. Guidelines Working Group of the UK Myeloma Forum; British Committee for Standards in Haematology; British Society for Haematology. Guidelines on the diagnosis and management of solitary plasmacytoma of bone and solitary extramedullary plasmacytoma. *Br J Haematol*. 2004;124:717-26.
42. Fernández de Larrea C, Kyle RA, Durie BG, et al. Plasma cell leukemia: consensus statement on diagnostic requirements, response criteria and treatment recommendations by the International Myeloma Working Group. *Leukemia*. 2013;27:780-91.
43. Bardwick PA, Zvaifler NJ, Gill GN, et al. Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein, and skin changes: the POEMS syndrome. Report on two cases and a review of the literature. *Medicine*. 1980;59:311-22.
44. Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, et al. POEMS syndrome: definitions and long-term outcome. *Blood*. 2003;101(7):2496-506.
45. Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2011;86:592-601.
46. Kyle RA, Finkelstein S, Elveback LR, Kurland LT. Incidence of monoclonal proteins in a Minnesota community with a cluster of multiple myeloma. *Blood*. 1972;40:719-24.
47. Axelsson U, Bachmann R, Hallen J. Frequency of pathological proteins (M-components) in 6,995 sera from a adult population. *Acta Med Scand*. 1966;179:235-47.

48. Saleun JP, Vicariot M, Deroff P, Morin JF. Monoclonal gammopathies in the adult population of Finistere, France. *J Clin Pathol.* 1982;35:63-8.
49. Cohen HJ, Crawford J, Rao MK, et al. Racial differences in the prevalence of monoclonal gammopathy in a community-based sample of the elderly. *Am J Med.* 1998;104:439-44.
50. Bowden M, Crawford J, Cohen HJ, Noyama O. A comparative study of monoclonal gammopathies and immunoglobulin levels in Japanese and United States elderly. *J Am Geriatr Soc.* 1993;41:11-4.
51. Kyle RA. "Benign" monoclonal gammopathy. A misnomer? *JAMA.* 1984;251:1849-54.
52. Bladé J, Lopez-Guillermo A, Rozman C, et al. Malignant transformation and life expectancy in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Br J Haematol.* 1992;81:391-4.
53. Carter A, Tatarsky I. The physiopathological significance of benign monoclonal gammopathy: a study of 64 cases. *Br J Haematol.* 1980;46:565-74.
54. Kyle RA, Beard CM, Ó Fallon WM, et al. Incidence of multiple myeloma in Olmsted County, Minnesota: 1978 through 1990, with a review of the trend since 1945. *J Clin Oncol.* 1994;12:1577-83.
55. Zandekci M, Lai JL, Geneive F, et al. Several cytogenetic subclones may be identified within plasma cells from patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance, both at diagnosis and during the indolent course of this condition. *Blood.* 1997;90:3682-90.
56. Avet-Loiseau H, Facon T, Grosbois B, et al. Oncogenesis of multiple myeloma: 14q32 and 13q chromosomal abnormalities are not randomly distributed, but correlate with natural history, immunological features, and clinical presentation. *Blood.* 2002;99:2185-91.
57. Fonseca R, Bailey RJ, Ahmann GJ, et al. Genomic abnormalities in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood.* 2002;100:1417-24.
58. Davies FE, Dring AM, Li C, et al. Insights into the multistep transformation of MGUS to myeloma using microarray expression analysis. *Blood.* 2003;102:4504-11.
59. Hardin J, Waddell M, Cheng J, et al. Toward the development of diagnostic models capable of distinguishing multiple myeloma (MM), monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS), and normal plasma cells using global gene expression profiles. *Blood.* 2002;100:102a(abstract).
60. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak MF, et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med.* 2002;346:564-9.
61. McKenna RW, Kyle RA, Kuehl WM, Grogan TM, Harris NL, Coupland RW. Plasma cell neoplasms. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H et al. WHO classification of tumours of hematopoietic and lymphoid tissues. 4th edition. Lyon: International agency for research on cancer (IARC), 2008. p.200-13.
62. Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2011;86:181-6.
63. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol.* 2012;30:989-95.
64. Gatt ME, Palladini G. Light chain amyloidosis 2012: a new era. *Br J Haematol.* 2013;160:582-98.
65. Wahner-Roedler DL, Witzig TE, Loehrer LL, et al. Gamma-heavy chain disease: review of 23 cases. *Medicine.* 2003;82:236-50.
66. Witzig TE, Wahner-Roedler DL. Heavy chain disease. *Curr Treat Options.* 2002;3:247-54.
67. Fine KD, Stone MJ. Alpha-heavy chain disease, Mediterranean lymphoma and immunoproliferative small intestine disease: a review of clinicopathological features, pathogenesis, and differential diagnosis. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:1139-52.
68. Ferman J, Brouet JC. Heavy-chain diseases *Hematol Oncol Clin North Am.* 1999;13:1281-94.