

## MIELOMA MÚLTIPLO COM PICO MONOCLONAL NA FRAÇÃO BETA

### *MULTIPLE MYELOMA WITH A MONOCLONAL PEAK AT BETA-GLOBULIN FRACTION: CASE REPORT*

Rodrigo Montandon Esteves PIRES<sup>1</sup>  
Ana Paula Fernandes de ALMEIDA<sup>2</sup>  
Andréa MARIOTTO<sup>2</sup>  
Luís Paulo BELTRAME<sup>3</sup>  
Claúdia Valéria PEREIRA<sup>4</sup>  
Rubens BONFIGLIOLI<sup>5</sup>  
José Roberto PROVENZA<sup>5</sup>

#### RESUMO

*É relatado o caso de um paciente idoso, com quadro agudo de dorsalgia e desabamento da sétima vértebra torácica, cuja eletroforese de proteínas séricas demonstrava um pico monoclonal na fração beta-globulinas, achado pouco freqüente, encontrado em apenas 10% dos casos de mieloma múltiplo. O paciente foi submetido a uma punção aspirativa de medula óssea via esternal. No mielograma observou-se 70% de plasmócitos isolados e agregados, alguns displásicos e binucleados, compatível com mieloma múltiplo. Iniciou-se quimioterapia em janeiro de 2000, com Alkeran e Prednisona, tendo o paciente rapidamente apresentado melhora clínico-laboratorial.*  
**Unitermos:** mieloma múltiplo, eletroforese das proteínas sanguíneas, beta-globulinas.

#### ABSTRACT

*The present work relates a case of a 82-year-old patient, with sudden back pain and crumbling of 7th thoracic vertebra, whose serum protein electrophoresis showed a monoclonal peak at the beta-globulin fraction, an unusual find that occurs only in 10% of Multiple Myeloma cases. The patient underwent a sternal bone marrow aspiration puncture. The myelogram showed 70% of isolated and aggregated plasmocytes, some of them dysplastic and binucleated, compatible with Multiple Myeloma. Treatment with chemotherapy, using Alkeran and Prednisone, started in January 2000, and the patient soon presented clinical-laboratorial recovery.*  
**Keywords:** multiple myeloma, blood protein electrophoresis, beta-globulins.

#### INTRODUÇÃO

O Mieloma Múltiplo (MM) é caracterizado pela proliferação maligna de plasmócitos na medula óssea,

gerando múltiplos tumores ósseos e plasmocitose generalizada. Apresenta como manifestações clínicas dor óssea em especial na coluna, costelas e pelve, podendo evoluir com fraturas patológicas, palidez, e

---

<sup>(1)</sup> Residente, Hospital e Maternidade Celso Pierro, PUC-Campinas. Av. John Boyd Dunlop, s/n., Jd. Ipaussurama, 13059-900, Campinas, SP. Brasil.  
Correspondência para/Correspondence to: R.M.E. PIRES.

<sup>(2)</sup> Acadêmicos do 5º ano do Curso de Medicina, Faculdade de Ciências Médicas, PUC-Campinas.

<sup>(3)</sup> Disciplina de Hematologia, Curso de Medicina, Faculdade de Ciências Médicas, PUC-Campinas.

<sup>(4)</sup> Ambulatório de Reumatologia, Hospital e Maternidade Celso Pierro, PUC-Campinas.

<sup>(5)</sup> Disciplina de Reumatologia, Curso de Medicina, Faculdade de Ciências Médicas, PUC-Campinas.



calciúria e fosfatúria de 24 horas normais, proteinúria de 24 horas de 3300 mg (VR 28-141), uréia 88mg/dL (VR 10-50), creatinina 2,4 mg/dL (0,6-1,4) proteína de Bence Jones negativa, PSA normal, pesquisa para BAAR no escarro negativa, enzimas hepáticas normais. Na eletroforese de proteínas foi verificado um pico monoclonal na região de Beta-globulinas (Figura 2) e em novo hemograma, hemácias em *rouleaux*.

O paciente foi submetido a uma punção aspirativa de medula óssea via esternal. No mielograma observou-se 70% de plasmócitos isolados e agregados, alguns displásicos e binucleados, compatível com mieloma múltiplo (Figura 3).

Iniciou-se quimioterapia em janeiro de 2000, com Alkeran e Prednisona, tendo o paciente rapidamente apresentado melhora clínico-laboratorial.



Figura 3. Plasmócito displásico.

## DISCUSSÃO

O Mieloma Múltiplo do tipo beta é uma neoplasia imunoproliferativa maligna, invariavelmente fatal, em

que plasmócitos neoplásicos proliferam, principalmente na medula óssea. Mais de 80% dos pacientes com mieloma múltiplo apresentam quantidades aumentadas de uma imunoglobulina monoclonal no soro. Como esta doença resulta da proliferação neoplásica de um único clone de plasmócitos, a proteína monoclonal de cada paciente representa, presu-mivelmente, um anticorpo diferente entre os milhões de anticorpos específicos que a população de plasmócitos do tecido linfóide periférico normal está programada para produzir<sup>2,5,11</sup>. Em virtude da concentração de proteínas monoclonais há aumento do volume plasmático, resultando em hemodiluição, reduzindo a concentração de hemoglobina, sendo esta inferior a 12 g/dL em dois terços dos pacientes; havendo pouca ou nenhuma redução do volume de eritrócitos. A anemia é, usualmente, normocítica e normocrômica, e pode ser de leve a moderadamente severa. Os linfócitos B estão aumentados em número, mas a função de síntese de suas imunoglobulinas estão deficientes, especialmente durante o período de atividade da doença. Um pequeno número de plasmócitos pode ser encontrado na circulação, a imunidade celular específica encontra-se preservada, a neutropenia, hipogamaglobulinemia e deficiência da resposta imune humoral causam suscetibilidade a infecções de repetição por pneumococo ou agentes como o herpes zoster<sup>2,6,14</sup>.

As lesões osteolíticas aos Raios X e a desmineralização óssea em pacientes com MM são provenientes da estimulação de osteoclástos ativados por fatores liberados pelas células neoplásicas. Dentre as citocinas de lesões que ocasionam reabsorção óssea, podem ser citadas, a interleucina 1 (IL-1), a linfocitotoxina e o fator de necrose tumoral (TNF). Essas, freqüentemente, com dor súbita e intensa em região dorsal, geralmente associada a traumas, por colapso das vértebras secundários a osteoporose difusa e lesões líticas. Em alguns pacientes, fraturas espontâneas de costelas, clavícula ou corpos de ossos longos induzem a busca por auxílio médico. A osteólise e a restrição de atividade física produzem mobilização de cálcio do esqueleto levando a hipercalcemia. Isso leva ao ciclo vicioso da hipercalcúria, consistindo em diurese osmótica, reabsorção tubular deficiente, desidratação, redução da taxa de filtração renal, azotemia e hipercalcemia<sup>5,10</sup>.

O esfregaço da medula óssea mostra número aumentado de plasmócitos (10 a 95%), muitos displásicos com nucléolos grandes e bizarros, de tamanhos variados, formas multinucleadas e citoplasma basófilo<sup>11</sup>.

Toda imunoglobulina é formada por duas cadeias polipeptídicas menores, chamadas de cadeias leves (da mesma classe), e de duas cadeias polipeptídicas maiores,

chamadas de cadeias pesadas (da mesma classe). Existem dois tipos de cadeias leves, a Kappa ( $\kappa$ ) e lambda ( $\lambda$ ) que são as proteínas de Bence Jones excretadas na urina. As cadeias pesadas são de 5 tipos, sendo  $\gamma$  (gama-IgG),  $\alpha$  (alfa-IgA),  $\mu$  (mi-IgM),  $\delta$  (delta-IgD),  $\epsilon$  (épsilon-IgE) que não são excretadas na urina<sup>5,8,12</sup>.

A disfunção renal é devida a citotoxicidade direta de algumas cadeias leves, e a liberação de enzimas lisossomais, ocorridas durante a reabsorção e catabolismo das mesmas nos túbulos renais, levando a diminuição da capacidade renal de acidificar e concentrar a urina, predispondo a infecções secundárias e acidose metabólica hipoclorêmica. O ânion *gap* decresce de 12 mEq/l (em pacientes controle) para 9 mEq/l em pacientes com MM e há uma redução inversa entre o ânion *gap* e a proteína M. Pacientes que excretam cadeia leve  $\lambda$  apresentam maior risco de desenvolver uma falência renal que os excretadores de cadeia  $\kappa$ <sup>2,12</sup>.

Pacientes com doenças de cadeia leve, ou seja, tumores de plasmócitos, produzindo apenas cadeias leves  $\kappa$  ou  $\lambda$ , têm hipogamaglobulinemia. A concentração de proteínas de cadeias leves (Bence Jones) excretada na urina depende da taxa de síntese não balanceada, resultando em excesso de cadeias leves, volume plasmáticos, taxa de degradação, catabolismo renal e volume urinário. A proteinúria de Bence Jones encontra-se positivo em 45% a 75% dos pacientes com MM, depositando-se na membrana tubular basal, vasos sangüíneos ou interstício, de forma amiloidótica (associada com a cadeia leve  $\lambda$ ) e não amiloidótica (associada com a cadeia  $\kappa$ ). Apenas 1% dos pacientes não apresenta proteinúria monoclonal. Muitos casos negativos são por baixa sensibilidade do método utilizado para a pesquisa e atualmente um bom método é a eletroforese da urina<sup>1,8,12</sup>.

A razão pela qual a síntese de imunoglobulinas por outros plasmócitos que não são os do clone malignos encontra-se reduzida ainda não está esclarecida, mas a consequência é uma deficiência funcional de anticorpos humorais. Isso aliado a neutropenia e imobilização favorecem as infecções<sup>4,11</sup>.

Em cada decilitro de plasma normal existem 6,5-8,5 g de uma mistura complexa de proteínas sintetizadas por células hepáticas (albumina, fibrinogênio e globulinas) por linfócitos e plasmócitos (imunoglobulinas). As doenças freqüentemente alteram as proteínas séricas. Os testes clínicos comuns que refletem estas alterações incluem a velocidade de hemossedimentação (elevada na presença de proteínas como o fibrinogênio e Ig); determinação dos níveis de

albumina, globulinas e crioglobulinas; imunoeletroforese com imunofixação, e eletroforese das proteínas séricas<sup>6,7</sup>.

As crioglobulinas podem estar presentes no MM e serem IgG puro ou IgG associado a IgM<sup>11</sup>.

A eletroforese de proteínas séricas é útil na distinção entre a assim chamada hipergamaglobulinemia de base alargada ou policlonal de base estreita ou monoclonal. As proteínas séricas se separam em um campo elétrico porque seus pontos isoelétricos são diferentes, sendo a albumina a que chega mais longe em direção ao polo positivo, e a gamaglobulina é a que menos se move no sentido horizontal na fita de acetato de celulose. As outras globulinas são intermediárias<sup>3,6,7</sup>.

Dentre as causas de hipergamaglobulinemia policlonal encontramos infecções crônicas, doença crônica do parênquima hepático, e doenças auto-imunes (como lupus eritematoso sistêmico, artrite reumatóide e tireoidite crônica). Como causas de hipergamaglobulinemia monoclonal temos o mieloma múltiplo, o linfoma linfocítico plasmocitóide, macroglobulinemia de Waldenström, amiloidose primária e gamopatia monoclonal indeterminada<sup>5,11</sup>.

No mieloma múltiplo as imunoglobulinas monoclonais anormais produzidas são geralmente IgG, às vezes IgA e raramente IgM, IgD e IgE. Em alguns casos é produzido somente parte destas imunoglobulinas (cadeias leves). Na eletroforese destas imunoglobulinas observa-se que elas se concentram na região gama (mieloma do tipo Gama), mas em cerca de 10% dos casos, estas proteínas anormais produzidas por um clone monoclonal de plasmócitos sofrem uma alteração na sua polarização em relação a carga elétrica negativa e ficam na região beta (mieloma do tipo beta). Em casos raros há aumento das globulinas alfa-2<sup>1,9,13</sup>.

A IgG é metabolizada mais vagarosamente, fazendo com que esta tenha altas concentrações no sangue com picos altos e estreitos na região de gama. A IgA tende a formar polímeros de vários tamanhos, isso faz com que também tenha um pico aumentado. Uma característica da IgA é que usualmente aparece na região de  $\beta$ -globulina. Sua concentração no sangue é inferior a da IgG. As proteínas IgM são grandes e provocam picos estreitos na região gama, freqüentemente observado na macroglobulinemia de Waldenström. A IgD tem baixa concentração no sangue e não provoca picos na eletroforese de proteínas, podendo produzir apenas uma leve deflexão, com metabolização rápida. As IgE são proteínas pequenas com metabolismo também rápido<sup>1,5</sup>.

O paciente deste caso apresentava várias alterações clínicas e laboratoriais descritas

anteriormente, e como o seu pico monoclonal na eletroforese de proteínas aconteceu em beta, isso sugeriu um mieloma por IgA.

No caso apresentado procurou-se fazer uma revisão sobre o mieloma múltiplo, dada a sua ampla variedade de manifestações clínicas, principalmente osteo-metabólicas. Também procurou-se mostrar a importância da eletroforese de proteínas séricas para o diagnóstico.

#### AGRADECIMENTOS

Ao Grupo de Estudo de Correlações Anatômico-Clinicas (GECAC) pela colaboração com a foto do plasmócito displásico.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BART, R. *et al.* Histologic, biochemical and clinical parameters for monitoring multiple myeloma. *Cancer*, Philadelphia, v.15, n.10, p.2241-2250, 1991.
2. BERGSAGEL, D.E. Plasma cell myeloma. *In: WILLIAMS, R.C. (Ed.). Hematology*. 4.ed. New York : McGraw Hill, 1990. Capítulo 122, p.1101-1109, 1114-1134.
3. BIRO, L. *et al.* Cytokine regulation of the acute phase protein levels in multiple myeloma. *Eur J Clin Invest*, Oxford, v. 28, n.8, p.679-686, 1998.
4. HAFERLACH, T., LOFFER, H. Prognostic factors in multiple myeloma: practicability for clinical practice and future perspectives. *Leukemia*, Basinastoke, v.11, p.5-9, 1997. Supplement.
5. LICHTMAN, M.A. Essential and secondary monoclonal gamapaties. *In: WILLIAMS, R.C. (Ed). Hematology*. 4.ed. New York: McGraw Hill, 1990. Capítulo 121, p.1109-1114.
6. LIMA, A.D. Eletroforese e Imunoeletroforese. *In: LIMA, A.D. (Ed.). Métodos de laboratório aplicados à clínica*. 7.ed. Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 1992. Capítulo 3, p.18.1-18.8.
7. MALACRIDA, V. *et al.* Laboratory investigation of monoclonal gammopathy during 10 years of screening in a general hospital. *J Clin Pathol*, London, v.40, p.793-795, 1987.
8. MERLINI G. *et al.* Acute phase proteins and prognosis in multiple myeloma. *Br J Haematol*, Oxford, v.83, n.4, p.595-601, 1993.
9. NAPARSTEK, Y. *et al.* Coexistent chronic myeloid leukemia and IgA monoclonal gammopathy: report of a case and review of the literature. *Am J Med Sci*, Hagerstown, v.279, p.111-113, 1980.
10. PATRIARCA, F. *et al.* Clinical features and outcome of multiple myeloma arising from the transformation of a monoclonal gamopathy of undetermined significance. *Leuk Lymphoma*, Chur, v.34, p.591-596, 1999.
11. RAPAPORT S. I. (Ed.). *Hematologia*. 2.ed. Rio de Janeiro : Roca, 1990. Capítulo 20, p.276-298.
12. TAKAHASHI M. *et al.* Ultrastructural evidence for colocalization of Kappa light chain and beta 2 -microglobulin - derived amyloids using double labelling immunogold electron microscopy. *Virchows Arch*, Berlin, v.429, n.6, 1996. p.383-388.
13. TICHY, M. *et al.* Ig D Paraproteinemias. *Neoplasma*, Bratislava, v. 40, n.1, p.59-61, 1993.
14. TURESSON, I. *et al.* Prognostic evaluation in multiple myeloma: an analysis of the impact of new prognostic factors. *Br J Haematol*, Oxford, v.106, n.4, p.1005-1012, 1999.

Recebido para publicação em 14 de dezembro de 2000 e aceito em 9 de março de 2001.