

## Mieloma múltiplo: uma análise clínica e epidemiológica

*Éricka Janine Dantas da SILVEIRA<sup>a</sup>, Gustavo Pina GODOY<sup>b</sup>,  
Tarsila Moraes de Carvalho FREITAS<sup>a</sup>, Lélia Maria Guedes QUEIROZ<sup>c</sup>,  
Maria de Lourdes Silva ARRUDA<sup>d</sup>*

<sup>a</sup>Mestranda em Patologia Oral, UFRN 59056-000 Natal - RN

<sup>b</sup>Doutorando em Patologia Oral, UFRN 59056-000 Natal - RN

<sup>c</sup>Departamento de Odontologia, UFRN 59056-000 Natal - RN

<sup>d</sup>Mestre em Patologia Oral, UFRN 59056-000 Natal - RN

Silveira EJD, Godoy GP, Freitas TMC, Queiroz LMG, Arruda MLS. Multiple myeloma: a clinic and epidemiologic analysis. Rev Odontol UNESP. 2005; 34(2): 61-5.

**Resumo:** O mieloma múltiplo é uma neoplasia maligna de plasmócitos com envolvimento de múltiplos sítios esqueléticos. Acomete mais pacientes do gênero masculino entre a sexta e sétima década de vida. O comprometimento de cabeça e pescoço é comum, sendo o envolvimento dos ossos maxilares raro. Este trabalho objetivou realizar uma avaliação retrospectiva de 30 pacientes diagnosticados e tratados no Hospital Dr. Luiz Antônio, em Natal/RN, enfatizando as variáveis sexo, idade, localização anatômica, meios diagnósticos, tratamento e evolução. Observou-se prevalência das lesões nos pacientes do gênero masculino e pico de incidência na quinta e sexta década de vida, em 21 pacientes de raça não branca e 9 da raça branca. Entre eles houve comprometimento de vários sítios anatômicos, como as regiões torácica, cervical, lombo sacral, cranial e mandíbula. Foram utilizados vários meios de diagnóstico, como mielograma, biópsia, punção medular, radiografias, TC e eletroforese de proteínas. A sintomatologia dolorosa na região foi relatada pela maioria dos pacientes. Radiograficamente eram observadas lesões osteolíticas, fraturas ou achatamento dos ossos comprometidos. Do total de 30 pacientes, 6 foram a óbito, 10 encontravam-se em tratamento específico em variados estágios e 14 estavam em acompanhamento. Com a realização deste trabalho, pôde-se verificar que muitos dos dados por ele obtidos corroboram com os da literatura, ressaltando-se também a importância do conhecimento das características dessas lesões na região crânio-facial objetivando buscar o melhor tratamento e a diminuição das seqüelas relacionadas ao seu diagnóstico tardio.

**Palavras-chave:** *Mieloma múltiplo; estudo clínico; epidemiologia.*

**Abstract:** Multiple myeloma is a plasma cell malignancy with involvement of multiple skeletal sites. It is most frequent in persons of male gender, in the sixth and seventh decades of life. Head and neck involvement is common but jawbone involvement is rare. The aim of this study was to realize a retrospective analysis of 30 patients diagnosed and treated in the Dr. Luiz Antonio Hospital in Natal/RN, emphasizing sex, age, anatomic localization, diagnostic methods, treatment and evolution. Most of the 30 patients studied were men, with an incidence peak in 5<sup>th</sup> and 6<sup>th</sup> decades, 21 patients were of non white race and 9 were of white race. In all studied patients there was involvement of several anatomic sites such as thorax, neck, lomb-sacro column, cranium and mandible. Several diagnostic method were utilized, like myelogram, biopsy, bone marrow aspiration, radiographic examination and serum proteins eletrophoresis. The bone pain in affected region was reported by the majority of patients. The radiographic features were osteolytic lesions, fracture or bone flatness. Of the 30 patients, 6 died, 10 were in specific treatment in several stages and 14 were follow up. Our results are in accordance with those reported in the literature, emphasizing the necessity of an adequate treatment to improve the patient's quality of life.

**Keywords:** *Multiple myeloma; epidemiology; clinical study.*

## Introdução

O mieloma múltiplo, também conhecido por Doença de Kahler, é uma neoplasia maligna da linhagem linfoplasmocitária, caracterizada pela proliferação monoclonal de plasmócitos<sup>1,2,3</sup>. De acordo com Parker et al.<sup>4</sup>, o polimorfismo no gene NF- $\kappa$ B pode exercer papel importante no crescimento das células neoplásicas, bem como na resistência ao tratamento quimioterápico.

Segundo relatos de Milner et al.<sup>5</sup> e de Gahrton, Björkstam<sup>6</sup>, esta condição corresponde a 1% de todas as neoplasias malignas e a 15% das neoplasias hematológicas. É frequentemente encontrada em indivíduos na sexta e na sétima décadas de vida, exibindo leve predileção pelo gênero masculino<sup>1,7</sup>.

As manifestações clínicas do mieloma múltiplo ocorrem como resultado da expansão de plasmócitos na medula óssea e de outros fatores produzidos por eles, como imunoglobulinas, proteína Bence-Jones e fatores ativadores de osteoclastos. Essa doença apresenta-se comumente disseminada, envolvendo múltiplos sítios do esqueleto, e afeta preferencialmente o crânio, as costelas, o esterno e os ossos longos. Quando compromete os ossos maxilares, o que ocorre em 10% a 30% dos casos, afeta especialmente a mandíbula nas regiões de molares, ramo e ângulo, pelo fato dessas áreas exibirem uma intensa atividade hematopoética<sup>8</sup>.

Os sinais e sintomas mais encontrados são dor nos ossos, fraqueza, anemia, trombocitopenia, aumento da viscosidade sanguínea e susceptibilidade a infecções recorrentes, observando-se também, em alguns casos, falência renal<sup>1,3,9</sup>.

O aspecto radiográfico do mieloma múltiplo é variável. Podem ser observadas típicas áreas radiotransparentes múltiplas em “saca-bocado” (Figura 1)<sup>10</sup>, sem reação de esclerose e reabsorção de múltiplos ossos (Figura 2)<sup>10</sup>; entretanto, osteoporose generalizada pode ser identificada em alguns casos<sup>7,8</sup>.

Diante da escassez de estudos sobre a referida entidade, a proposição do presente trabalho foi realizar uma avaliação epidemiológica dos casos diagnosticados como mieloma múltiplo no Hospital Dr. Luiz Antonio, Natal/RN, discutindo suas características clínicas, os meios de diagnóstico e a terapêutica instituída.

## Material e método

No presente estudo foram selecionados os prontuários clínicos dos pacientes com diagnóstico de mieloma múltiplo atendidos no Hospital Dr. Luiz Antonio, em Natal/RN, no período compreendido entre janeiro de 1997 e dezembro de 2002. Em seguida, também a partir dos prontuários, foram coletados os dados referentes às características clínicas, radiográficas, bem como aos meios de diagnóstico, terapêutica empregada e prognóstico dos referidos casos, procedendo-se a uma análise estatística descritiva e tabulação dos dados.

## Resultado

No presente estudo foram identificados 30 pacientes portadores de mieloma múltiplo. Destes, 17 eram do gênero masculino (56,6%) e 13 eram do gênero feminino (43,4%), sendo 9 pacientes da raça branca (30%) e 21 de raça não branca (70%). A média de idade dos pacientes foi de 58,2 anos, com pico de incidência na sexta década de vida, correspondendo a 36,67% dos casos, como observado na Figura 3. Vários sítios anatômicos foram acometidos, destacando-se, entre eles, a coluna vertebral nas regiões torácica (33,33%) e lombar (13,33%) e o crânio (16,66%). Dois casos apresentaram lesões em mandíbula, perfazendo 6,66% da amostra (Tabela 1).

Vários foram os recursos utilizados no diagnóstico, destacando-se principalmente o mielograma, a biópsia, as radiografias, a cintilografia óssea e a tomografia computadorizada. Utilizou-se também, em menor frequência, punção medular, eletroforese de proteínas e ressonância magnética.

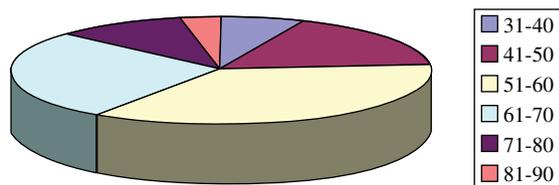
Com relação ao tratamento, observou-se que este é variável, podendo, em muitas situações, haver a associação de algumas modalidades terapêuticas. A radioterapia foi a mais empregada (43,33%), seguida da associação de radioterapia e quimioterapia (30%) e de quimioterapia isolada (23,33%). Em apenas um caso, utilizou-se cirurgia como recurso terapêutico e, em outro, a sua associação com a quimioterapia. Dos 30 pacientes desta amostra, 6 evoluíram para óbito (20%), enquanto os demais encontram-se em tratamento em diferentes estágios, já que o mesmo é contínuo, ou sob controle. Vale ressaltar que o tempo de diagnóstico e óbito dos 20% dos pacientes variou de 3 meses a 2 anos.



**Figura 1.** Radiografia de coluna (frente) mostrando lesões osteolíticas difusas.



**Figura 2.** Comprometimento do crânio em paciente com mieloma múltiplo.



**Figura 3.** Faixa etária dos pacientes acometidos pelo mieloma múltiplo - Natal/RN.

**Tabela 1.** Localizações anatômicas comprometidas pelo mieloma múltiplo no Hospital Dr. Luiz Antônio, Natal/RN

	Número de casos	(%)
Crânio	5	16,67
Região lombar	4	13,33
Região Crânio/lombar	2	6,66
Coluna torácica	10	33,33
Ombro	1	3,33
Região tóraco-lombar	1	3,33
Esterno	1	3,33
Coluna Lombo-sacro	3	10,00
Disseminado	1	3,33
Região Cervical	2	6,66
Mandíbula	2	6,66

## Discussão

As neoplasias de plasmócitos podem se apresentar como mieloma múltiplo ou plasmocitoma solitário<sup>11</sup>.

O mieloma múltiplo representa uma neoplasia maligna originada da expansão monoclonal de plasmócitos na medula óssea, sendo suas características clínicas consequência dessa expansão celular e dos fatores produzidos por essas células, destacando-se, entre eles, imunoglobulina monoclonal, proteína de Bence-Jones e fatores ativadores de osteoclastos<sup>8</sup>. Koike et al.<sup>12</sup> relatam que, nos pacientes portadores de mieloma múltiplo, há uma diminuição também dos linfócitos CD4/CD8 com a progressão e evolução desta doença.

Uma característica única do mieloma múltiplo, que o diferencia de outras malignidades de células B, é uma desregulação na interação osteoblasto/osteoclasto que ocorre durante o curso da doença. A adesão das células do mieloma ao estroma induz a produção de fatores ativadores de osteoclastos, dentre eles TNF, Il-6 e Il-1b, que aumentam a reabsorção óssea<sup>13</sup>.

O mieloma múltiplo apresenta predileção pelo gênero masculino, ocorrendo em quase a totalidade dos casos em pacientes acima dos quarenta anos de idade<sup>5,14,15</sup>. O presente estudo corrobora os achados da literatura, verificando-se uma maior ocorrência da lesão em pacientes do gênero masculino e acima dos quarenta anos de idade, com o pico de incidência entre a sexta e a sétima década de vida. No tocante à raça dos pacientes, Neville et al.<sup>15</sup> apontam os negros como mais susceptíveis para o desenvolvimento da lesão, enquanto Milner et al.<sup>5</sup> relatam não haver predileção por raça. No presente estudo, identificou-se uma nítida ocorrência da lesão em raça não branca, ressaltando-se que foram incluídos nesse grupo aqueles pacientes descritos nos prontuários como negros, mestiços, pardos, amarelos e morenos, pelo fato de não haver uniformidade no preenchimento das fichas clínicas.

Clinicamente o mieloma múltiplo acomete áreas de intensa atividade hematopoética, como coluna lombar, costelas e ossos pélvicos, manifestando-se usualmente como uma destruição esquelética difusa que pode estar associada a anemia, hipercalcemia, disfunção renal, amiloidose sistêmica e maior suscetibilidade a infecções. Adicionalmente, a dor nos ossos é o sintoma mais comum, representando na maioria dos casos o primeiro sinal clínico da doença<sup>8,14,15</sup>. Kanis, McCloskey<sup>16</sup> relatam que a dor nos ossos, a fratura patológica e a hipercalcemia estão relacionadas com a morbidade e a mortalidade dos pacientes com mieloma múltiplo, sendo estas complicações clínicas consequência do aumento da destruição óssea devido a distúrbios na remodelação normal do osso. De acordo com Witt et al.<sup>3</sup>, a coluna vertebral seguida do crânio, da pelve e das costelas são as regiões mais afetadas. Na amostra em questão, a coluna torácica foi o sítio anatômico mais acometido, seguido do crânio, da região lombar e da cervical.

Segundo Epstein et al.<sup>1</sup>, Milner et al.<sup>5</sup> e Neville et al.<sup>15</sup>, o comprometimento dos ossos maxilares é relativamente comum, variando entre 14% e 30% dos casos. De acordo com os referidos autores, a mandíbula é o sítio de maior ocorrência. Entretanto, Witt et al.<sup>3</sup> referem que tal fato é raro, correspondendo a aproximadamente 5% dos casos, o que foi comprovado neste estudo, em que se observou o acometimento da mandíbula em apenas dois casos.

De acordo com Mozaffari et al.<sup>9</sup>, o mieloma múltiplo pode apresentar três diferentes apresentações radiográficas: (1) achados normais, nos quais não se detecta reabsorção óssea; (2) múltiplas radiolucências em “saca-bocados” provenientes da proliferação de plasmócitos na medula óssea; e (3) rarefação óssea generalizada e alterações osteoporóticas resultantes da substituição difusa da medula óssea pelas células malignas. Milner et al.<sup>5</sup> e Regezi, Sciubba<sup>7</sup> demonstram que a variabilidade dessas características depende do grau de evolução da doença. Padrões radiográficos similares podem ser encontrados em condições como osteomielite crônica, osteorradionecrose, malformações arteriovenosas e lesões malignas metastáticas<sup>9</sup>. Na amostra analisada, os aspectos radiográficos exibiram características de lesões osteolíticas disseminadas associadas, em dois casos, à fratura patológica.

O diagnóstico do mieloma múltiplo depende de uma série de critérios que incluem a presença de múltiplas lesões osteolíticas, identificação de uma população de plasmócitos atípicos por meio da biópsia, presença de amiloide e produção anormal de imunoglobulinas<sup>14</sup>. Tal diagnóstico baseia-se em testes laboratoriais que incluem hemograma, mielograma, biópsia medular, imunofenotipagem, eletroforese, dosagem sérica e exame de urina para detecção da proteína de Bence-Jones<sup>5</sup>.

Quando o diagnóstico de mieloma múltiplo é confirmado, imagens de vários ossos do corpo são necessárias para avaliar a severidade da doença e o grau de envolvimento dos mesmos. Em cada caso, a radiografia convencional pode ser usada inicialmente, entretanto a ressonância magnética e a tomografia computadorizada apresentam maior acurácia para detecção de lesões<sup>9</sup>. De acordo com Regezi, Sciubba<sup>7</sup> o mieloma múltiplo é tratado com agentes quimioterápicos alquilantes e esteróides e com radiação local dirigida para as lesões ósseas dolorosas. Terapias mais recentes têm incluído uma associação de quimioterapia, transplante de medula óssea e o modificador de resposta biológica e interferon  $\alpha$  como tratamento de manutenção. Segundo Gahrton, Björkstrand<sup>6</sup> o transplante autólogo de células hematopoéticas apresenta resultados mais favoráveis do que a quimioterapia em pacientes acima de 60 anos de idade. No presente estudo, verificou-se que a radioterapia isoladamente bem como a radioterapia associada à quimioterapia foram as modalidades terapêuticas mais empregadas.

Neville et al.<sup>15</sup> relataram que o prognóstico dessa doença é sombrio, sendo o índice de sobrevida em cinco anos de cerca de 25%, com o tempo médio de três anos após o diagnóstico inicial. Regezi, Sciubba<sup>7</sup> ressaltaram que a maioria dos pacientes com mieloma múltiplo morre de infecção e, menos comumente, de insuficiência renal, mieloma disseminado, complicações cardíacas e hematológicas (hemorragia e trombose).

Ressalta-se a importância da realização deste tipo de estudo, para reforçar o entendimento das referidas lesões, visando com isto proporcionar o conhecimento mais amplo dessa enfermidade de prognóstico reservado.

## Referências

1. Epstein JB, Voss NJS, Stevenson-Moore P. Maxillofacial manifestations of multiple myeloma. An unusual case and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1984;57:267-71.
2. Perusse R. Oral candidiasis and multiple myeloma. An unusual association. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1994;78:264-6.
3. Witt C, Borges AC, Klein K, Neumann HJ. Radiographic manifestations of multiple myeloma in the mandible: a retrospective study of 77 patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1997;55:450-3.
4. Parker KM, Ma MH, Manyak S, Altamirano CV, Tang YM, Frantzen M. Identification of polymorphisms of the  $\text{I}\kappa\text{B}\alpha$  gene associated with an increased risk of multiple myeloma. *Cancer Genet Cytogenet.* 2002;137:43-8.
5. Milner E, Soares HA, Silva SS. Mieloma múltiplo: caso clínico. *Rev Odontol UNICID.* 1994;6:15-20.
6. Gahrton G, Björkstrand B. Progress in hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma. *J Int Med.* 2000;248:185-201.
7. Regezi JA, Sciubba JJ. Patologia bucal. Correlações clínico patológicas. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000.
8. Lee SH, Huang JJ, Pan WL, Chan CP. Gingival mass as the primary manifestation of multiple myeloma. Report of two cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1996;82:75-9.
9. Mozaffari E, Mupparapu M, Otis L. Undiagnosed multiple myeloma causing extensive dental bleeding: report of a case and review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2002;94:448-53.
10. Jesus-Garcia Filho R. Tumores ósseos: tumores da medula óssea [serial online] 2001 Jul. Disponível em: <http://www.unifesp.br/dorto-onco/livro/tumor6p3.htm>.
11. Rivas L, Guzmán JR, Cruz EM, Cardozo J. Plasmocitoma solitário intracranial extramedular. Reporte de dos casos. *Invest Clin.* 1994;35:155-67.
12. Koike M, Sekigawa I, Okada M, Matsumoto M, Iida

- N, Hashimoto H, et al. Relation between CD4+/CD8+ T cell ratio and T cell activation in multiple myeloma: reference to IL-16. *Leuk Res.* 2002;26:705-11.
13. Alexandrakis MG, Passam FH, Malliaraki N, Katachakakis C, Kyriakou DS, Margioris AN. Evaluation of bone disease in multiple myeloma: a correlation between biochemical markers of bone metabolism and other clinical parameters in untreated multiple myeloma patients. *Clin Chim Acta.* 2002;325:51-7.
14. Pisano JJ, Coupland R, Chen SY, Miller, AS. Plasmacytoma of the oral cavity and jaws. A clinicopathologic study of 13 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1997; 83:265-71.
15. Neville BW, Damm, Boquot. *Patologia oral e maxilofacial.* 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004.
16. Kanis JA, McCloskey EV. Biophosphonates in multiple myeloma. *Cancer.* 2000; 88: 3022-32.

