

Mieloma múltiplo aos 30 anos: o avesso da epidemiologia

Multiple myeloma at 30: the reverse of the epidemiology

Paulo Afonso Sandy Jr.¹, Heloá Junqueira Carvalho¹, Iara Baldim Rabelo¹, Carlos Eduardo Engel Velano¹

Recebido da Universidade José do Rosário Vellano, Alfenas, MG, Brasil.

RESUMO

Mieloma múltiplo é uma neoplasia maligna resultante da proliferação clonal de plasmócitos no microambiente da medula óssea. É doença relacionada à senilidade, com pico de incidência entre 60 e 70 anos, sendo incomum em pessoas jovens. Caracteriza-se pela produção de imunoglobulinas monoclonais e disfunção orgânica, incluindo doença óssea, anemia, insuficiência renal e hipercalcemia. O tratamento depende da idade principalmente biológica do paciente, sendo indicada para os pacientes com idade inferior a 65 anos e sem comorbidades importantes terapia de indução com múltiplas drogas (por exemplo: talidomida, lenalidomida e bortezomibe), transplante de células-tronco hematopoéticas e manutenção pós-transplante com talidomida ou lenalidomida. Descrevemos o caso de um paciente com mieloma múltiplo diagnosticado aos 30 anos de idade, submetido a transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas com terapia de manutenção com talidomida, que mantém remissão completa da doença até então.

Descritores: Mieloma múltiplo; Plasmócitos; Medula óssea; Transplante autólogo; Transplante de célula-tronco hematopoéticas; Talidomida; Relatos de casos .

ABSTRACT

Multiple myeloma is a neoplastic disorder that is originated from clonal proliferation of malignant plasma cells in the bone marrow microenvironment. It is a disease of the elderly, with a peak incidence between 60 and 70 years of age and it is uncommon in young people. The disease is characterized by monoclonal protein production and associated organ dysfunction, including bone disease, anemia, renal insufficiency and hypercalcemia. The treatment is mainly related to biologic

age and it is usually recommended for patients under the age of 65 years who do not have substantial comorbidities the induction therapy with multiple drugs (such as thalidomide, lenalidomide, or bortezomib), plus hematopoietic stem-cell transplantation and maintenance therapy with thalidomide or lenalidomide after transplantation. This case report is about a 30-year-old man diagnosed with multiple myeloma treated with autologous stem-cell transplantation and maintenance therapy with thalidomide, who has been remaining in remission.

Keywords: Multiple myeloma; Plasma cells; Bone marrow; Transplantation, autologous; Hematopoietic stem cell transplantation; Thalidomide; Case reports.

INTRODUÇÃO

Mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia maligna de células plasmáticas caracterizada pela proliferação clonal de plasmócitos no microambiente da medula óssea, resultando em produção de imunoglobulinas monoclonais e disfunção orgânica. Corresponde a cerca de 1% das neoplasias em geral e a 13% das neoplasias hematológicas.^(1,2) É doença relacionada principalmente à senilidade, com pico de incidência entre 60 e 70 anos, sendo incomum antes dos 40 anos de idade.^(2,3) Ao diagnóstico, cerca de 37% dos pacientes têm 75 anos ou mais; 26% estão entre 65 e 74 anos e 37% têm idade inferior a 65 anos.⁽¹⁾

O diagnóstico de MM requer pelo menos 10% de plasmócitos clonais na medula óssea ou biópsia comprovando plasmocitoma, mais a presença de proteína monoclonal sérica e/ou urinária, e evidência de lesão orgânica, que possa ser atribuída à neoplasia (anemia, hipercalcemia, lesões ósseas líticas ou osteopênicas e insuficiência renal).^(1,2,4) A presença de menos 10% de plasmócitos clonais na medula, no contexto clínico compatível, bem como a presença de 60% ou mais de células plasmáticas clonais na medula óssea, mesmo sem disfunção orgânica, também é considerada MM.^(2,4) Doença óssea, muitas vezes detectada em exames radiográficos de rotina, é a principal causa de morbidade e, juntamente da anemia, hipercalcemia, falência renal e aumento do risco para infecções, enquadra-se como as principais manifestações clínicas da doença^(2,4).

O tratamento empregado no MM sintomático depende da elegibilidade ou não do paciente ao transplante de células-tronco hematopoéticas autólogo (TCTHa). Esta, por sua vez, depende de fatores pessoais (idade, *performance status* e comorbidades), estágio e agressividade da doença.⁽⁴⁾ Para pacientes cuja idade é inferior a 65 anos e que não apresentam doença cardíaca, pulmonar, renal ou hepática importantes, indica-se, na maioria das

1. Hospital Universitário Alzira Velano, Universidade José do Rosário Vellano, Alfenas, MG, Brasil.

Data de submissão: 01/12/2014 – Data de aceite: 04/12/2014
Conflito de interesse: nenhum.

Endereço para correspondência:

Paulo Afonso Sandy Jr.
Rua Geraldo Freitas da Costa, 120 – Cruz Preta
CEP: 37130-000 – Alfenas, MG, Brasil
Tel.: (35) 3299-3576/(35) 3299-3569 – E-mail: pasandy_jr@yahoo.com.br

Comitê de Ética CAAE: 36917714.3.0000.5143

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

vezes, terapia de indução com múltiplas drogas (talidomida, lenalidomida, doxorubicina e bortezomibe) associada ao TCTHa. A estratégia de quimioterapia de indução, seguida de transplante e terapia de manutenção, aumentou significativamente a sobrevida global dos pacientes tratados. Pacientes com mais de 65 anos, sem comorbidades limitantes, em condições de tolerar tratamentos intensivos e seus efeitos adversos, também são candidatos ao TCTHa⁽¹⁾.

Descreveremos o caso de um paciente com MM diagnosticado aos 30 anos de idade, submetido a TCTHa com manutenção (talidomida), que mantém remissão completa da doença até o *follow-up* atual, de 3 anos.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, 30 anos, raça branca, natural e procedente de Juruáia (MG), foi admitido no Hospital Universitário Alzira Velano, em abril de 2012, com lombalgia e dor em membro inferior direito de forte intensidade há 7 meses, acompanhadas de perda ponderal de 8kg. Não apresentava outras queixas ou comorbidades. Apresentava, aos exames laboratoriais, anemia normocítica [hemoglobina 7,9g/dL (VR: 13,5 a 17g/dL); VCM 89fL (VR: 80 a 98fL)] e alteração da função renal [creatinina 2,2mg/dL (VR: 0,4 a 1,4mg/dL) e ureia 52,4mg/dL (VR: 10 a 50mg/dL)]. Tomografia computadorizada de coluna lombar com extensa massa de tecido mole, aparentemente originada dos corpos vertebrais do sacro, principalmente à direita, apresentando lesões ósseas líticas e uma hérnia discal L5/S1 pósterio-centro-lateral, sem outras lesões ósseas. Proteínas séricas totais de 10,1g/dL (VR: 6,0 a 8,0g/dL), com albumina sérica de 3,0g/dL (VR: 3,5 a 5,5g/dL). Eletroforese de proteínas com pico monoclonal na interface de beta e gamaglobulinas. IgG sérica de 7.930mg/dL (VR: 751 a 1.560mg/dL). Cálcio sérico corrigido 9,1mg/dL (8,4 a 10,6mg/dL). Imunofixação sérica e urinária com presença de componentes monoclonais IgG/kappa e cadeia leve kappa isolada. Beta-2 microglobulina 24,1mcg/mL (VR: 0,61 a 2,37mcg/mL).

Mielograma evidenciou 35% de plasmócitos, com clonalidade confirmada pela biópsia de medula óssea. Feito diagnóstico de MM Durie-Salmon IIIB, ISS III. Cariótipo sem metáfases.

Realizada quimioterapia de indução CTD (ciclofosfamida 500mg/semana, talidomida 200mg/dia, dexametasona 40mg dois ciclos mensais), oito ciclos, associada à radioterapia sacral, com *Very Good Partial Response* (VGPR). Realizou TCTHa e foi seguido por 3 anos, com manutenção com talidomida 100mg/dia por 2 anos, em remissão completa de doença até então.

DISCUSSÃO

O MM é doença incomum em jovens, um pouco mais frequente no sexo masculino e duas vezes mais comum na raça negra.^(2,4) Na população ocidental, a incidência anual de casos da doença, ajustada pela idade, é de cerca de 5,6 casos para 100 mil pessoas.⁽¹⁾ É originado de uma proliferação pré-maligna assintomática de células plasmáticas monoclonais derivadas do centro pós-germinativo de células B, estágio este denominado de

gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS, sigla do inglês *monoclonal gammopathy of undetermined significance*).^(1,2) MGUS está presente em mais de 3% da população acima de 50 anos e apresenta transformação maligna para MM (após múltiplas alterações citogenéticas e no microambiente medular) na velocidade de 1% ao ano.^(2,4)

A incidência do MM aumenta com o avançar da idade⁽⁵⁾ e cerca de 63% dos pacientes têm 65 anos ou mais ao diagnóstico.⁽¹⁾ Menos de 2% dos pacientes com MM recebem o diagnóstico antes dos 40 anos de idade, e estudos sugerem que a ocorrência entre aqueles com menos de 30 anos é ainda mais rara: apenas 0,3 % do total de casos descritos.^(2,6,7) Embora nos Estados Unidos a incidência do MM venha se mantendo estável há décadas, alguns estudos recentes reportaram que o número de pacientes diagnosticados com MM vem crescendo, principalmente na faixa etária jovem.^(4,5) Para definir a tendência das taxas de incidência nos grupos etários, Turesson et al. analisaram dados de uma população sueca estável durante 1950 a 2005. Durante o período, foram encontradas taxas estáveis em todas as faixas etárias, sugerindo que o aumento do número de casos de MM em jovens reportado em outros estudos possa refletir o maior referenciamento e a notificação desses pacientes, assim como o aumento do número de pacientes diagnosticados após os 80 anos de idade possa ser decorrente do envelhecimento populacional.⁽⁵⁾

Uma vez que a incidência de MM em pessoas jovens é baixa, a maioria dos dados referentes à apresentação clínica e ao desfecho é originada de relatos de caso isolados ou de séries pequenas.⁽⁸⁾ Acreditava-se, inicialmente, que o MM em pacientes jovens apresentava um curso mais indolente e com manifestações atípicas, como plasmocitomas solitários múltiplos ou extramedulares, número maior de lesões osteolíticas, menores níveis séricos e urinários de proteínas monoclonais e menor quantidade de plasmócitos clonais na medula óssea. Contudo, Cheema et al. reportaram, em um estudo envolvendo 72 pacientes com MM e idade inferior a 40 anos, que a apresentação clínica inicial era semelhante àquela apresentada por pacientes mais velhos vistas em outros estudos.⁽³⁾

Dentre as manifestações clínicas, doença óssea e anemia são as mais comuns do MM, estando presentes, respectivamente, em cerca de 80 e 73% dos pacientes ao diagnóstico.⁽¹⁾ Achados do paciente descrito no relato são consistentes com esses dados da literatura revisada.

No que tange à epidemiologia, o paciente do caso reportado foge completamente à faixa etária mais incidente na literatura, fator mais intrigante a ser descrito. Estudos tentaram correlacionar a idade jovem como fator de bom prognóstico, mas características como o *International Staging System* (ISS) e Durie-Salmon baixos, bem como melhor *performance status*, podem ter contribuído para a maior sobrevida vista nos pacientes com idade inferior a 50 anos (média de 5,2 anos vs. 3,7 anos). Quando comparada a quimioterapia convencional à quimioterapia com altas doses seguida de TCTHa, pacientes com menos de 50 anos tiveram maior sobrevida independente da modalidade terapêutica utilizada.⁽⁹⁾ Também não houve diferenças significativas entre os grupos em relação ao cariótipo, sugerindo que MM em pa-

cientes jovens não representa uma entidade biológica distinta.⁽³⁾ Nossa limitação em relação ao caso descrito gira em torno do curto tempo de seguimento (3 anos pós-TCTHa) e da ausência de crescimento de metáfases para realização do cariótipo de medula óssea.

O TCTHa é atualmente considerado o tratamento *standard* para os pacientes jovens com MM, principalmente por ser considerada terapia segura (taxa de mortalidade de 1 a 2%), benefício nos índices de respostas e, particularmente na sobrevida livre de eventos, que varia de 25 a 42 meses, representando um prolongamento de 9 a 12 meses comparado à quimioterapia convencional. Além disso, logo após o TCTHa, os pacientes desfrutam de boa qualidade de vida, com um longo intervalo livre de tratamento, o que também faz do TCTHa uma terapia custo-efetiva.⁽¹⁰⁾ Nosso paciente tinha a idade cronológica e a ausência de comorbidades a favor da realização do TCTHa, tolerou muito bem toda a terapia proposta e encontra-se estável, com doença em remissão e sem complicações crônicas do tratamento.

Assim, apesar do MM ser mais incidente em idosos, os achados clínicos sugestivos em pacientes fora da faixa etária de maior acometimento não devem ser desconsiderados. O diagnóstico correto neste grupo de pacientes viabiliza não somente o aumento da sobrevida global com redução da morbi/mortalidade como o aumento da sobrevida livre de doença, já que a maioria será candidata ao TCTHa.

REFERÊNCIAS

1. Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2011; 364(11):1046-60.
2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri AS, Stein H, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon, France: 2008. IARC WHO Classification of tumours, 2.
3. Cheema PK, Zadeh S, Kukreti V, Reece D, Chen C, Trudel S, et al. Age 40 years and under does not confer superior prognosis in patients with multiple myeloma undergoing upfront autologous stem cell transplant. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009; 15(6):686-93.
4. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2013 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2013;88(3):226-35.
5. Turesson I, Velez R, Kristinsson SY, Landgren O. Patterns of multiple myeloma during the past 5 decades: stable incidence rates for all age groups in the population but rapidly changing age distribution in the clinic. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(3):225-30.
6. Dubrey SW, Patel K. Myeloma in a very young woman presenting with bone pain. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2008;69(1):48-9.
7. Munoz J, Hanbali A. A young patient with multiple myeloma. *Blood*. 2012;119(13):2979.
8. Bladé J, Kyle RA. Multiple myeloma in young patients: clinical presentation and treatment approach. *Leuk Lymphoma*. 1998; 30(5-6):493-501.
9. Ludwig H, Durie BG, Bolejack V, Turesson I, Kyle RA, Blade J, et al. Myeloma in patients younger than age 50 years presents with more favorable features and shows better survival: an analysis of 10 549 patients from the International Myeloma Working Group. *Blood*. 2008;111(8):4039-47.
10. San-Miguel JF, Mateos MV. How to treat a newly diagnosed young patient with multiple myeloma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009:555-65.