



UNIVERSIDADE FEDERAL DE
PERNAMBUCO
CENTRO DE BIOCÊNCIAS

BRENO ZOÉ BRITO VIEIRA DE MELO

**DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS DO MIELOMA MÚLTIPLO:
UMA REVISÃO**

Recife
2022

Breno Zoé Brito Vieira de Melo

**DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS DO MIELOMA MÚLTIPLO:
UMA REVISÃO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Biomedicina da Universidade Federal de Pernambuco, como pré-requisito à obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Prof. Paulo Euzébio Cabral Filho

Recife
2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Melo, Breno Zoé Brito Vieira de.
Diagnósticos diferenciais do mieloma múltiplo: uma revisão / Breno Zoé
Brito Vieira de Melo. - Recife, 22.
28 : il.

Orientador(a): Paulo Euzébio Cabral Filho
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de
Pernambuco, Centro de Biociências, Biomedicina, 22.

1. Gamopatia. 2. Diagnósticos. 3. Plasmócito. 4. Tratamento. 5.
Imunoglobulina. I. Cabral Filho, Paulo Euzébio . (Orientação). II. Título.

610 CDD (22.ed.)

BRENO ZOÉ BRITO VIEIRA DE MELO

**DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS DO MIELOMA MÚLTIPLO:
UMA REVISÃO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Biomedicina da Universidade Federal de Pernambuco, como pré-requisito à obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Aprovada em: __/__/____

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Prof. Dr Paulo Euzébio Cabral Filho
UFPE/ Departamento de Biofísica e Radiobiologia

MSc. Leandro Paes de Brito
UFPE/ Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal

MSc. Rafaella Bezerra de Lima Henrique
UFPE/ Departamento de Biofísica e Radiobiologia

Dedico este trabalho a minha família.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu orientador Paulo Euzébio Cabral Filho e ao departamento de Biofísica e Radiobiologia que deram a oportunidade de realização deste trabalho e acreditaram em meu potencial apesar das dificuldades.

Aos colegas que estiveram ao meu lado durante toda esta caminhada acadêmica e criaram laços que ficaram eternizados.

Gostaria de agradecer também a Deus e toda minha família, que me forneceram condições e não me deixaram desistir mediante as provações que se apresentaram durante esta jornada.

MELO, Breno, Zoé Brito Vieira de. **DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS DO MIELOMA MÚLTIPLO: UMA REVISÃO**. 2022. 28 páginas. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2022.

RESUMO

O mieloma múltiplo é uma gamopatia monoclonal (imunoglobulina G ou fragmento da mesma), caracterizada pela proliferação monoclonal de plasmócitos que secretam imunoglobulina monoclonal (proteína M). A produção exacerbada destas células acaba por comprometer e suprimir a produção de outras células extremamente importantes para o funcionamento do organismo, gerando problemas como anemia, insuficiência renal e lesões ósseas, sendo vital o diagnóstico precoce. Este trabalho teve como objetivo revisar o estado da arte dos diagnósticos diferenciais do mieloma múltiplo. Os critérios de inclusão deste estudo foram publicações de artigos em revistas científicas nacionais, internacionais e trabalhos descritivos, disponíveis na íntegra e com acesso eletrônico livre, além de texto completo em inglês abordando o tema diagnósticos diferenciais do mieloma múltiplo. Foram excluídos os trabalhos nos quais não possuem a análise textual e a estimativa dos diagnósticos diferenciais do mieloma múltiplo como prioridade. Os artigos foram pesquisados no ano de 2022, num período de pesquisa entre 2003 e 2022, onde foram encontrados 30 artigos e 16 constituíram esta revisão. Esta doença pode se apresentar de forma assintomática e sua identificação requer a detecção do componente monoclonal, com uso da eletroforese em gel, e também, exames de medula óssea, para a verificação da presença de plasmócitos, técnicas amplamente utilizadas mas que precisam ser otimizadas, principalmente pela solitação e execução dos serviços de saúde. Embora as técnicas citadas acima sejam definidas como "padrão ouro", pesquisas com terapêuticas como imunofenotipagem, PET-CT, citogenética molecular, podem também gerar um resultado positivo. Sendo esta a forma mais tradicional, estudos estão sendo desenvolvidos para que a identificação e devida triagem do paciente seja mais rápida e o mesmo tenha um prognóstico mais positivo, e também para que se diferencie de outras patologias que possuem uma sintomatologia bem similar e geram certa problemática ao tratamento. Também é manifesta a necessidade de mais pesquisas relacionadas aos métodos diagnósticos, mais voltados a parte molecular, onde ainda se tem um vasto caminho para se estudar e continuar progredindo acerca deste tema tão rico e importante.

Palavras-chave: Gamopatia. Diagnósticos. Plasmócito. Tratamento. Imunoglobulina.

MELO, Breno Zoé Brito Vieira de. **MULTIPLE MYELOMA DIFFERENTIAL DIAGNOSES: A REVIEW**. 2022. 28 páginas. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2022.

ABSTRACT

Multiple myeloma is a monoclonal gammopathy (immunoglobulin G or a fragment thereof), characterized by the monoclonal proliferation of plasma cells that secrete monoclonal immunoglobulin (M protein). The exacerbated production of these cells ends up compromising and suppressing the production of other cells that are extremely important for the functioning of the body, generating problems such as anemia, kidney failure and bone lesions, and early diagnosis is vital. This study aimed to review the state of the art of the differential diagnoses of multiple myeloma. The inclusion criteria for this study were publications of articles and national and international scientific journals and descriptive works, available in full and with free electronic access, in addition to a full text in English addressing the topic of differential diagnoses of multiple myeloma. Studies in which texture analysis and estimation of differential diagnoses of multiple myeloma were not a priority were excluded. The articles were searched in 2022, in a research period between 2003 and 2022 where 30 articles were found and 16 constituted this review. This disease can present asymptotically and its identification requires the detection of the monoclonal component, using gel electrophoresis, and also bone marrow exams, to check for the presence of plasma cells techniques widely used but that need to be optimized, mainly for the solicitation and execution of health services. Although the techniques mentioned above are defined as the "gold standard", research with therapies such as immunophenotyping, PET-CT, molecular cytogenetics, can also generate a positive result. As this is the most traditional form, studies are being developed so that the identification and proper screening of the patient is faster and that the patient has a more positive prognosis, and also to differentiate it from other pathologies that have a very similar symptomatology and generate certain problematic to treatment. There is also a clear need for more research related to diagnostic methods, more focused on the molecular part, where there is still a vast path to study and continue to progress on this rich and important topic.

Key words: Gammopathy. Diagnostics. Plasmocyte. Treatment. Immunoglobulin.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 01. Fluxograma diagnóstico para abordagem do MM e suas variantes. 13
- Figura 02. Distribuição de frequência das manifestações clínicas apresentadas 13
pelos pacientes portadores de mieloma múltiplo, ao diagnóstico.
- Figura 03. Esquema comparativo das fases da doença e eventos genéticos do 14
mieloma múltiplo com a ontogênese dos linfócitos B.

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	10
2.	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	12
2.1	MIELOMA MÚLTIPLO: UMA VISÃO GERAL	12
2.1.1	Características Clínicas	13
2.2	Diagnósticos Diferenciais	15
2.2.1	<i>Imunofenotipagem</i>	16
2.2.2	<i>Citogenética</i>	16
2.2.3	<i>Estudos de imagem</i>	17
3.	OBJETIVOS	17
4.	METODOLOGIA	18
5.	RESULTADOS E DISCUSSÃO	19
6.	CONCLUSÃO	23
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	24

1 INTRODUÇÃO

As gamopatias monoclonais são um grupo de desordens associadas com proliferação monoclonal de plasmócitos, também conhecidas como paraproteinemias, disproteinemias ou imunoglobulinopatias. Caracterizam-se pela produção e secreção de uma proteína monoclonal (MALENA; SILVA,2007).

O Mieloma Múltiplo (MM) é uma malignidade hematopoiética que possui como característica principal a proliferação clonal de células plasmocitárias na medula óssea e como reflexo, danos ósseo e renal, hipercalcemia e anemia. Seu estabelecimento e sustentação se dão através da dependência com o estroma medular, no qual os plasmócitos neoplásicos interagem com as células do microambiente induzindo a expressão de diversas moléculas que resulta em malignidade e resistência. Dentre as moléculas envolvidas no sucesso do estabelecimento do MM destacam-se as galectinas (CARVALHO, 2021).

É observado um aumento nos casos de mieloma múltiplo, sendo a segunda neoplasia hematológica mais comum (SILVA, 2009), e isto tem correlação com os avanços nas técnicas diagnósticas e no melhor entendimento da doença, além do aumento no contato e consumo de substâncias cancerígenas, fazendo com que o número de tumores aumente de uma forma geral.

Manifestações clínicas como: anemia, dor nos ossos, sendo preferencialmente acometidos pela doença os ossos longos e do crânio, acompanhada de fraqueza e cansaço são sintomas dessa produção exacerbada de plasmócitos na médula óssea. Fatores também encontrados como trombocitopenia, diminuição na contagem diferencial de leucócitos que pode acarretar uma maior susceptibilidade à infecções, hiperviscosidade sanguínea devido ao excesso de imunoglobulina monoclonal (cuja cadeia leve é denominada Bence Jones), hipercalcemia e em alguns casos pode culminar em falência renal decorrente do aumento de fatores ativadores de osteoclastos (DIAS, 2015).

A morfologia convencional, a eletroforese de proteínas e o exame esquelético continuam sendo o padrão de atendimento no diagnóstico e tratamento de pacientes com mieloma, mas novos ensaios celulares, sorológicos e de imagem chegaram à clínica. Cadeia leve livre de soro e os novos ensaios de cadeia pesada/leve são particularmente valiosos para diagnóstico e acompanhamento de mielomas oligossecretores, no entanto, estes não são atualmente um substituto para o teste de urina de 24 horas (SAN MIGUEL, PAIVA, GUTIÉRREZ et al., 2013).

A análise de hibridização *in situ* por fluorescência (FISH) em plasmócitos

purificados é obrigatória na linha de base para a estratificação de risco do paciente e deve ser repetida apenas na recidiva/progressão para os pacientes inicialmente classificados como risco padrão genético. A imunofenotipagem por citometria de fluxo e a reação em cadeia da polimerase oligonucleotídica específica têm contribuído para a avaliação da doença residual mínima (DRM), que se traduz na definição de respostas de alta qualidade (imunofenotípica e remissão molecular) associadas a maior sobrevida e possibilidade de monitoramento, terapias de consolidação e manutenção (SAN MIGUEL, PAIVA, GUTIÉRREZ et al., 2013).

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A importância de se estabelecerem critérios diagnósticos bem definidos, com base nas manifestações clínicas e na propedêutica laboratorial, tem como principais objetivos: contribuir para o diagnóstico e diagnósticos diferenciais das gamopatias monoclonais, fornecer informações sobre o prognóstico, guiar a terapêutica e monitorar a eficácia do tratamento (MALENA, SILVA, 2007).

Houve um progresso notável no diagnóstico e tratamento do mieloma múltiplo (MM). A sobrevida média da doença dobrou como resultado de vários novos medicamentos ativos como a talidomida, o bortezomibe e a lenalidomida. Esses avanços exigiram uma revisão da definição da doença e do estadiamento do MM (RAJKUMAR, 2016).

Junto com a melhora nos resultados do tratamento, houve avanços técnicos no diagnóstico citogenético e molecular do MM. Portanto, os critérios diagnósticos e estadiamento para melhor estratificação de risco estão sendo continuamente modificados e revisados no campo do MM (HONG, LEE, 2016).

A avaliação dos fatores diagnósticos atualmente disponíveis pode permitir uma melhor definição do prognóstico no mieloma múltiplo (INTERNACIONAL MYELOMA WORKING GROUP, 2003).

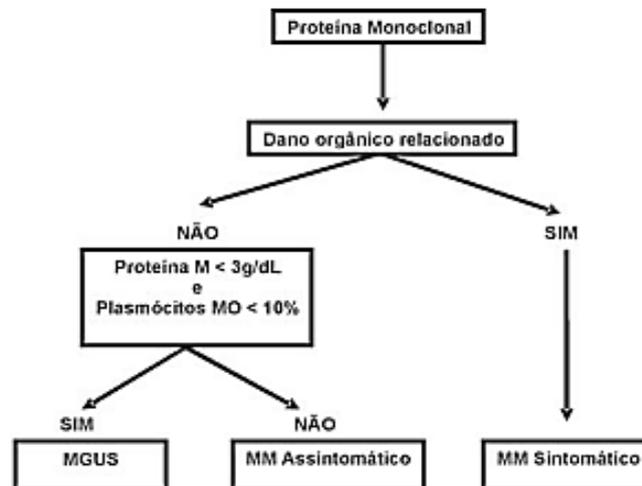
2.1 MIELOMA MÚLTIPLO: UMA VISÃO GERAL

O mieloma múltiplo (doença de Kahler, mielomatose) é caracterizado pela proliferação neoplásica de um único clone de plasmócitos produzindo uma proteína M. O clone de plasmócitos prolifera na medula óssea e frequentemente invade o osso adjacente, produzindo destruição esquelética que resulta em dor óssea e fraturas patológicas. (INTERNACIONAL MYELOMA WORKING GROUP, 2003).

O mieloma é uma doença progressiva, que evolui através de várias fases, clinicamente identificáveis. A primeira, designada gamopatia monoclonal de significado indeterminado (GMSI), é uma fase pré-maligna assintomática, na qual uma pequena população de plasmócitos malignos infiltra a medula óssea. O mieloma assintomático ou indolente sucede à GMSI e distingue-se dela por apresentar uma maior plasmocitose medular (FIGURA 01). Em seguida, a fase de MM é reconhecida pelo surgimento das características clínicas que incluem

hipercalcemia, insuficiência renal, anemia e lesões ósseas (LOPES, 2017).

Figura 01 - Fluxograma diagnóstico para abordagem do MM e suas variantes.

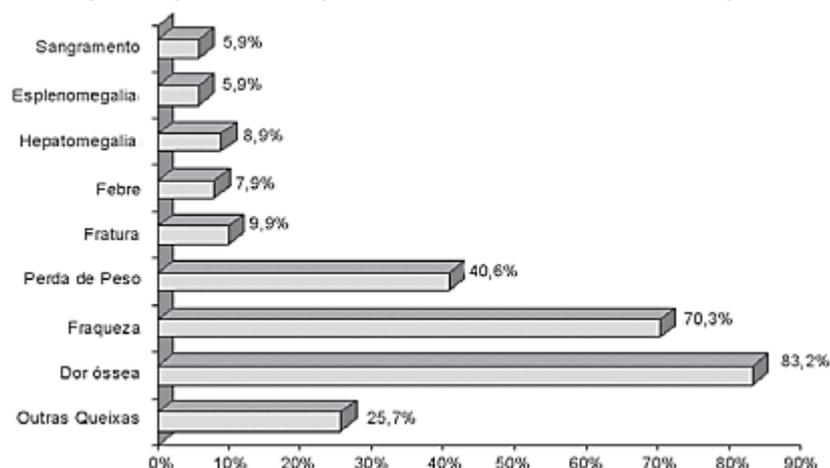


Fonte: MALENA, SILVA (2007).

2.1.1 Características Clínicas

As manifestações clínicas variam amplamente, desde um indivíduo assintomático até a associação de múltiplos achados (FIGURA 02), como fraqueza, dor óssea, fraturas patológicas, hipercalcemia, emagrecimento, hiperviscosidade, insuficiência renal e infecções recorrentes (MALENA; SILVA, 2007).

Figura 02 - Distribuição de frequência das manifestações clínicas apresentadas pelos pacientes portadores de mieloma múltiplo, ao diagnóstico



Fonte: SILVA et al. (2009)

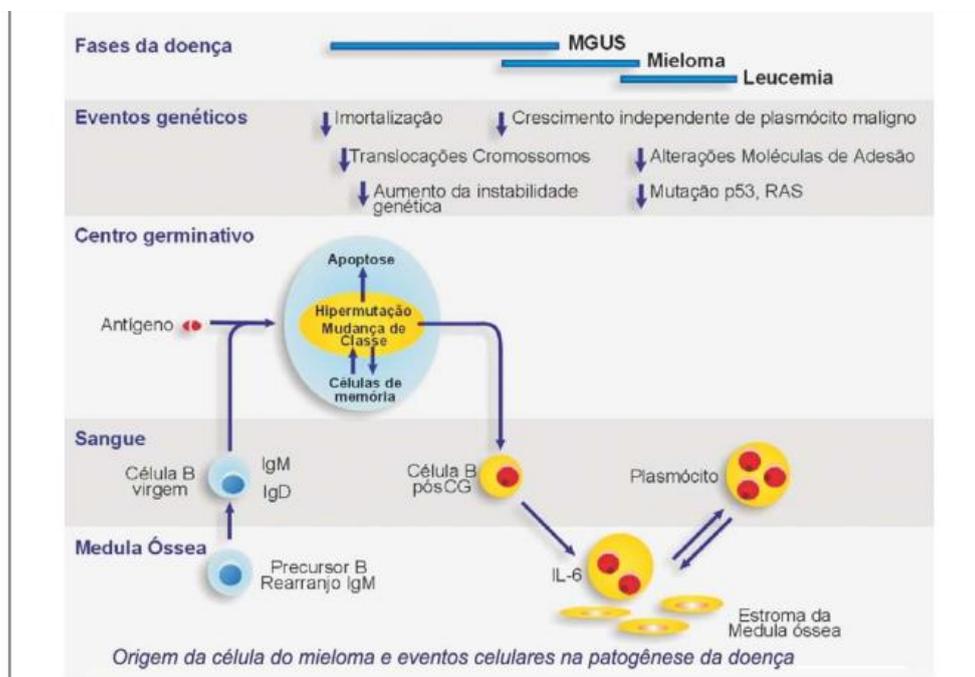
Em alguns casos pode culminar em falência renal decorrente do aumento de fatores ativadores de osteoclastos. Os osteoclastos superativados levam a uma elevação dos níveis de cálcio no sangue. (DIAS et al., 2015).

Após a confirmação do diagnóstico de MM é necessário que se identifique a

fase ou estágio da doença. Isto é feito através do sistema de estadiamento proposto por Durie & Salmon em 1975, que é uma forma de identificar a fase da doença e sobrevida do paciente, prognóstico e também auxiliar no tratamento. Está relacionado com uma combinação de fatores como: hemoglobina, cálcio sérico, componente monoclonal e acometimento ósseo, que se correlacionam à massa tumoral e com a creatinina sérica tornando-os indicadores importantes de sobrevida. (DIAS et al., 2015).

Os distúrbios de células plasmáticas têm um espectro que varia de condições clinicamente benignas, como gamopatia monoclonal de significado desconhecido (MGUS) e mieloma latente, a mieloma múltiplo (MM), uma malignidade óbvia de células plasmáticas. Normalmente, os plasmócitos são glóbulos brancos diferenciados dos linfócitos B (FIGURA 03) e secretam grandes quantidades de anticorpos. (HONG, LEE, 2016). Na ausência de lesão de órgão-alvo, os pacientes com proliferação clonal de plasmócitos foram considerados como tendo MGUS (RAKJUMAR, 2016).

Figura 03 - Esquema comparativo das fases da doença e eventos genéticos do mieloma múltiplo com a ontogênese dos linfócitos B.



Fonte: FALCÃO, DALMAZZO (2007).

A MGUS é a gamopatia monoclonal mais comum, presente em aproximadamente 3% da população acima de 50 anos, tendo sua prevalência aumentada com a idade (1,7% em pacientes entre 50-59 anos e acima de 5% a partir dos 70 anos). A taxa de progressão da MGUS para MM é de 1% ao ano. Aproximadamente 25% dos pacientes portadores de MGUS desenvolvem MM

(MALENA, SILVA, 2007).

Em fases tardias, o MM pode perder a dependência da medula óssea e originar plasmocitomas extra-medulares, por invasão de outros órgãos e tecidos. Pode ainda gerar leucemia de plasmócitos, quando é detectada no sangue uma elevada percentagem de plasmócitos malignos circulantes, uma fase agressiva que progride rapidamente para a morte (LOPES, 2017).

Outras complicações comuns do mieloma incluem insuficiência renal, que pode surgir como resultado da toxicidade da paraproteína filtrada para as células do parênquima renal, hipercalcemia, infecção ou outras complicações, incluindo amiloidose (KARIYAWASAN, CC et al., 2007).

Um dos grandes desafios da prática clínica é determinar a diferenciação entre MM e MGUS em pacientes com comprometimento dos órgãos por outras patologias, como, por exemplo: lesão óssea por osteoporose, lesão renal por hipertensão arterial ou diabetes e hipercalcemia por hiperparatireoidismo (MALENA, SILVA, 2007).

Um atraso prolongado antes do diagnóstico está associado a um impacto significativo no curso clínico do mieloma múltiplo. Dessa forma, há necessidade que os casos de MM e MGUS sejam diferenciados e diagnosticados precocemente, afim de aumentar a sobrevida dos pacientes acometidos por esta doença (KARIYAWASAN, CC et al., 2007).

2.2 Diagnósticos Diferenciais

Os ensaios diagnósticos têm três objetivos principais: contribuir para o diagnóstico diferencial das gamopatias monoclonais, fornecer informações sobre fatores prognósticos para facilitar o processo de tomada de decisão terapêutica e fornecer ferramentas adequadas para monitorar a eficácia do tratamento (SAN MIGUEL, PAIVA, GUTIÉRREZ et al., 2013).

Com o intuito de promover mais qualidade de vida aos pacientes acometidos pelo MM, métodos diagnósticos tem sido amplamente desenvolvidos e vem auxiliando as técnicas padrões já conhecidas como o exame morfológico da medula óssea e a análise eletroforética da paraproteína monoclonal. Outros ensaios como imunofenotipagem, conteúdo celular de DNA e análise do ciclo celular medido por citometria de fluxo podem contribuir para uma melhor avaliação dos pacientes com mieloma (SÃO MIGUEL, 2006).

Foi desenvolvido um novo sistema de estadiamento que incorpora

anormalidades citogenéticas de alto risco, além de marcadores laboratoriais padrão de prognóstico. Essas alterações permitem o diagnóstico precoce e permitem o início de uma terapia eficaz para prevenir o desenvolvimento de danos em órgãos-alvo para pacientes que estão em maior risco (RAJKUMAR, 2016).

2.2.1 Imunofenotipagem

Recentemente, a citometria de fluxo (CF) passou a ser utilizada como alternativa para monitorização de doença residual mínima no mieloma múltiplo. Os plasmócitos expressam marcadores que são linhagem-específicos de células B e também alguns marcadores próprios, como CD19, CD38 e CD138. Além disso, as células plasmocíticas neoplásicas também podem ser diferenciadas das não-neoplásicas por marcadores de superfícies detectáveis pela citometria de fluxo (FALCÃO, DALMAZZO, 2007).

O grau de clonalidade avaliado por esta técnica (ou seja, o equilíbrio entre células plasmáticas normais malignas e residuais) tornou-se particularmente relevante para a identificação de pacientes com mieloma que apresentam risco diferente de progressão para doença sintomática — maior risco para pacientes em que quase todos os plasmócitos são clonais (mais de 95%). Além disso, a imunofenotipagem identifica perfis antigênicos associados ao prognóstico (SAN MIGUEL, PAIVA, GUTIÉRREZ et al., 2013).

A natureza multiparamétrica da citometria de fluxo permite a detecção de células plasmáticas clonais através de seus fenótipos aberrantes, em vez de restrição de cadeia leve. Os fenótipos aberrantes incluem: tipicamente subexpressão de CD19, CD27, CD38, CD45 e/ou CD81; superexpressão de CD28 e/ou CD56; e expressão assíncrona de CD117 (SAN MIGUEL, PAIVA, GUTIÉRREZ et al., 2013).

Além dessa capacidade de diferenciar as células, a citometria de fluxo ainda é capaz de quantificar os plasmócitos neoplásicos e comparar de forma quantitativa sua proporção com os plasmócitos normais, com um nível de sensibilidade em torno de 10^4 a 10^5 (FALCÃO, DAMAZZO, 2007).

2.2.2 Citogenética

Com a inclusão da citogenética, estudo que auxiliou e deu melhores

prognósticos não apenas para pacientes com MM, mas para grande maioria das neoplasias, com a observação a nível cromossomal e devida atenção às alterações genéticas. Assim, técnicas modernas de genoma completo, como hibridização genômica comparativa, matrizes de mapeamento baseadas em polimorfismos de nucleotídeo único e perfil de expressão gênica, foram adicionadas às técnicas de cariotipagem clássica e citogenética molecular baseadas em abordagens de fluorescência (SAN MIGUEL, PAIVA, GUTIÉRREZ et al., 2013). A cariotipagem revela anormalidades citogenéticas em 20% a 30% dos pacientes, sendo principalmente anormalidades numéricas (SONNENVELD et al., 2016).

A hibridização *in situ* por fluorescência (FISH) é realizada em células interfásicas, superando assim o problema da cariotipagem. As amostras geralmente são rastreadas para CA, que ocorre em >1% dos pacientes. FISH é uma ferramenta citogenética prática para detectar aberrações genômicas *in situ* e para enumerar a porcentagem de células que abrigam tais anormalidades (SONNENVELD et al., 2016).

No procedimento histoquímico da FISH, o princípio básico é o anelamento da sonda com a sequência alvo, para a visualização em microscópio epifluorescente. Critérios genéticos de pacientes são estratificados e podem ser detectados riscos por FISH. Esta técnica fornece dados relevantes por meio de informações objetivas em relação aos rearranjos específicos como pertinentes para a definição de prognóstico (SANTOS et al., 2021).

Atualmente, a avaliação citogenética é obrigatória em todos os pacientes com MM recém-diagnosticados e deve sempre incluir FISH em plasmócitos purificados (SAN MIGUEL, PAIVA, GUTIÉRREZ et al., 2013).

A estratificação de risco no MM é importante para prever a sobrevida e definir uma estratégia de tratamento. Anormalidades citogenéticas por FISH atualmente são fatores prognósticos clinicamente relevantes no MM (SONNENVELD et al., 2016).

2.2.3 Estudos de imagem

Sendo parte fundamental no diagnóstico do MM, a observação da estrutura óssea por meio de imagens, é padrão ouro e obrigatório para identificação da doença. Danos ao osso mineralizado que podem ser diagnosticados como osteólise na radiografia convencional, tomografia computadorizada (TC) ou na parte TC da tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET/CT) são relevantes para os radiologistas (MOSEBACH et al., 2019).

Quase 80% dos pacientes com mieloma sintomático terão evidência radiológica de envolvimento esquelético, mas a técnica carece de especificidade (discriminação de causas benignas de osteopenia) e sensibilidade, pois as lesões líticas só são evidentes se mais de 30% da substância óssea tiver sido perdida (SAN MIGUEL, PAIVA, GUTIÉRREZ et al., 2013).

A TC é mais sensível e mais rápida do que a radiografia esquelética convencional, mas a dose de radiação fornecida pode ser até 3 vezes maior. Da mesma forma, a TC também deve ser considerada quando a ressonância magnética não estiver disponível para avaliação da coluna ou para esclarecer a extensão dos tecidos moles. Também é valioso para esclarecer lesões líticas nas costelas, esterno e escápulas, bem como para auxiliar no planejamento de radioterapia ou cirurgia. (SAN MIGUEL, PAIVA, GUTIÉRREZ et al., 2013).

A PET/CT ainda tem seu uso questionado, também por questões de sensibilidade do teste, no entanto, as informações diagnósticas adicionais podem ser úteis. Por exemplo, no caso de envolvimento extramedular e formas da doença com hiposecreção, em que o monitoramento do tratamento por parâmetros sorológicos não pode ser garantido. (MOSEBACH et al., 2019).

O International Myeloma Working Group (IMWG) recomenda PET/CT quando o exame esquelético é negativo e a ressonância magnética não está disponível. (MOSEBACH et al., 2019).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Revisar o estado da arte dos diagnósticos diferenciais do mieloma múltiplo.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Buscar artigos na base de dados que tenham abordado e relacionado o mieloma múltiplo e seus diagnósticos;
- Buscar quais tipos de diagnósticos diferenciais do mieloma múltiplo foram desenvolvidos nos últimos 20 anos;
- Inferir, com base nos artigos selecionados, qual o potencial uso destas ferramentas e suas limitações.

4 METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa sobre os diagnósticos diferenciais do MM e foi utilizado a base de dados Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), PubMed e Google acadêmico para a pesquisa dos artigos científicos relacionados ao tema no período de 2003 a 2022. Os critérios de inclusão deste estudo foram publicações de artigos e revistas científicas nacionais, internacionais e trabalhos descritivos, disponíveis na íntegra e com acesso eletrônico livre, além de texto completo em inglês abordando o tema diagnósticos diferenciais do mieloma múltiplo. Foram excluídos os trabalhos nos quais não possuíram a análise de textura e a estimativa dos diagnósticos diferenciais do mieloma múltiplo como prioridade. Foram utilizadas as seguintes palavras chaves: “multiple myeloma”, “diagnostics”, “cancer”, “diseases”, “immunoglobulin”, “gammopathies”.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O presente trabalho sobre “Diagnósticos diferenciais do Mieloma Múltiplo: Uma revisão” é totalmente viável do ponto de vista dos recursos necessários, uma vez que requer apenas computadores e o uso de internet para levantar os dados necessários. Foi encontrada uma população de 30 artigos, sendo que 16 foram selecionados para o estudo e constituíram a amostra utilizada nesta revisão, podendo ser observados no quadro abaixo.

Quadro 1. Resultados encontrados em publicações selecionadas.

AUTORES, Ano	TÍTULO	RESULTADOS
GRUPO DE TRABALHO INTERNACIONAL DO MIELOMA, 2003	Critérios para a classificação de gamopatas monoclonais, mieloma múltiplo e distúrbios relacionados: um relatório do International Myeloma Working Group	O IMWC revisou os parâmetros diagnósticos do MM e de outras gamopatas monoclonais, diferenciando as doenças e evidenciando os critérios estabelecidos
SAN MIGUEL, 2006	Diagnóstico convencional no mieloma múltiplo.	O estudo teve como objetivo revisar os métodos diagnósticos existentes para o MM e observar se cada técnica utilizada promove um bom prognóstico, correlacionando com um futuro tratamento.
KARIYAWASAN et al, 2007	Mieloma múltiplo: causas e consequências do atraso no diagnóstico	O estudo teve como objetivo evidenciar o atraso no diagnóstico e retardo no tratamento em casos de MM e de mostrar medidas tomadas para tornar mais breve o atendimento.
FALCÃO; DAMAZZO, 2007	O valor da imunofenotipagem para o diagnóstico do Mieloma Múltiplo e na avaliação da doença residual mínima	Retratou a diferenciação dos plasmócitos saudáveis e os doentes, por meio da imunofenotipagem, e observando a doença residual mínima, com uso da citometria de fluxo.
MALENA; SILVA, 2007	Gamopatas monoclonais: critérios diagnósticos e diagnósticos diferenciais	Apresentação da fisiopatologia da doença, revisando os diagnósticos diferenciais, com o intuito de diferenciar aspectos clínicos do MM de outras doenças com sintomatologia similar.
SILVA, 2009	Mieloma múltiplo: características clínicas e laboratoriais ao diagnóstico e estudo prognóstico	O artigo aponta as consequências do avanço da doença, relacionando a fase de evolução do MM com os sintomas clínicos e sua repercussão na sobrevida.
SAN MIGUEL, PAIVA, GUTIÉRREZ et al., 2013	Novas ferramentas para diagnóstico e monitoramento do mieloma múltiplo	Artigo observou a aplicação de técnicas consideradas padrão ouro no diagnóstico do MM, dentre elas, imunofenotipagem, exames de imagem e citogenética.

DIAS et al., 2015	Caracterização dos sinais e sintomas clínicos do mieloma múltiplo e os atuais métodos de diagnóstico laboratorial	Descrição das fases do mieloma múltiplo, a partir das características clínicas e de como seu diagnóstico evolui ao longo dos anos.
RAJKUMAR, 2016	Critérios de diagnóstico atualizados e sistema de estadiamento para mieloma múltiplo	Demonstrou os avanços no diagnóstico do MM, comparando técnicas mais simples com as mais modernas e recentes, estabelecendo prós e contras.
SONNEVELD, 2016	Tratamento do mieloma múltiplo com citogenética de alto risco: um consenso do International Myeloma Working Group	Demonstrou as características do mieloma múltiplo de alto risco, a partir de identificação de alterações genéticas, e como a citogenética e suas técnicas podem favorecer o diagnóstico.
HONG; LEE, 2016	Avanços recentes no mieloma múltiplo: uma perspectiva coreana.	Relatou um contexto do MM entre asiáticos, mostrando a necessidade de um diagnóstico precoce e de novos fármacos, com o intuito de um melhor prognóstico.
RAJKUMAR, 2016	Mieloma hoje: definições de doenças e avanços no tratamento.	Foi realizado um levantamento dos casos de MM e a relação com os novos métodos diagnósticos, desde as gamopatias monoclonais de significado identificado até o MM propriamente dito. Além de citar os fármacos mais recentes utilizados no tratamento desta doença.
LOPES, 2017	Evolução do mieloma múltiplo sob tratamento com os novos fármacos: a propósito de um caso clínico.	Retrata o MM e suas fases fisiopatológicas e a introdução de fármacos no tratamento do paciente a partir de um diagnóstico precoce.
MOSEBACH, 2019	Diretrizes de mieloma múltiplo e suas atualizações recentes: implicações para imagens	Revisão sobre o uso de imagens em doenças relacionadas a plasmócitos, fornecendo uma melhor observação dos médicos e uma melhor terapêutica
SANTOS et al., 2021	Análise comparativa entre hibridização in situ por fluorescência e cariótipo em pacientes com mieloma múltiplo e a importância de ambas as pesquisas.	Estudo comparativo entre técnicas imunogenéticas, e que evidencia o uso da FISH, visando a estratificação do prognóstico do paciente.
CARVALHO, 2021	Galectinas no mieloma múltiplo: avaliação da sua utilização como marcador de prognóstico	Este trabalho se baseou nas características de malignidade do MM e em como a doença se estabelece e se sustenta, através do estroma medular.

O MM é uma doença ainda sem cura, e que gera transtornos significativos para a vida dos pacientes, onde segundo Lopes (2017), a doença invariavelmente evolui e nas suas fases mais tardias, pode perder a dependência da medula óssea e progredir para doença extra-medular, à qual se associa um mau prognóstico. Por isso, os esforços de pesquisadores para a descoberta de novos métodos diagnósticos, onde o foco é na qualidade e no prolongamento de vida dos mesmos, associando técnicas já consolidadas com procedimentos mais novos, sensíveis e caros.

Em análise do estudo de San Miguel et al.(2013), técnicas como hibridização *in situ* por fluorescência (FISH), a imunofenotipagem por citometria de fluxo e a reação em cadeia polimerase, além dos avanços com estudos de imagem, devido à tomografia computadorizada e a PET/CT, caracterizam os diagnósticos diferenciais do MM mais relevantes, descobertos e estudados nos últimos 20 anos.

De acordo com San Miguel et al.(2013), características clínicas associadas a técnicas de imagem mais tradicionais como a radiografia convencional, ainda são consideradas padrão ouro para identificação do MM, como observado em trabalhos aqui citados. No estudo de Mosebach (2019), as vantagens dos métodos de imagem “modernos”, e com o advento de tecnologias que são mais sensíveis, como a PET-CT, foi aumentado ainda mais o potencial de diagnóstico, com uma rapidez essencial para o paciente, apesar de ser uma técnica onde apresentam níveis bem mais elevados de radiação para o paciente do que uma TC, sendo importante a escolha do profissional de saúde de qual procedimento utilizar, na intenção de evitar danos colaterais desnecessários.

Importante frisar que, segundo Dias (2005), sintomas inespecíficos levam a um diagnóstico equivocado, implicando em progressão da doença e redução de sobrevida. É de extrema importância a associação entre os métodos diagnósticos, tanto os considerados padrão ouro que vão observar a quantidade de plasmócitos clonais na medula óssea e lesões ósseas focais, por meio de ressonância magnética, quanto os mais tecnológicos, como a tomografia computadorizada, PET-CT e a citometria de fluxo. Visando a exclusão de falsos positivos e trazendo um resultado mais completo, uma vez observado que apesar da qualidade da técnica utilizada e de seu alto custo, não seja possível a identificação da doença por si só. E por mais dispendiosa que seja a técnica, não significa que seja melhor que as demais, e sim, mais complexa e evidenciando mais fatores, mas ainda dependente de técnicas laboratoriais mais básicas e acessíveis, como o hemograma, dosagens de creatinina, albumina e de ácido úrico.

O estudo de Kariywasan (2007) cita Iniciativas governamentais recentemente se concentraram na redução do tempo de início do tratamento para pacientes com doenças malignas. Os clínicos gerais (CGs) são instados a encaminhar os pacientes para avaliação urgente, e os médicos do hospital estão sob pressão para avaliar e tratar esses pacientes dentro de restrições de tempo cada vez mais rigorosas. E isso inclui o MM, melhorando seu prognóstico, dando uma maior abrangência ao tratamento.

Falcão et al.(2007) citam em seu estudo que os plasmócitos normais podem

ser diferenciados dos presentes no mieloma múltiplo por imunofenotipagem. Os normais são CD45+, CD19+, CD20+, CD38++, CD56-/fraco, CD138+, mlg-, clg policlonal. Por outro lado, os plasmócitos do mieloma múltiplo são monoclonais (clg) e aproximadamente 80% são CD19- CD56+ e 20% CD19- CD56- . Diferenciação esta que, segundo os autores, é possível favorecer uma resposta terapêutica mais direcionada ao paciente, mesmo que sem uma cura propriamente dita. Além de ser possível uma observação da doença residual por meio de técnicas como a reação de cadeia polimerase e a citometria de fluxo.

Ainda acerca do trabalho de Falcão et al.(2007), onde relatam que ainda existem alguns casos em que a citometria de fluxo não pode diferenciar plasmócitos normais dos neoplásicos, devido à ausência de marcadores diferenciais, apresentando uma problemática nesta técnica, que pode ser solucionada, com o aumento no número de pesquisas sobre o tema e uma futura ampliação no número de marcadores.

Finalmente, num estudo de Rajkumar (2016), é relatado que a sobrevida global (SG) do MM melhorou significativamente nos últimos 15 anos. Onde os aspectos citados neste estudo de associação de técnicas diagnósticas e de um acompanhamento mais dedicado do profissional de saúde ao paciente corroboram para esta melhora, sendo sempre importante o estudo contínuo visando a evolução dos métodos citados e futura descoberta de meios mais eficazes.

6 CONCLUSÃO

É inegável que o diagnóstico do mieloma múltiplo vêm se atualizando e trazendo benefícios para toda a sociedade, principalmente pela brevidade de resposta, gerando um melhor prognóstico e qualidade de vida para o paciente como observamos neste trabalho. O uso de exames laboratoriais mais simples, como hemograma e o sumário de urina são extremamente importantes para identificação da doença em seu início, onde mediante a alterações nos parâmetros clínicos do paciente, vão alertar os profissionais de saúde que irão encaminhar para um método diagnóstico mais específico. Importante frisar técnicas de imagem, como PET-CT e a tomografia computadorizada, além da citogenética, trazem a possibilidade de diagnósticos ainda mais rápidos e precoces, identificando a doença no início e acelerando o tratamento, ainda que não se tenha uma cura específica. Apesar de tais técnicas representarem um grande benefício na vida dos pacientes, a velocidade para que estes exames sejam marcados e realizados ainda é um empecilho para o avanço no diagnóstico do MM. Também é manifesta a necessidade de mais pesquisas relacionadas aos métodos diagnósticos, mais voltados à parte molecular, onde ainda se tem um vasto caminho para se estudar e continuar progredindo acerca deste tema tão rico e importante. Posteriormente sugere-se uma nova análise de trabalhos, com o intuito de verificar o avanço sobre o tema.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CARVALHO, Lidiane Vasconcelos do Nascimento. Galectinas no mieloma múltiplo: avaliação da sua utilização como marcador de prognóstico. 2021. Tese (Doutorado em Inovação Terapêutica) - Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2021.

Disponível em:

<https://repositorio.ufpe.br/handle/123456789/42475>. Acesso em 01 fev. 2022.

DIAS, Alessandra Gomes et al. Caracterização dos sinais e sintomas clínicos do mieloma múltiplo e os atuais métodos de diagnóstico laboratorial. *Uningá Review Journal*, v. 21, n. 1, 2015. Disponível em:

<http://revista.uninga.br/index.php/uningareviews/article/view/1620/1231>.

Acesso em 02/05/2022.

FALCÃO, Roberto P.; DALMAZZO, Leandro Felipe F. O valor da imunofenotipagem para o diagnóstico do Mieloma Múltiplo e na avaliação da doença residual mínima. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v. 29, p. 3-9, 2007.

FARIA, Rosa Malena D.; SILVA, Roberta O. Paula. Gamopatias monoclonais: critérios diagnósticos e diagnósticos diferenciais. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v. 29, n. 1, p. 17-22, 2007. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/rbhh/a/dYBg793kbWv8zHnGqCtvrXq/?format=pdf&lang=pt> . Acesso em 01 fev. 2022.

SAN-MIGUEL, Jesús F.; PAIVA, Bruno; GUTIÉRREZ, Norma C. New Tools for Diagnosis and Monitoring of Multiple Myeloma. *American Society of Clinical Oncology*. maio de 2013. DOI: 10.14694/EdBook_AM.2013.33.e313. Disponível em: https://ascopubs.org/doi/pdf/10.14694/EdBook_AM.2013.33.e313 . Acesso em 01 fev. 2022.

SILVA, Roberta O. Paula et al. Mieloma múltiplo: características clínicas e laboratoriais ao diagnóstico e estudo prognóstico. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v. 31, p. 63-68, 2009

GRUPO DE TRABALHO INTERNACIONAL DO MIELOMA. Critérios para a classificação de gamopatias monoclonais, mieloma múltiplo e distúrbios relacionados: um relatório do International Myeloma Working Group. *Jornal britânico de hematologia* , v. 121, n. 5, pág. 749-757, 2003.

HONG, Junshik; LEE, Jae Hoon. Avanços recentes no mieloma múltiplo: uma perspectiva coreana. *The Korean Journal of Internal Medicine* , v. 31, n. 5, pág. 820, 2016.

KARIYAWASAN, CC et al. Mieloma múltiplo: causas e consequências do atraso no diagnóstico. *QJM: Um Jornal Internacional de Medicina* , v. 100, n. 10, pág. 635-640, 2007.

LOPES, Tânia Marcela Rodrigues. *Evolução do mieloma múltiplo sob tratamento com os novos fármacos: a propósito de um caso clínico*. 2017.

Tese de Doutorado. Disponível em:

<https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/33570/1/TaniaMRLopes.pdf>. Acesso em 28/04/2022.

MOSEBACH, Jennifer et al. Multiple myeloma guidelines and their recent updates: implications for imaging. In: *RöFo-Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*. © Georg Thieme VerlagKG, 2019. p. 998-1009.

RAJKUMAR, S. Vicente. Critérios de diagnóstico atualizados e sistema de estadiamento para mieloma múltiplo. *Livro Educacional da Sociedade Americana de Oncologia Clínica* , v. 36, p. e418-e423, 2016.

RAJKUMAR, S. Vicente. Mieloma hoje: definições de doenças e avanços no tratamento. *Jornal americano de hematologia*, v. 91, n. 1, pág. 90-100, 2016.

SANTOS, J. S. A. D. et al. Análise comparativa entre hibridização in situ por fluorescência e cariótipo em pacientes com mieloma múltiplo e a importância de ambas as pesquisas. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, v. 43, p. S192, 2021.

SÃO MIGUEL, Jesús F. et al. Diagnóstico convencional no mieloma múltiplo. *European Journal of Cancer* , v. 42, n. 11, pág. 1510-1519, 2006.

SONNEVELD, Pieter et al. Tratamento do mieloma múltiplo com citogenética de alto risco: um consenso do International Myeloma Working Group. *Sangue, The Journal of the American Society of Hematology*, v. 127, n. 24, pág. 2955-2962, 2016.