

ALANA JOCELINA MONTENEGRO DE CASTRO

MIELOMA MÚLTIPLO

- aspectos citomorfológicos de relevância
na avaliação do prognóstico -

Trabalho apresentado como re-
quisito final ao Curso de Espe-
cialização em Hematologia e He-
moterapia - Convênio UFC-MEC-
BID III.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FORTALEZA - CEARÁ
1986

AGRADECIMENTOS

- Dr. José Murilo Martins, pelos ensinamentos recebidos durante o curso, o incentivo e a orientação no presente trabalho.
- Dra. Maria da Silva Pitombeira, pela sua enorme ajuda, sem a qual o referido trabalho não seria realizado.
- Professor Roberto Cláudio Frota Bezerra, pelo dedicado trabalho de planejamento estatístico.
- Bibliotecária Norma Carvalho Linhares, pelo precioso auxílio na pesquisa bibliográfica.
- Colegas e amigos do curso, por todos esses meses de maravilhosa convivência.
- Minha família, pelo grande estímulo e compreensão prestados no decorrer do curso.

Í N D I C E

RESUMO	1
INTRODUÇÃO	2
REVISÃO DA LITERATURA	2
MATERIAL E MÉTODOS	10
RESULTADOS	12
DISCUSSÃO	23
CONCLUSÃO	25
SUMMARY	27
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	28

MIELOMA MÚLTIPLO *

- aspectos citomorfológicos de relevância na avaliação do prognóstico -

Alana Jocelina Montenegro de Castro **

No presente trabalho foi feita uma revisão da literatura, uma análise da citologia medular e um estudo da sobrevida de 26 pacientes com mieloma múltiplo.

As características citomorfológicas foram correlacionadas com sobrevida; a percentagem de plasmoblastos mostrou uma correlação estatisticamente significativa, e os demais parâmetros não revelaram correlação com a sobrevida. Alguns desses achados foram discordantes com aqueles relatados por outros autores. Isso pode ser explicado em parte porque o grupo estudado foi pequeno.

Foi realizada uma classificação dos pacientes de acordo com o tipo morfológico do mieloma múltiplo, e a análise da sobrevida desses pacientes revelou um pior prognóstico no mieloma múltiplo de células gigantes.

A análise da sobrevida global, demonstrou uma probabilidade de sobrevida a 3 e a 5 anos de 55%. Os pacientes com mais de 6 meses de doença diagnosticada apresentaram uma probabilidade de sobrevida a 3 anos de 76% e a 5 anos de 60%.

* Trabalho apresentado como requisito final ao Curso de Especialização em Hematologia e Hemoterapia - Convênio UFC-MEC-BID III.

** Médica patologista clínica do Laboratório Central do Hospital Universitário Professor Walter Cantídio, da Universidade Federal do Ceará.

① INTRODUÇÃO

[Mieloma múltiplo é uma proliferação neoplásica de células plasmáticas produtoras, na maioria das vezes, de uma imunoglobulina monotípica específica.] Essa infiltração ocorre no início do curso do mieloma e [a aspiração de material da medula esternal geralmente revela o diagnóstico] (10-12-15-20-23-28-31)

[A doença foi reconhecida pela primeira vez por MAC INTYRE em 1846. Desde que em 1929 ARIKIN introduziu o método da aspiração medular, têm-se voltado a atenção para a utilização desta técnica como meio diagnóstico⁽⁵⁾.]

[Por se tratar de uma doença maligna com um curso sempre desfavorável e uma sobrevida média de 1 ano e meio a 3 anos, alguns autores têm se preocupado em estudar a influência dos fatores de prognóstico na sobrevida dos pacientes] (2-13-14-19-22-25-27).

Como nos linfomas e em alguns tumores sólidos as características morfológicas das células têm sido empregadas como meio de avaliar o prognóstico, o objetivo do presente trabalho é investigar a relação entre as alterações morfológicas das células plasmáticas e o tempo de sobrevida dos pacientes com mieloma múltiplo.

REVISÃO DA LITERATURA

Segundo WALDENSTRÖM a melhor definição de mieloma é uma proliferação das células plasmáticas localizada sobre toda a medula óssea e, em fases mais avançadas, por todo o resto do corpo⁽³¹⁾.

Alguns autores relatam que as características clínicas, celulares, histológicas e séricas do mieloma permitem catalogá-lo como neoplasia imunoproliferativa⁽²⁶⁾.

1 - Histórico

O mieloma múltiplo também designado doença de Kahler foi reconhecida por WATSON e MACINTYRE, em 1845, estudando um paciente que sofria dores ósseas, e cuja urina apresentava uma proteína anormal, estudada por HENRY BENCEJONES, que a descreveu com detalhes em 1847. A expressão "Mieloma Múltiplo" foi introduzida por RUSTIZKY em 1873, e KAHLER descreveu minuciosamente um caso em 1889. Em 1890 CAJAL descreveu o plasmócito e, em 1900 WRIGHT demonstrou que as células do mieloma eram de origem plasmocelular. A 1ª publicação sobre o diagnóstico do mieloma a partir da punção externa foi publicada por ZADECK e LIEHTEIN⁽⁵⁻⁶⁻²⁸⁻³⁰⁻³¹⁾.

2 - Incidência

Segundo estatísticas norte-americanas o mieloma múltiplo representa 1% de todas as neoplasias e 10% das neoplasias hematológicas, incidindo em cerca de 2 a 3 por 100.000 habitantes. Atinge mais a indivíduos do sexo masculino acima de 40 anos com incidência máxima após os 70 anos⁽⁷⁻⁹⁾.

No nosso meio o mieloma múltiplo representou 1,02% de todos os atendimentos nos serviços de Hematologia do Hospital Universitário Professor Walter Cantídio e do Instituto de Hematologia e Patologia do Ceará.

3 - Etiologia

A etiologia do mieloma múltiplo permanece desconhecida. Vários fatores estão envolvidos, embora sem posição totalmente definida⁽²³⁾.

A ocorrência entre parentes tem surgido um possível fator hereditário. KYLE et al, PIETRUSZKA et al e BRUGIATELLI et al relataram 6 casos de mieloma múltiplo no casal (esposo e esposa). A explicação que estes autores deram para essa ocorrência foi, de uma coincidência, ou o casal estava exposto a um agente etiológico comum⁽⁸⁾.

Infecções crônicas, infecções a vírus e reações de

hipersensibilidade também têm sido consideradas na gênese do mieloma múltiplo⁽²⁰⁾.

Alguns autores têm postulado que a proliferação de células plasmáticas se deve a um estímulo antigênico constante e específico, e que as paraproteínas monoclonais "M" são anticorpos dirigidos contra antígenos ainda não determinados⁽³²⁾.

4 - Fisiopatologia

Os sintomas e sinais observados no mieloma múltiplo são decorrentes da infiltração dos tecidos, por uma linhagem de células plasmáticas anormais. Essa infiltração plasmocitária pode ser inicialmente localizada e com a evolução torna-se disseminada, resultando daí as alterações básicas da doença, que são hematológicas, protéicas e ósseas⁽²⁰⁾.

As células plasmáticas do mieloma produzem na maioria dos casos uma imunoglobina anormal reconhecida na eletroforese como uma proteína simples (monoclonal). Segundo MUNDY et al, estas células secretam também um fator ativador da osteólise, diferente das prostaglandinas e do parathormônio. Junto com a paraproteinemia e a osteólite, ocorre uma diminuição na síntese de imunoglobulinas policlonal normal, com conseqüente predisposição do paciente à infecção. Essa paraproteinemia leva a um aumento da viscosidade sanguínea, ocasionando fenômenos trombo-oclusivos, principalmente de cérebro, retina e glomérulos. Resulta também da produção anormal de imunoglobulina a presença da proteína de BENCE-JONES na urina⁽¹⁻³⁻¹⁹⁾.

A infiltração da medula óssea por células plasmáticas ocasiona uma supressão da eritropoiese, granulocitopoiese e megacariocitopoiese⁽³⁾.

5 - Tipos de mieloma

O mieloma múltiplo se classifica em 5 tipos de acordo com a fração da imunoglobulina produzida em excesso por grupos plasmocitários anormais. O mieloma de BENCE JONES, o

mieloma do tipo IgG, que é o mais freqüente (60% dos casos), seguido pelo tipo IgA (20% a 25% dos casos). O mieloma IgD tem baixa freqüência (1% a 2% dos casos) e poucos casos do tipo IgE são referidos⁽²⁰⁾.

6 - Quadro clínico

Dores ósseas. É o sintoma mais freqüente, ocorrendo em cerca de 90% dos casos. Localizadas preferencialmente nas costas, com irradiação para a região anterior do tórax e podem também ser referidas nas costelas e ossos longos. Em geral as dores são de média intensidade, embora possam ser muito intensas. Surgem espontaneamente e são exacerbadas com os movimentos⁽⁶⁻¹²⁻²³⁻²⁸⁻³⁰⁻³¹⁻³³⁾.

Fraturas ósseas. São encontradas em 60% dos casos. Podem ser espontâneas ou provocadas por traumatismo. A fratura de vértebras é a mais comum, com achatamento do corpo vertebral. Comumente há rápida formação do calo ósseo que pode ser devida a hipercalcemia presente nessa doença⁽⁶⁻¹²⁻²³⁻²⁸⁻³⁰⁻³⁹⁾.

Anemia. A anemia está geralmente presente no momento do diagnóstico em 80% dos casos, e explica sintomas tais como fraqueza, fadiga e intolerância a exercícios. Ela pode ser agravada pelo aparecimento de um componente hemolítico auto-imune, fenômenos hemorrágicos, deficiência nutricional, infecções freqüentes e insuficiência renal. HOWEVER e SNAPPER & KAHN (1964) sugeriram que os danos que o tecido mielomatoso causa na função normal da medula óssea é um fator patogênico mais importante na anemia, que a substituição da medula óssea pelas células plasmáticas⁽⁷⁻¹²⁻²³⁾.

Susceptibilidade à infecções. Explicada em parte pela produção anormal de anticorpos e a depleção leucocitária é considerada um fator adicional na manutenção dos estados infecciosos⁽²⁰⁾. Infecções bacterianas decorrentes particularmente no trato respiratório, trato urinário, pele

e meninges são características. *Diplococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* e bactérias gram-negativas são os agentes causadores mais comuns. Infecções virais, particularmente Herpes Zoster, também são freqüentes⁽¹²⁻²³⁾.

Doença renal. É uma característica concomitante do mieloma múltiplo. Várias alterações funcionais e histológicas podem ser encontradas, constituindo o chamado "rim mielomatoso". Insuficiência renal pode se desenvolver secundária à infecção, hipercalcemia, hipercalciúria, hiperuricemia, amiloidose e infiltração por células mielomatosas. A síndrome nefrótica é mais característica da associação com amiloidose. A síndrome de Fanconi também pode ocorrer⁽¹²⁻²⁰⁻²⁸⁻³⁰⁻³¹⁾.

Hipercalcemia. Está presente em cerca de um terço dos pacientes no diagnóstico, e freqüentemente complica o curso da doença. Os sintomas iniciais são anorexia, náuseas, vômitos, poliúria, polidipsia, letargia e sonolência. A instalação da hipercalcemia exige um pronto e agressivo tratamento⁽¹²⁻²⁰⁻²³⁾.

Sintomas neurológicos. Estão presentes em grande número de casos. Podem ocorrer em consequência de compressão de raízes nervosas, secundária ao colapso de vértebra, de infiltração mielomatosa ou de neurite periférica não compressiva. Estas complicações resultam em intensos fenômenos dolorosos, como também em paraplegia, quadriplegias e perda de função esfinteriana. Crises convulsivas e episódios psicóticos foram observados no quadro terminal da doença⁽²⁰⁻²¹⁻²³⁾.

Síndrome de hiperviscosidade. É mais comum nos pacientes com mieloma tipo IgM. O aumento da viscosidade sanguínea acarreta sintomas de redução da velocidade circulatória, principalmente ao nível do sistema nervoso central, retina e pulmões⁽¹²⁻²⁰⁾.

Outros achados. Amiloidose, tumores extraósseos de células plasmáticas e infiltração difusa de outros órgãos como fígado, baço e gânglios⁽¹²⁻²⁰⁾.

7 - Quadro laboratorial

Sangue periférico. Anemia Normocítica e normocrômica é freqüentemente presente com níveis de hemoglobina variando entre 7,0 e 10,0 g%. Observa-se acentuada formação em "ROULEAUX" das hemácias nos esfregaços de sangue periférico⁽⁵⁻¹²⁻²⁰⁻²³⁻³⁰⁾.

A velocidade de hemossedimentação está geralmente muito aumentada, na maioria dos casos a primeira hora é acima de 100mm⁽²⁰⁾.

Os leucócitos e as plaquetas podem estar diminuídos em cerca de um terço dos casos antes do tratamento. A contagem diferencial geralmente mostra uma linfocitose relativa. Pode ocorrer de 0,5 a 10% de células plasmáticas no sangue periférico. Se a percentagem dessa célula ultrapassar a 20%, deve ser considerada a hipótese de leucemia de células plasmáticas.⁽¹²⁻²⁰⁾

Medula óssea. O número de células plasmáticas varia de um caso para outro e até na mesma medula de um ponto da punção para outro⁽¹²⁾. Segundo BERGSAGEL, pacientes que apresentam mielofibrose com hipoplasia da série eritróide e mielóide podem ter um aumento apenas relativo do número de células plasmáticas. A infiltração plasmocitária é geralmente superior a 10% no momento do diagnóstico⁽⁶⁻¹⁰⁻¹²⁻¹⁶⁻²⁰⁾.

[Morfologicamente a população de células plasmáticas pode variar. Os plasmócitos são células maduras ovaladas, com um núcleo excêntrico, de cromatina densa, basofilia citoplasmática e uma área clara perinuclear⁽¹³⁻¹⁷⁻¹⁸⁾. As células plasmáticas imaturas, plasmoblastos, têm um núcleo central grande e imaturo com nucléolos e um citoplasma pequeno⁽¹³⁻¹⁷⁻¹⁸⁾. As células plasmáticas multinucleadas podem

apresentar de 2 a 15 núcleos e são provavelmente decorrentes de uma falha na divisão citoplasmática na hora da divisão nuclear⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. (Fig. 7) Células em chama ("Flaming cells"), com profunda acidofilia na margem citoplasmática devido a acumulação de glicoproteína, são características do mieloma IgA. (Fig. 8) Inclusões intranucleares e intracitoplasmáticas, incluindo pequenos corpos de RUSSEL são observadas⁽⁵⁻⁶⁻¹⁷⁻¹⁸⁾. Células plasmáticas apresentando vacúolos formando as chamadas células de MOTT⁽²⁸⁾ são vistas freqüentemente. Alguns casos têm sido descritos na literatura de fagocitose em células plasmáticas⁽¹⁻²⁴⁾.

A citoquímica para fosfatase ácida é fortemente positiva no mieloma múltiplo, em contraste com as células plasmáticas da gamopatia monoclonal benigna⁽¹²⁾.

Bioquímica do sangue. A proteinemia está freqüentemente aumentada, às custas das imunoglobulinas. Comumente ocorre diminuição da albumina⁽⁶⁻¹²⁻²⁰⁻²³⁻²⁸⁾.

A eletroforese do soro mostra um aumento da globulina em pico, do tipo monoclonal (componente M). Pela técnica da imunoeletroforese é possível caracterizar o tipo de mieloma⁽²⁰⁾.

A fosfatase alcalina é normal ou ligeiramente aumentada. A azotemia e hiperuricemia são achados comuns na vigência de insuficiência renal⁽⁶⁻¹²⁻³¹⁾.

A proteinúria de BENCE JONES, quando presente, é um achado quase patognomônico do mieloma múltiplo, e pode proceder, meses e anos, à instalação de um quadro definido da doença⁽¹²⁻²⁰⁻²³⁾.

Deve ser determinada sistematicamente à excreção urinária de albumina, ácido úrico e cálcio em todo paciente mielomatoso⁽²⁰⁾.

* Approximately 25% of cases of myeloma are associated with the production of only Bence Jones protein, without an M-type abnormal serum protein.

8 - Aspectos radiográficos

As alterações radiográficas mais comuns são as lesões osteolíticas, denominadas lesões em "saca bocado". Observa-se também, em muitos casos, uma osteoporose difusa⁽²⁰⁻³⁰⁾.

As lesões mielomatosas são freqüentemente localizadas nos ossos chatos. Os ossos do crânio são em geral os primeiros a serem atingidos. Na coluna vertebral observa-se osteoporose e colapso de vértebras⁽¹²⁾.

9 - Tratamento

Consta de: cuidados gerais com o paciente - manter a deambulação e hidratação adequada, -tratamento sintomático e quimioterapia. Esta tem melhorado os sintomas e prolongado a sobrevida dos pacientes com mieloma múltiplo. O tratamento com Melphalan oral dado intermitentemente em altas doses ou continuamente em baixas doses em combinação com a prednisona, produz uma regressão da doença em 50% dos pacientes, e a média de sobrevida é elevada de 24 para 36 meses. Resposta semelhante é obtida com outros agentes alquilantes ou nitrosureas, havendo na literatura médica vários esquemas quimioterápicos alternativos, dependendo do estágio e extensão da doença⁽⁹⁻¹²⁾.

10 - Curso e Prognóstico

Os pacientes com mieloma múltiplo têm uma sobrevida média de 1 ano e meio a três anos, que foi aumentada para 5 anos com o advento da quimioterapia. A idade e o sexo têm pouca influência no prognóstico. Segundo BERGSAGEL a perda de 10% ou mais de peso está freqüentemente associada com um pior prognóstico. Febre não relacionada com infecções é também um fator de mau prognóstico. Os pacientes com mieloma do tipo IgM têm uma melhor sobrevida⁽⁶⁻³⁰⁾.

O grau da anemia, a calcemia, a extensão das lesões osteolíticas, a taxa sérica do componente M e o grau da pro-

teinúria de BENCE JONES são também considerados fatores de prognóstico⁽⁴⁻⁶⁻¹²⁻²²⁻²⁵⁻³²⁾.

Segundo WUTKE o mieloma múltiplo pode ser classificado em:

- 1 - M M plasmocítico - predominância de plasmócitos, plasmoblastos menos de 15%;
- 2 - M M misto - plasmoblasto entre 15% e 50%;
- 3 - M M plasmoblástico - plasmoblasto acima de 50%;
- 4 - M M células gigantes - presença de algumas células grandes plurinucleadas⁽²⁹⁾.

O estadiamento clínico de DURIE e SALMON é baseado na massa celular total e nos parâmetros clínicos.

O estágio I tem uma massa celular baixa, $0,3 \times 10^{12}$ células/m² de superfície corporal (SC). Geralmente os pacientes apresentam uma hemoglobina superior a 10g, um nível de cálcio sérico menor que 12mg/100ml, um nível de creatinina sérica menor de 2mg/100ml, uma concentração do componente M(CM) baixa e menos de 3 lesões líticas no esqueleto.

O estágio III tem grande massa celular, mais de $1,2 \times 10^{12}$ células/m² SC, uma concentração de hemoglobina menor que 8,5g/100ml, um nível sérico de cálcio maior que 12mg/100ml, creatinina sérica maior de 2mg/100ml, uma concentração alta de CM e extensas lesões ósseas.

O estágio II é de massa intermediária, entre $0,3-1,2 \times 10^{12}$ células/m² SC e com parâmetros clínicos entre os estágios I e III.

MATERIAL E MÉTODO

~~Foram estudados 26~~ pacientes com mieloma múltiplo registrados consecutivamente entre novembro de 1978 e dezembro de 1985; ~~22 desses pacientes eram~~ do Hospital Universitário Prof. Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará, e 4

do instituto de Hematologia e Patologia do Ceará.

Realizamos uma revisão dos prontuários anotando os dados referentes à idade, sexo e data da primeira consulta, dados clínicos, resultados laboratoriais, tratamento, evolução e data do último contato numa ficha individual previamente elaborada (Fig. 1).

Fizemos um estudo retrospectivo das lâminas dos primeiros mielogramas de cada paciente, obtidos dos arquivos do laboratório central do Hospital Universitário Prof. Walter Cantídio e do Instituto de Hematologia e Patologia do Ceará.

A medula óssea foi aspirada por punção externa e os esfregaços corados pelo May-Grunwald-Giemsa.

O estudo das lâminas, sob microscopia óptica, consistiu primeiro de uma leitura do mielograma e uma contagem de 300 células medulares para determinar o percentual da infiltração plasmática. A seguir fizemos uma contagem diferencial em 500 células plasmáticas, determinando a percentagem de plasmócitos, plasmoblastos, células em chama, células plasmáticas com vacúolos (células de Mott), células plasmáticas multinucleadas, células plasmáticas contendo corpos de RUSSEL, e células plasmáticas apresentando fagocitose⁽⁴⁻⁵⁻¹⁰⁻¹³⁻¹⁶⁻¹⁷⁻¹⁸⁻²⁹⁾. Todos esses dados foram registrados em um segundo modelo de ficha (Fig. 2).

Fizemos então uma correlação da sobrevida determinada pelo tempo transcorrido do diagnóstico até a morte ou data do último contacto⁽⁴⁾.

Em seguida, classificamos os pacientes segundo a classificação citomorfológica de WUTKE, dividindo-os em grupos e correlacionando com a sobrevida⁽²⁹⁾.

Por último, utilizando a curva de sobrevida actuarial, determinamos a probabilidade de sobrevida de todos os 26 pacientes, e dos pacientes com mais de 6 meses de doença⁽²¹⁾.

RESULTADOS

A idade dos pacientes estudados, variou de 36 a 82 anos, com uma média de 60 anos. Dez pacientes eram do sexo feminino e 16 do sexo masculino.

A sobrevida variou de 11 a 73 meses: 42,3% dos pacientes tiveram uma sobrevida inferior a 6 meses, 30,7% de 6 a 18 meses e 27% tiveram uma sobrevida superior a 18 meses. (TABELA I)

Encontramos os seguintes resultados da infiltração da medula óssea por células plasmáticas: 26,9% dos pacientes apresentaram de 10 a 25% de células plasmáticas; 46,1% apresentaram de 25 a 50%; 7,8% de 50 a 75% e 15,3% apresentaram uma infiltração acima de 75%. (Fig. 3) Não houve correlação estatisticamente significativa da sobrevida com a infiltração. (TABELA VII)

A distribuição dos casos, de acordo com a percentagem de plasmócitos, plasmoblastos, células "em chama", células plasmáticas com vacúolos e células plasmáticas multinucleadas, se expressa nas TABELAS II, III, IV, V e VI.

Não houve correlação da sobrevida com a percentagem de plasmócitos, células "em chama", células plasmáticas com vacúolos e células plasmáticas multinucleadas. (Fig. 4)

Encontramos uma correlação estatisticamente significativa entre a sobrevida e a percentagem de plasmoblastos ($t = 0,461$). (TABELA VII, Fig. 4)

Segundo a classificação de WUTKE, 10 de nossos pacientes apresentaram mieloma múltiplo tipo plasmocítico (grupo 1), 12 eram do tipo misto (grupo 2), 3 do tipo plasmoblástico (grupo 3) e um paciente era do tipo de mieloma múltiplo de células gigantes (grupo 4). A sobrevida média do grupo 1 foi de 7,9 meses, do grupo 2 de 15,3 meses, do grupo 3 de 39 meses e do grupo 4 de 2 meses. (TABELA VIII)

A curva actuarial de sobrevida do total da amostra (26 pacientes), demonstrou uma probabilidade de sobrevida à 3 e a 5 anos de 55%. (FIGURA 5) Os pacientes com mais de 6 meses de doença, apresentaram uma probabilidade de sobrevida a 3 anos de 76% e a 5 anos de 60%. (Fig. 6)

Juliano

TABELA I - Sobrevida em 26 pacientes com mieloma múltiplo.

Sobrevida % meses	nº de casos	%
0 - 6	11	42,3
6 - 18	8	30,7
> 18	7	27,0
TOTAL	26	100,0

Fonte: HC. UFC - IHPC, 1978-1985.

TABELA II - Distribuição de plasmócitos em pacientes portadores de MM.

Plasmócitos %	nº de casos	%
10 - 40	4	15,4
40 - 70	3	11,5
> 70	19	73,1
TOTAL	26	100,0

Fonte: HC. UFC - IHPC, 1978-1985.

TABELA III - Distribuição de plasmoblastos em pacientes portadores de MM.

Plasmoblastos %	nº de casos	%
0 - 20	18	69,2
20 - 40	5	19,3
40 - 60	0	0,0
60 - 80	3	11,5
TOTAL	26	100,0

Fonte: HC. UFC - IHPC, 1978-1985.

Juliete

TABELA IV - Distribuição das células "em chamas" em pacientes portadores de MM.

Células "em chama" %	nº de casos	%
0 - 5	21	80,7
5 - 20	4	15,4
> 20	1	3,9
TOTAL	26	100,0

Fonte: HC. UFC - IHPC, 1978-1985.

TABELA V - Distribuição das células plasmáticas com vacúolos em pacientes com MM.

Células plasmáticas com vacúolos %	nº de casos	%
0 - 1	21	80,7
1 - 5	5	19,3
> 5	0	0,0
TOTAL	26	100,0

Fonte: HC. UFC - IHPC, 1978-1985.

TABELA VI - Distribuição das células plasmáticas multinucleadas em pacientes com MM.

Células plasmáticas multinucleadas %	nº de casos	%
0 - 5	23	88,5
5 - 10	2	7,7
10 - 20	0	0,0
> 20	1	3,8
TOTAL	26	100,0

Fonte: HC. UFC - IHPC, 1978-1985.

TABELA VII - Correlação da sobrevida com a infiltração e a morfologia celular.

Variáveis	Coefficiente de correlação
Sobrevida x infiltração	-0,172
" x plasmócitos	-0,341
" x plasmoblastos	0,461*
" x células "em chama"	-0,242
" x células plasmáticas c/vacúolos	-0,040
" x células plasmáticas nucleadas	-0,034

* significativo ao nível de significância $\alpha = 0,05$.

plano *ore*
TABELA VIII - Distribuição da média da sobrevida de 26 pacientes com MM, segundo a classificação morfológica.

Tipo do mieloma múltiplo	nº de casos	Sobrevida meses
Plasmocítico	10	7,9
Misto	12	15,3
Plasmoblástico	3	39,0
Células gigantes	1	2,0

MIELOMA MULTIPLO

FICHA Nº _____ PROPRIETÁRIO _____

PAZ E _____

IDADE _____ SEXO _____ CÔR _____ PROFISSÃO _____

ESTADO CIVIL _____ NATURALIDADE _____

RESIDÊNCIA _____

DATA DA 1ª CONSULTA _____

INÍCIO DOS 1ºS SINTOMAS _____

QUEIXAS INICIAIS: Dor óssea	Sint. neurológico	Emagrecimento
Anemia	Frat. patológico	Herpes zoster
Cansaço	Hemorragias	Tromboflebite
Inf. resp.	Tu ósseo	Outros: _____

QUEIXAS SUPSEQUENTES: Dor óssea	Sint. neurológico	Emagrecimento
Anemia	Frat. patológico	Herpes zoster
Cansaço	Hemorragias	Tromboflebite
Inf. resp.	Tu ósseo	Outros: _____

ANTECEDENTES FAMILIARES: _____

EXAMES COMPLEMENTARES:

HEMOGRAMA: Hc _____ Hb _____ Reticulócitos _____ Leucócitos _____

Linfócitos _____ Neutrófilos _____ Plaquetas _____

V H S _____

HISTOPATIA: Infiltração plasmocitária: _____ % Sem infiltração _____

ELETROFORESE: Proteína total _____ Albumina _____ Globulina _____ B _____ G _____

IMUNOGLOBULINAS: Ig M _____ Ig A _____ Ig G _____

BIOQUÍMICA: Cálcio: _____ Ácido Úrico: _____ Uréia _____

Creatinina: _____ Fosfatase Alcalina: _____

EXAME DE URINA: Rence Jones: Positivo _____ Negativo _____

Proteinúria de 24 horas _____

QUADRO RADIOLÓGICO: _____

TRATAMENTO: Drogas usadas: Melfalan _____ Ciclofosfamida _____

Corticóides _____ Andrógenos _____

Outros _____

Tempo de tratamento _____

Sobrevida: _____

COMPLICAÇÕES _____

CAUSAS IMEDIATA DE MORTE _____

RECURSOS: _____

FIGURA 1



MEC - UFC
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO

LABORATÓRIO CENTRAL

Serviço de Hematologia

NOME: _____ Data ____/____/____
Pront. _____

MELOGRAMA

- 1 - Celularidade Global -
- 2 - SE -
- 3 - SM -
- 4 - Relação M:E -
- 5 - Série Plasmocitária
 - 5.1 - Nº total de plasmócitos em relação ao global celular (300 Células)
 - 5.2 - Referencial plasmocitária (500 plasmócitos)
 - Plasmócitos maduros -
 - Plasmoblastos -
 - Célula de Mott -
 - Corpos Russel -
 - Fagocitose de hemácias -
 - Multinucleadas -
- 6 - Série Linfóide -
- 7 - Hemácias -
- 8 - Megacariócitos -

FIGURA 2

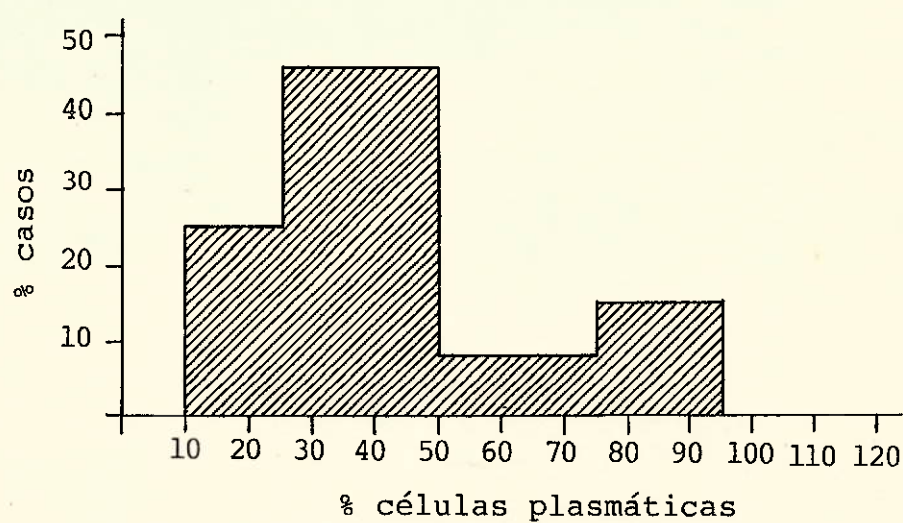


FIGURA 3 - Distribuição da frequência de células plasmáticas na medula óssea de ~~26~~ pacientes com mieloma múltiplo. *39*

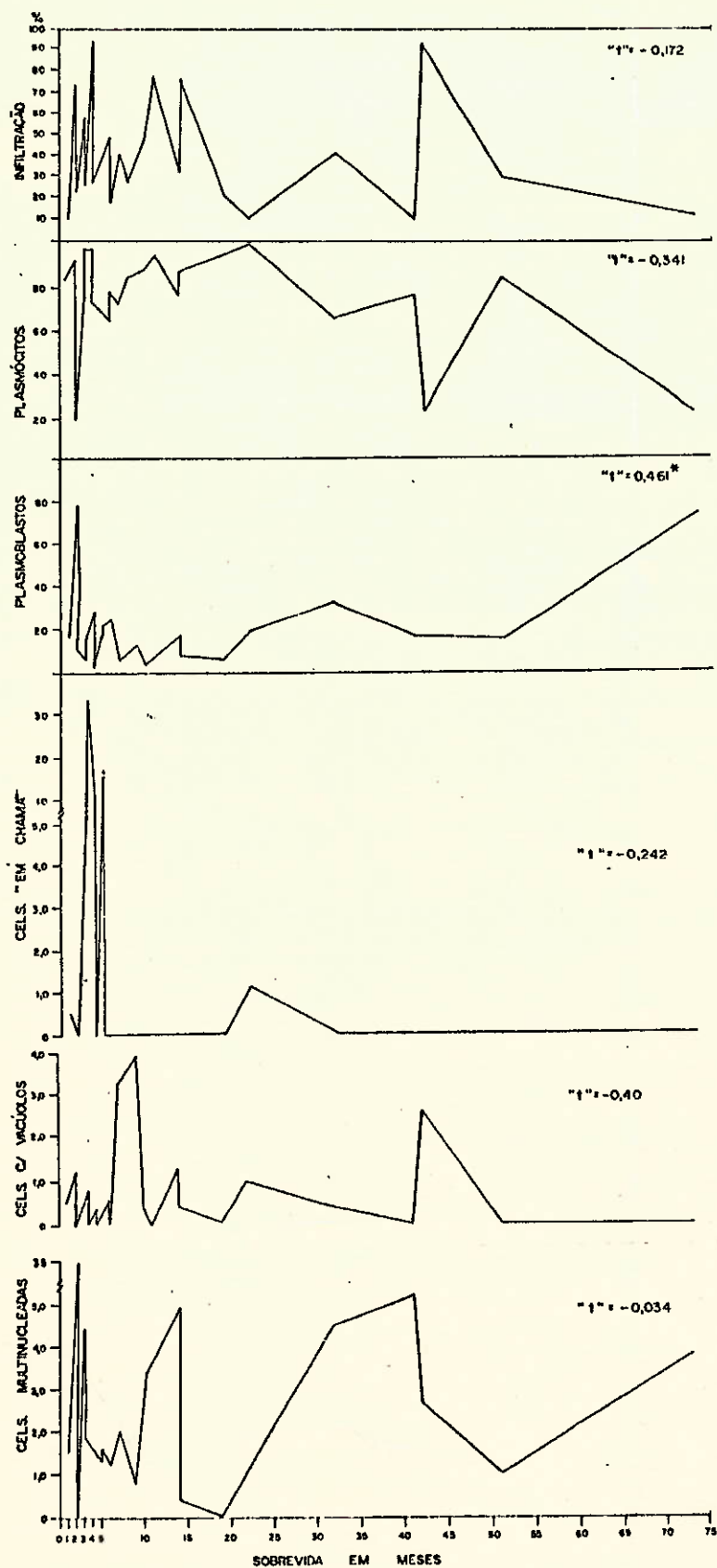


FIG. 4 - GRÁFICO DA CORRELAÇÃO DA SOBREVIDA COM A PERCENTAGEM DE PLASMÓCITOS, PLASMOBLASTOS, CÉLULAS FLAMING, CÉLULAS PLASMÁTICAS MULTINUCLEADAS, INFILTRAÇÃO, CÉLULAS PLASMÁTICAS COM VÁCUOS

* SIGNIFICATIVO AO NÍVEL DE SIGNIFICÂNCIA $\leq 0,05$

*classe
falta*

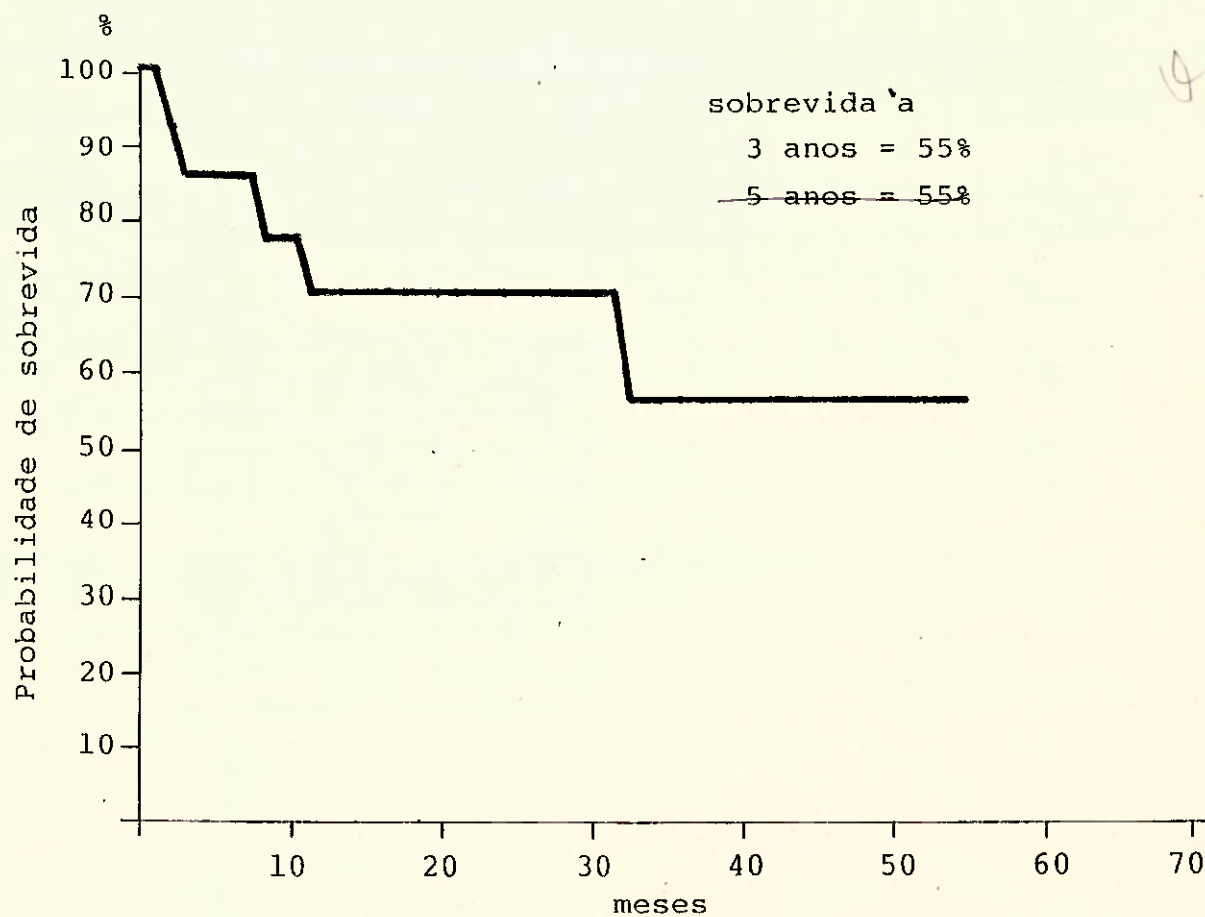


FIGURA 5 - Curva actuarial de sobrevivida em ~~26~~ pacientes com mieloma múltiplo.

39

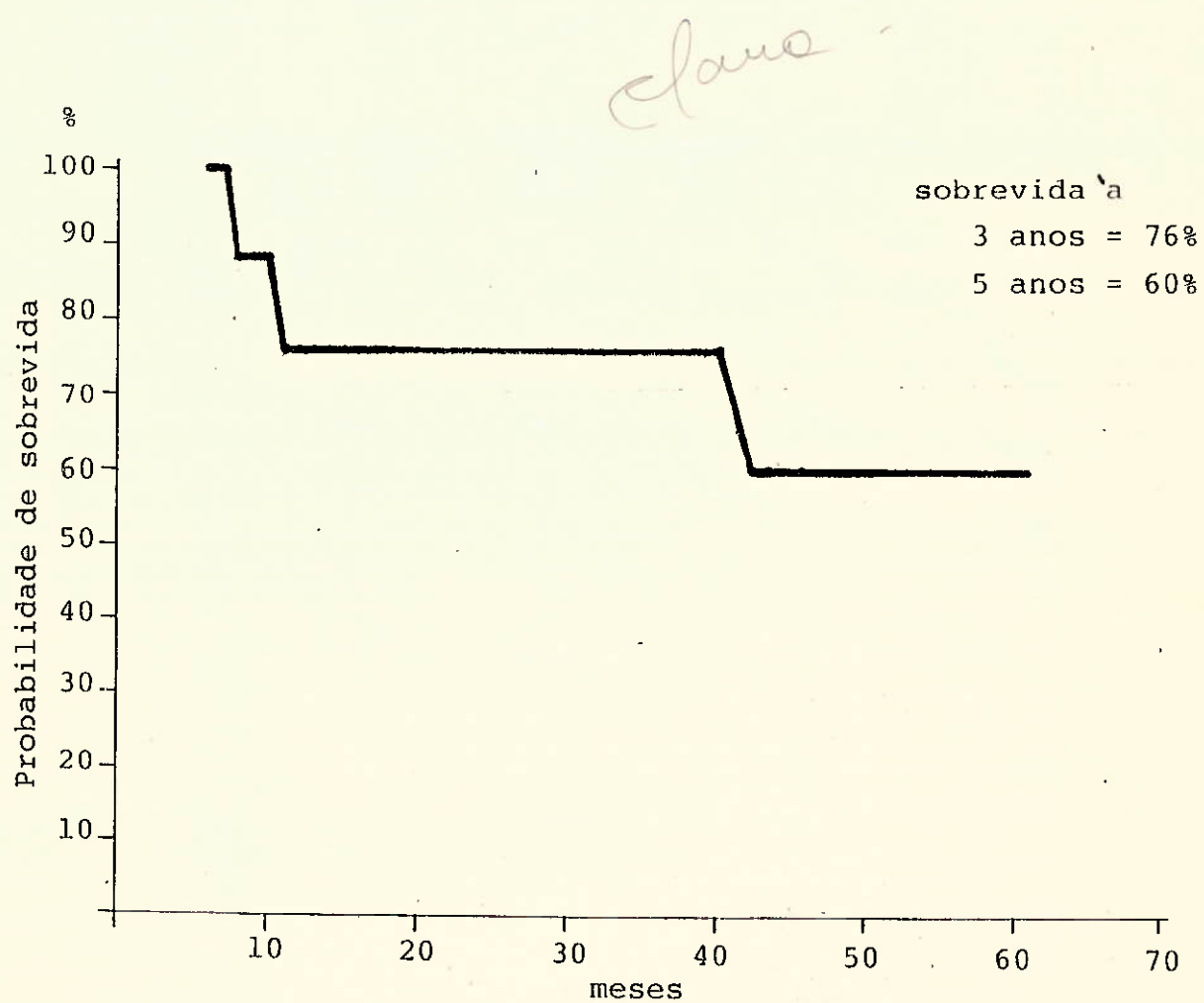


FIGURA 6 - Curva actuarial de sobrevida em 16 pacientes com mieloma múltiplo.

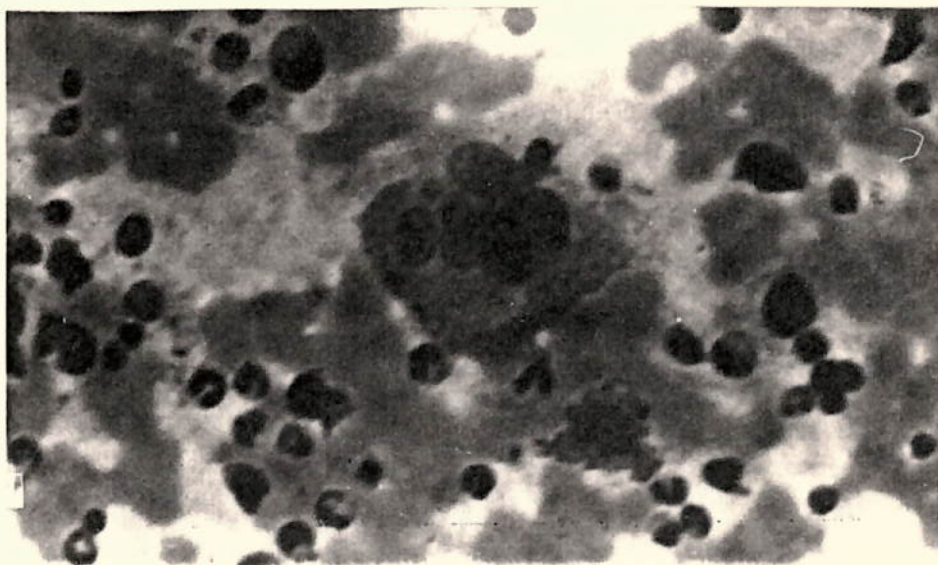


FIGURA 7 - Célula plasmática multinucleada.

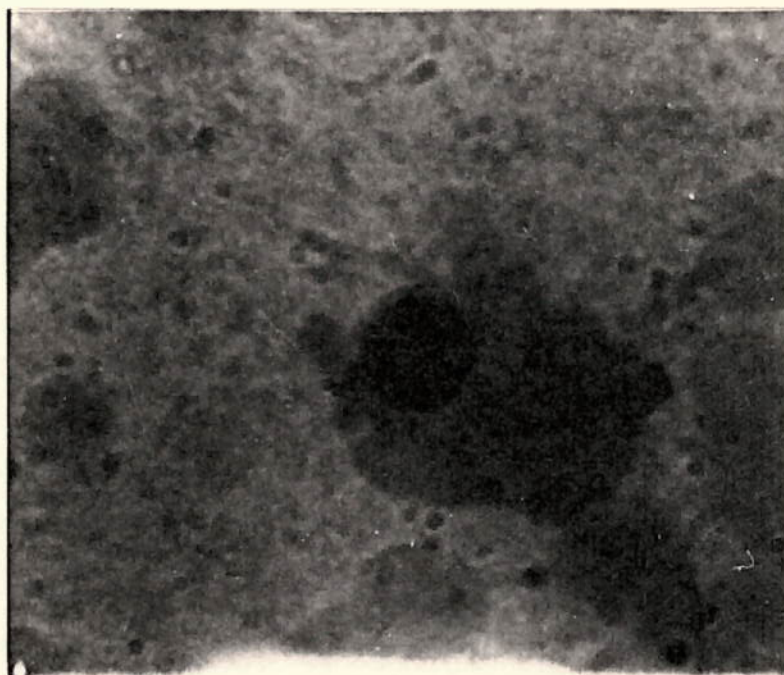


FIGURA 8 - Célula "em chama" (Flaming cell).

DISCUSSÃO

O prognóstico do MM tem sido, freqüentemente, alvo de estudos por parte de muitos autores⁽²⁻¹³⁻¹⁴⁻¹⁵⁻¹⁹⁻²²⁻²⁵⁻²⁷⁾.

Várias técnicas têm sido usadas para avaliar a sobrevida dos pacientes. Algumas consideram como fatores de prognóstico: o grau de anemia, a função renal, a taxa sérica de imunoglobulinas, a proteinúria de BENCE JONES, a hipercalemia, o número de lesões osteolíticas, a idade, e a febre sem infecção aparente⁽⁶⁻²⁵⁾.

A citomorfologia das células plasmáticas também tem sido considerada relevante no prognóstico do mieloma múltiplo⁽¹³⁾. Já em 1948, BAYARD⁽⁵⁾, demonstrou a correlação entre as características morfológicas dessas células e o tempo de sobrevida dos pacientes. Casos de mieloma tipo maduro (predomínio de plasmócitos), sobreviveram sem terapia por 6 anos, enquanto aqueles que apresentavam predomínio de células imaturas (plasmoblastos), faleceram dentro de 1 ano após o diagnóstico⁽⁵⁾. Alguns autores relataram que as células plasmáticas imaturas proliferam rapidamente e por isso têm um prognóstico desfavorável⁽⁴⁾.

O assincronismo núcleo-citoplasma das células plasmáticas está relacionado com a extensão da doença, mas este estudo só é realizado pela microscopia eletrônica. GRAHAM e BERNIER⁽¹⁵⁾ têm explorado a possibilidade de se quantificar o assincronismo pela microscopia óptica⁽⁷⁻³²⁾.

A infiltração da medula óssea por células plasmáticas, tem sido freqüentemente enfatizada por alguns autores como um sinal de pior prognóstico⁽⁴⁻¹³⁾.

Segundo a classificação de WUTKE⁽²⁹⁾, o mieloma de células gigantes (aquele que apresenta células plasmáticas multinucleadas), têm um prognóstico desfavorável.

Mais recentemente, numa tentativa de predizer o prognóstico dos pacientes, DURIE e SALMON⁽¹¹⁾, estadiaram o mieloma, baseados na massa celular (número total de células plasmáticas no corpo, calculado por uma técnica desenvolvida por SALMON), nas características clínicas e na sobrevida⁽⁶⁻¹¹⁾.

A análise estatística das características morfológicas da medula óssea dos pacientes estudados no presente trabalho, revelou algumas diferenças quando comparados com os achados relatados por outros autores⁽⁴⁻⁵⁻¹³⁾.

A não correlação da sobrevida com a infiltração por células plasmáticas, demonstrado em nossos resultados, pode ser devido ao fato do número de células plasmáticas em uma determinada amostra, não estar relacionada com a extensão da doença⁽¹²⁾. (Fig. 4)

A percentagem de plasmoblastos mostrou uma correlação estatisticamente significativa, ou seja, quanto maior a porcentagem de plasmoblastos, maior a sobrevida; entretanto, esse achado inicial não pode ser no momento considerado do ponto de vista clínico, devido ao pequeno número de pacientes estudados. (Fig. 4)

As outras características morfológicas, percentual de plasmócitos, células em chama, células plasmáticas com vacúolos e células plasmáticas multinucleadas, não mostraram correlação com a sobrevida estatisticamente significante. (Fig. 4)

Quando comparamos a sobrevida de nossos pacientes divididos em grupos segundo a classificação de WUTKE, com os achados de RAPAZZINI et al⁽²⁹⁾, observamos que houve uma diferença na sobrevida dos pacientes classificados nos grupos 1, 2 e 3; havendo concordância com o grupo 4, menor sobrevida (TABELA VIII).

A curva actuarial global dos 26 pacientes revelou uma probabilidade de sobrevida a 3 e 5 anos, menor do que a apresentada pela curva actuarial dos pacientes com mais de 6 meses de doença diagnosticada (Fig. 5). Isso era esperado porque no 2º grupo os pacientes estavam em fase de acompanhamento, ou seja, haviam ultrapassado os 6 meses do início de tratamento. Esses achados foram coincidentes com os relatados por outros pesquisadores⁽³⁰⁾.

A sobrevida, que calculamos baseado no período de tempo entre o diagnóstico e a data da morte do paciente, pode ser distorcida porque a data do diagnóstico nem sempre

coincide com o início da doença, e a morte do paciente pode ocorrer por causas não relacionadas com a doença. Esse fato junto com o estudo de um pequeno número de pacientes, pode ter determinado a não significância estatística de nossos resultados.

Além disso, podemos levar em consideração, para explicar nossos achados citomorfológicos, que a punção esternal como meio de fazer uma avaliação das características morfológicas das células plasmáticas, pode não ser a ideal, devido à variação da riqueza celular, dependendo do local da punção e do material obtido⁽⁶⁻¹²⁾.

CONCLUSÃO

Realizamos o presente trabalho na tentativa de estabelecer uma medida simples, baseada em critérios citomorfológicos das células plasmáticas, para avaliar o prognóstico do mieloma múltiplo.

Com esse estudo, observamos:

1. A correlação da sobrevida com a percentagem de plasmoblastos foi estatisticamente significante. (Fig. 4).
2. Não houve correlação entre a sobrevida e a infiltração, a percentagem de plasmócitos, de células "em chama", células plasmáticas com vacúolos e células plasmáticas multinucleadas. (Fig. 4).
3. De acordo com os diferentes tipos morfológicos de mieloma múltiplo (MM) observamos que dez pacientes com MM tipo plasmocítico apresentaram sobrevida média de 7,9 meses; doze pacientes com MM misto, 15,1 meses; três pacientes com MM plasmoblástico, 39 meses; e um paciente com MM de células gigantes, 2 meses. (TABELA VIII)

4. A probabilidade de sobrevida segundo a curva actuarial da amostra total a 3 anos foi 55% e a 5 anos, 55%. A probabilidade de sobrevida dos pacientes com mais de 6 meses de doença a 3 anos foi de 76% e a 5 anos de 60%. (Fig. 6)

5. A nossa amostra reduzida não nos permitiu tirar conclusões definitivas. Esses resultados foram iniciais, e o presente trabalho terá continuidade.

SUMMARY

In the present study, we analysed the bone marrow cytology, related to the survival of 26 patients with multiple myeloma and compared our results with those of international literature.

We showed that the percentage of plasma cell blastos found in bone marrow aspirates is closely related to survival. The other features studied, didn't show such a relation some of our findings, didn't correspond to those reported by the majority of authors working in this subject, perhaps because of the small number of cases that we studied.

After classifying the patients according to the morphologic variety of multiple myeloma, we found a worst prognosis in patients with giant cell myeloma.

We found an overall survival rate of 3 to 5 in 55% of our patients. Those with more than six months of diagnosed disease showed a probability of 76% for three-year survival and 60% for five-year survival.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABRAMSON, N.; KAPFF, C.; GINSBURG, D. The phagocytic plasma cells. The New Engl. J. Med., 30:248-50, 1970.
2. ALEXANIAN, R.; BANCERZAK, S.; BONNET, D.J.; GEHAN, A.E.; HAUT, A.; HEWLETT, J.S.; MONTGOMERY, R.W. Prognostic factors in multiple myeloma. Cancer, 36:1192-201, 1975.
3. ALEXANIAN, R.; GEHAN, E.; HAUT, A.; SAIKI, J. Unmaintained remissions in multiple myeloma. Blood, 51(6): 1005-11, 1978.
4. BARTL, R.; FRISCH, B.; BURKHARDT, R.; MOGHADAM FATEH, A.; MAHL, G.; GIERSTER, P.; SUND, M.; KETTNER, G. Bone marrow histology in myeloma; its importance in diagnosis, prognosis, classification and staging. Brit. J. Haemat., 51:361-75, 1982.
5. BAYRD, E.D. The bone marrow on sternal aspiration in multiple myeloma. Blood, 3:987-1014, 1948.
6. BERGSAGEL, D.E. Plasma cell myeloma. In: WILLIAMS, W.J.; BEUTLER, E.; ERSLEU, A.J.; RUNDLES, R.W. Hematology. 2. ed. New York, MacGraw-Hill, 1977. 1755p. Cap. 122. P. 1099.
7. BERNIER, G.M. & GRAHAM Jr., R.C. Plasma cell asynchrony in myeloma: correlation of light and electron microscopy. Semin. Hemat., 13(3):239-45, 1976.
8. BRUGIATELLI, M.; COMIS, M.; IACOPINO, P.; MORABITO, F.; NOBILE, V.; LOMBARDO, T.; NERI, A. Multiple myeloma in husband and wife. Acta Haemat. 64(4):227-9, 1980.
9. CLINE, M.J. & HASKELL, C.M. Multiple myeloma and macroglobulinemia. In: _____. Cancer Chemotherapy. 3. ed. Philadelphia, W.B. Saunders, 1980. 347p. cap. 18. p. 335.
10. DIGGS, L.W. & SIRRIDGE, M.S. A study of the sternal marrow and peripheral blood of fifty-five patients with plasma cell myeloma. J. Lab. Clin. Med., 32: 167-77, 1947.

11. DURIE, B.G. & SALMON, S.E. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma, cell mass with presenting clinical features, response to treatment and survival. Cancer, 36:842-7, 1975.
12. EARLY, A.P.; OZER, H.; HENDERSON, E.S. Multiple myeloma. N.Y. St. J. Med., 81:883-93, 1981.
13. FRITZ, E.; LUDWIG, H.; KUNDI, M. Prognostic relevance of cellular morphology in multiple myeloma. Blood, 63: 1072-9, 1984.
14. GOBBI, M.; CAVO, M.; SAVELLI, g.; BACCARANI, M.; TURAS, S. Prognostic factors and survival in multiple myeloma. Analysis of 51 cases treated by melphalan and prednisone. Haematologica, 65:437-45, 1980.
15. GRAHAM Jr., R.C. & BERNIER, G.M. The bone marrow in multiple myeloma: correlation of plasma cell ultrastructure and clinical state. Medicine (Baltimore), 54(3):225-41, 1975.
16. HANSEN, O.O. Bone marrow studies in myelomatosis. Scand. J. Haematol., 21(3):265-72, 1978.
17. HAYHOE, F.G.J. Atlas de cytologia hematologique. Paris, Flammarion, 1870. p. 244-60.
18. HAYHOE, F.G.J. & NEUMAN, Z. Cytology of myeloma cells. J. Clin. Path., 29:916-22, 1976.
19. HERNANDEZ, J.M. & MIGUEL, J.F.S. Factores de pronostico y estadios en mieloma múltiple. Sangre, 29:927-35, 1984.
20. JAMRA, M.; COELHO, E.; MARTINS, F.L.; OLIVEIRA, H.P. de; SANTOS, L.G. dos; PITOMBEIRA, M.S.; COSTA, P.B. da; FAILACE, R.R.; PASQUINI, R.; FURTADO, V.P. Doenças do sangue e órgãos hematopoiéticos. In: GONÇALVES, E.L.; OLIVEIRA, H.L. de; KIEFFER, J.; GERMEK, O.A.; PEREIRA, V.G. Manual de clínica médica. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1980. 1720p. Sec. 8. Cap. 7. p. 533-43.
21. KAPLAN, E.L. & MEIER, P. Nonparametric estimation incomplete observations. J. am Stat. Assoc. 53:457-82, 1958.

22. KYLE, A.R. & ELVEBACK, L.R. Management and prognosis of multiple myeloma. Mayo Clini. Proc., 51:571-9, 1976.
23. LEVITT, D.Z. Multiple myeloma. Amer. J. Nurs. 81:1345-7, 1981.
24. LUDWIG, H.; PAVELKA, M. Phagocytic plasma cells in a patient with multiple myeloma. Blood, 56:173-6, 1980.
25. MAHMOUD, A.L.; BLOCK, H.M.; FRANKS, J.J.; SAYED, N.M. Marrow biopsy and survival in multiple myeloma. Amer. J. Clin. Path., 80:363-9, 1983.
26. MARIN-LOPEZ, A.; RUIZ, N.L. de; OLVERA, T.A.; RUIZ-ARGUELES, G.J. Breve revisão da literatura. Rev. Invest. Clin., 34:175-8, 1982.
27. MATZNER, Y.; BENBASSAT, J.; POLLIACK, A. Prognostic factors in multiple myeloma. Acta Haemat., 60:257-68, 1978.
28. OLIVEIRA, H.P. de. As imunoglobulinopatias monoclonais - mieloma múltiplo... In: _____ Hematologia clínica. 3. ed. Rio de Janeiro, Atheneu, 1985. Cap. 20, 431-46.
29. RAPAZZINI, P.; BETTINI, R.; CARCANO, L. Prediction of therapeutic response in multiple myeloma by means of bone marrow cytologic examination. Haematologica, 69 768-9, 1984.
30. SNAPPER, I.; TURNER, L.B.; MOSCOVITZ, H.L. Multiple myeloma. New York, Grune and Stratton, 1953. 168p.
31. WALDENSTRÖM, J. Mieloma múltiplo: diagnóstico e tratamento. Barcelona. Editorial Científico-Médica, 1973. 235p.
32. WOODRUFF, R.K.; WADSWORTH, J.; MALPAS, J.S.; TOBIAS, J. S. Clinical staging in multiple myeloma. Br. J. Haematol., 42:199-205, 1979.
33. YAÑEZ, M.E.; SABAH, D.J.; MORALES, F.A. Mieloma múltiplo, revision de 20 casos. Bol. Hosp. Viña del Mar, 40: 79-84, 1984.