

## Doença renal no mieloma múltiplo

### *Kidney disease in multiple myeloma*

Aline Rocha Santos, Linik Zanetti, Daniel Rinaldi dos Santos  
Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil  
Publicação do Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (Iamspe)

#### RESUMO

Mieloma múltiplo é uma discrasia plasmocitária que abrange quase 10% de todas malignidades hematológicas. É mais frequente nas idades mais avançadas, especialmente acima dos 80 anos. Para distinguir mieloma de outras discrasias plasmocitárias, o diagnóstico é baseado na histologia, sorologia, achados radiográficos e inclui células plasmocitárias na medula óssea ou confirmação histológica de plasmocitoma, uma proteína monoclonal no soro ou na urina e dano de órgão evidenciado por insuficiência renal, hipercalcemia, anemia ou lesões líticas. É mais frequentemente apresentada como insuficiência renal e proteinúria. Ocasionalmente há disfunção renal tubular, incluindo defeitos na acidificação, concentração e raramente, síndrome de Fanconi. O mieloma, pode ainda ter relação com amiloidose e doença de depósitos de imunoglobulinas monoclonais, o que aumenta o espectro de sua apresentação clínica. Uma pequena parte dos pacientes evolui para estágio final da doença renal crônica, necessitando de terapia renal substitutiva. O tratamento do mieloma passa pela quimioterapia com bortezomibe e com dexametasona em altas doses. Aqueles que possuem disfunção renal significativa na apresentação tendem a ter piores resultados que aqueles sem, apesar da terapia agressiva.

**Descritores:** paraproteinemias; plasmocitoma; componente monoclonal; cadeias leves; insuficiência renal; nefropatia por cilindros.

#### ABSTRACT

Multiple myeloma is a plasma cell dyscrasia that covers almost 10% of all hematological malignancies. It is more frequent at older ages, especially over 80 years old. In order to distinguish myeloma from other plasma cell dyscrasias, the diagnosis is based on histology, serology, radiographic findings and includes plasma cells in the bone marrow or histological confirmation of plasmacytoma, a monoclonal protein in serum or urine and organ damage evidenced by renal failure, hypercalcemia, anemia or lytic lesions. It is most often presented as renal failure and proteinuria. Occasionally they have tubular kidney dysfunction, including defects in acidification, concentration and, rarely, Fanconi syndrome. Myeloma may also be related to amyloidosis and monoclonal immunoglobulin deposit disease, which increases the spectrum of its clinical presentation. A small number of patients progress to end stage of chronic kidney disease, requiring renal replacement therapy. The treatment of myeloma involves chemotherapy with bortezomib with high doses of dexamethasone. Those who have significant renal dysfunction at presentation tend to have worse results than those without, despite aggressive therapy.

**Keywords:** paraproteinemias; plasmocitoma; monoclonal component; light chains; renal insufficiency; cast nephropathy.

#### Correspondência:

Aline Rocha Santos  
E-mail: aline\_rocha16@hotmail.com  
Data de submissão: 28/01/2021  
Data de aceite: 15/10/2022

#### Trabalho realizado:

Serviço de Nefrologia do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.  
Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, 13º andar - Vila Clementino  
- CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.

## INTRODUÇÃO

A doença renal é uma complicação comum do mieloma múltiplo e de outras gamopatias monoclonais (paraproteinemias). Um conjunto de manifestações renais e afecções envolvendo diferentes mecanismos têm sido descritas com esses distúrbios <sup>1</sup>.

O mieloma múltiplo (MM) é decorrente da proliferação de um único clone anormal de células plasmáticas. O resultado dessa expansão clonal é a produção em excesso de proteínas monoclonais (proteína M), que podem ser imunoglobulinas inteiras ou fragmentos, principalmente de cadeia leve. Os rins podem ser afetados de diversas maneiras, comprometendo os glomérulos, interstício, vasos e túbulos <sup>2</sup>.

O diagnóstico nem sempre é conhecido antes das alterações renais. O diagnóstico dá-se principalmente em idosos que se apresentam com proteinúria e redução da função renal <sup>2</sup>.

Cada vez mais há um número maior de idosos (indivíduos com 60 anos ou mais em países em desenvolvimento e 65 anos ou mais em países desenvolvidos, pela definição da OMS), devido ao aumento da expectativa de vida no Brasil e no mundo. Desta forma, a prevalência de doenças crônicas, incluindo o MM tem se elevado. Daí a importância do diagnóstico e início precoce do tratamento, os quais impactam diretamente na morbimortalidade desta população.

## OBJETIVOS

Este trabalho objetiva revisar este tema de enorme importância na Nefrologia, cujo número de diagnósticos tem aumentado dia após dia e levado ao impacto na saúde pública brasileira, desde o tratamento conservador até a necessidade de terapia renal substitutiva.

## MÉTODOS

### Tipo de estudo

O trabalho desenvolvido seguiu os preceitos do estudo exploratório, por meio de pesquisa bibliográfica, desenvolvida a partir de material já elaborado, constituído de livros e artigos científicos.

### Epidemiologia

A doença renal é uma das complicações mais comuns no mieloma múltiplo. Na literatura norte-americana os dados mais recentes mostram que até 12% dos pacientes com a doença podem requerer, em algum momento, terapia renal substitutiva, quer seja por lesão renal aguda, quer seja por doença renal crônica. Aproximadamente 50% dos pacientes com mieloma apresentam lesão renal aguda (LRA) ou doença renal crônica (DRC) em algum momento durante o curso da doença <sup>1</sup>. A incidência anual de mieloma é de 4,3 por 100.000 pessoas, mas a incidência é de 1 por 100.000 pessoas entre 40 e 49 anos e 49 por 100.000 pessoas naquelas maiores de 80 anos <sup>1,3</sup>.

A prevalência das doenças renais associadas às paraproteinemias é baixa. Varia de 0,5% a 3%, mas, são doenças graves e de má evolução <sup>(2)</sup>. Pelo fato de os pacientes serem mais idosos e terem menos massa muscular, a creatinina sérica pode subestimar o grau de insuficiência renal. O espectro de lesão renal que é visto nestes pacientes, incluem o “rim do mieloma” ou nefropatia por cilindros; amiloidose de cadeias leves (AL); doença de depósito monoclonal; e menos frequentemente, glomerulonefrite crioglobulinêmica e glomerulonefrite proliferativa. O diagnóstico guiado por biópsia é importante na avaliação de pacientes com mieloma, porque os tipos de lesões renais têm sua terapêutica e prognósticos próprios <sup>3</sup>.

## Patogênese

A doença renal em pacientes com gamopatias monoclonais geralmente resulta da produção de imunoglobulina monoclonal ou fragmentos de imunoglobulina (isto é, cadeias leves ou pesadas) por uma proliferação clonal de células plasmáticas ou células B <sup>1</sup>.

Durante a síntese normal e neoplásica de imunoglobulinas (Ig), as células plasmáticas produzem um excesso de cadeias leves que são liberadas na circulação. No entanto, as cadeias leves normais são filtradas pelos glomérulos e são endocitadas e metabolizadas pelas células tubulares proximais, não se depositam nas estruturas e tampouco causam doença renal. As mutações na molécula de Ig são a base para as lesões patológicas discretas vistas no mieloma múltiplo <sup>3</sup>.

Cerca de 20% dos pacientes que apresentam paraproteinemias são portadores de MM e a idade do diagnóstico é em torno dos 70 anos. O diagnóstico é baseado na presença de plasmócitos (10%) na medula óssea e na presença de proteínas monoclonais na urina e no soro. A proteína monoclonal mais frequente é a IgG (60%), seguida da IgA (27%) e de cadeia leve (10%). Raramente encontram-se casos de IgD (<1%) <sup>1</sup>.

Pacientes com nefropatia por cilindros apresentam insuficiência renal que pode ser grave. Em até 50% dos casos, a insuficiência renal é de natureza aguda e muitas vezes, é atribuída a um fator precipitante, como desidratação, infecção, hipercalcemia ou o uso de meio de contraste ou anti-inflamatórios não esteroidais (AINES). Apesar da proteinúria, apenas 10% desenvolverão síndrome nefrótica. O risco de evolução para estágio final da doença renal crônica é associado ao nível de excreção de cadeias leves <sup>3</sup>.

As cadeias leves precipitam-se nos túbulos ao ligarem-se à uromodulina, secretada pelo ramo ascendente espesso da alça de Henle. A ligação e a precipitação levam à formação de moldes obstrutivos intratubulares nos túbulos distais e coletores que geram inflamação e fibrose, podendo levar até à ruptura tubular, o que promove maior inflamação intersticial (nefrite intersticial) <sup>1</sup>.

A lesão tubular também ocorre como resultado direto da toxicidade das cadeias leves nas células epiteliais do túbulo proximal, resultando em necrose tubular ou até síndrome de Fanconi. As cadeias leves que causam tubulopatia proximal são a kappa, por serem resistentes às proteases lisossomais <sup>1,3</sup>.

A deposição de cadeias leves, pesadas ou ambas em diferentes compartimentos do rim pode ser responsável pela patogênese da amiloidose e doenças de deposição de imunoglobulina monoclonal (MIDD), cujas características podem variar desde síndrome nefrótica até uma proteinúria subnefrótica, associada ou não à lesão renal aguda <sup>1</sup>.

Quando estudadas ao nível estrutural, as doenças renais relacionadas ao MM e à gamopatia monoclonal de significado renal (MGRS) são caracterizadas com depósitos organizados e não organizados na biópsia renal. Os depósitos organizados podem ser representados pela glomerulonefrite fibrilar, como na amiloidose AL, ou uma aparência microtubular, como na glomerulonefrite crioglobulinêmica e glomerulopatia imunotactoide. Nos depósitos não organizados, temos as MIDD e a glomerulonefrite proliferativa com depósitos de Imunoglobulinas <sup>1,4</sup>.

A hipercalcemia, que é uma complicação não relacionada a Imunoglobulina (Ig), está presente em 15%, mas pode aumentar até 25 a 45% naqueles com elevação da creatinina

sérica. A hipercalcemia leva à lesão pré-renal por desidratação, vasoconstricção renal e é fator precipitante para nefropatia por cilindros. Bifosfonados, usados para tratar o MM e hipercalcemia, especialmente o ácido zoledrônico, tem sido relatados como envolvidos em lesão renal aguda, em casos raros. Microangiopatia trombótica é outra etiologia rara e é ocasionada pelos inibidores de proteassoma, particularmente o carfilzomib <sup>(1,4)</sup>.

Histologicamente a nefropatia por cilindros é definida pela presença de cilindros atípicos nos túbulos distais e ductos coletores. Esses moldes normalmente mostram formas irregulares e aparência lamelada além de muitas vezes estarem fraturados. Aparecem hipereosinofílicos na hematoxilina-eosina, PAS e prata negativos. Podem vir acompanhados de grau variável de inflamação intersticial. Outras características incluem grau variável de tubulite, ruptura tubular e extravasamento de uromodulina para o interstício ou obstrução tubular. Em 12 a 16% dos casos podem coexistir com outras lesões renais relacionadas com Ig monoclonal, particularmente amiloidose AL, doença de depósito de cadeia leve e tubulopatia proximal. A identificação de qualquer dessas lesões sobrepostas requer avaliação clínica de envolvimento extrarrenal e produz valor prognóstico ao desfecho renal <sup>4</sup>.

A biópsia renal pode ser útil no prognóstico. Em um recente estudo retrospectivo de 178 pacientes de MM com nefropatia por cilindros, o número de cilindros no córtex e, em menor grau, o grau de inflamação túbulo-intersticial foram fatores prognósticos independentes do desfecho renal <sup>4</sup>.

## Etiologia

Embora o MM seja uma doença rara (1% de todos os cânceres), é a segunda doença maligna hematológica mais comum <sup>5</sup>.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) contabiliza o MM entre as doenças linfoproliferativas de células B. O mieloma múltiplo é uma neoplasia de células plasmáticas clonais que se originam da linhagem de células B linfoides pós-germinativas e se desenvolvem após o comprometimento da linhagem na medula óssea de células progenitoras, o que leva à produção de imunoglobulinas intactas não funcionais ou cadeias de imunoglobulinas. Na classificação da OMS, o MM é diferenciado das seguintes doenças de células plasmáticas: gamopatia monoclonal de significado indeterminado; plasmocitoma solitário de osso; amiloidose de cadeia leve sistêmica; síndrome POEMS (polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, doença das células plasmáticas monoclonais e alterações cutâneas).

O MM evolui quase universalmente de um estágio pré-maligno clinicamente silencioso denominado gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS). Esta é uma condição pré-maligna clássica com baixo risco de conversão maligna, mas o risco de progressão persiste indefinidamente. No entanto, a maioria dos casos de MGUS não progride para uma neoplasia maligna e, com exceção do MM evidente, alguns se desenvolvem em macroglobulinemia de Waldenstrom, amiloidose AL primária ou distúrbio linfoproliferativo <sup>6</sup>. Um pequeno subgrupo de pacientes tem um fenótipo clínico intermediário entre MGUS e MM, e são referidos como tendo mieloma múltiplo latente (SMM). MGUS está associado a um risco de progressão para MM ou outra malignidade relacionada a uma taxa de aproximadamente 1% ao ano, enquanto o SMM tem um risco muito maior de progressão, de aproximadamente 10% ao ano <sup>6</sup>. MGUS e SMM são tipicamente assintomáticos e geralmente são diagnosticados incidentalmente.

Os principais fatores de risco para desenvolver MGUS são: idade (3 a 4% nas pessoas com mais de 50 anos; 8,9% com mais de 85 anos), etnia afrodescendente, história familiar e presença de doenças autoimunes <sup>7</sup>.

A tabela abaixo mostra os principais fatores prognósticos associados à progressão de MGUS para mieloma múltiplo.

**Quadro 1** - Fatores prognósticos para progressão de gamopatia monoclonal de significado indeterminado para mieloma múltiplo

Fatores prognósticos para progressão de gamopatia monoclonal
Razão de cadeia leve livre (FLC) no soro
Tamanho da proteína M (<1,5 g/dL)
Tipo de proteína M (IgG de baixo risco)
Obesidade
Disfunção imunológica
Exposição agrícola, química e à radiação

Fonte: Brigle (2017, p.230) <sup>7</sup>

## Diagnóstico

Os sintomas relatados por pacientes com MM ao procurar o sistema de saúde são frequentemente inespecíficos e podem já estar presentes por um longo período. Anemia de origem desconhecida é encontrada em 73% dos pacientes, dor óssea em 58% e fadiga em 32%. Cerca de 25% deles relatam perda de peso inexplicável, e a função renal frequentemente está prejudicada <sup>8</sup>. É importante suspeitar de mieloma múltiplo nos pacientes com > 40 anos e dor óssea inexplicada e persistente, em particular à noite ou durante o repouso; e outros sintomas típicos ou alterações laboratoriais inexplicáveis, como aumento dos níveis de proteína na urina e no sangue, hipercalcemia, insuficiência renal ou anemia.

Além da história e do exame físico, a investigação diagnóstica para MM compreende exames laboratoriais, análise citogenética da medula óssea e investigação radiológica para detectar alterações ósseas.

Há anemia em 80% dos pacientes, geralmente normocítica-normocrômica com for-

mação de *rouleaux*, que são agregados de 3 a 12 eritrócitos que ocorrem em pilhas. As contagens de leucócitos e plaquetas quase sempre são normais. O VHS normalmente é > 100 mm/hora; ureia, creatinina, DHL, microglobulina beta-2 e ácido úrico podem estar elevados. hipercalcemia está presente no diagnóstico em cerca de 10% dos casos <sup>8</sup>.

Até recentemente, o MM era definido pela presença de lesões em órgãos-alvo, especificamente hipercalcemia, insuficiência renal, anemia e lesões ósseas (características CRAB) que podem ser atribuídas ao processo clonal. Em 2014, o *International Myeloma Working Group* (IMWG) atualizou os critérios diagnósticos para MM para adicionar três biomarcadores específicos que podem ser usados para diagnosticar a doença em pacientes que não tinham características CRAB: plasmócitos clonais da medula óssea maior ou igual a 60%, taxa de cadeia leve livre sérica (FLC) maior ou igual a 100 (desde que o nível de FLC envolvido seja 100 mg/L ou mais), ou mais de

uma lesão focal na ressonância magnética (RNM). Essas mudanças possibilitam o diagnóstico precoce e permitem o início de uma terapia eficaz para prevenir o desenvolvimento de danos aos órgãos-alvo em pacientes que apresentam maior risco.

### Quadro 2 - Critérios CRAB para caracterizar o mieloma múltiplo

Critérios CRAB para caracterizar o mieloma múltiplo
C = Hipercalemia: cálcio sérico > 0,25 mmol/L acima do limite superior da normalidade ou > 2,75 mmol/L (> 11 mg/dL)
R = Insuficiência Renal: Depuração de creatinina <40 ml/min
A = Anemia: hemoglobina 2,0 g/dL abaixo do limite inferior de normalidade ou <10 g/dL
B = Lesões ósseas: ≥ uma lesão detectada por radiografia, tomografia computadorizada ou tomografia por emissão de pósitrons

Fonte: Brigle (2017, p. 231) <sup>7</sup>

### Tabela 1 - Critérios SLiM para diagnóstico do mieloma múltiplo, segundo o *International Myeloma Working Group* (IMWG)

Critérios SLiM para diagnóstico do mieloma múltiplo
S = ≥ Sessenta por cento (≥60%) de células clonais em medula óssea
Li = proporção da cadeia livre de soro de envolvidos/não envolvidos ≥100
M => 1 lesão focal (> 5 mm cada) detectada por estudos de imagem

Fonte: Brigle (2017, p. 231) <sup>7</sup>

Realiza-se a eletroforese de proteína e imunofixação em uma amostra de soro e urina coletada em 24 horas para quantificar o nível de proteína M na urina. A eletroforese sérica identifica a proteína M em cerca de 80 a 90% dos pacientes. Os 10 a 20% restantes são habitualmente aqueles com cadeias monoclonais leves livres (proteína de Bence Jones) ou IgD.

A eletroforese de imunofixação pode identificar a classe da imunoglobulina da proteína M (IgG, IgA, ou, raramente, IgD, IgM ou IgE) e com frequência pode detectar proteína de cadeia leve se a imunoeletroforese sérica for falso-negativa. A eletroforese de imunofixação deve ser obtida mesmo que a eletroforese de proteína seja negativa, caso haja forte suspeita de mieloma múltiplo.

A análise de cadeia leve livre no soro com classificação das proporções kappa e lambda ajuda a confirmar o diagnóstico e também pode ser usada para monitorar a eficácia da terapia e fornecer dados para o prognóstico.

Em termos de doença renal, apenas a nefropatia de cadeia leve suspeita ou comprovada é considerada um evento definidor de mieloma. Outras doenças renais associadas às proteínas M, como doença de deposição de cadeia leve, glomerulonefrite membranoproliferativa e amiloidose de cadeia leve amiloide, são consideradas doenças únicas e não MM. Uma biópsia renal para esclarecer a causa subjacente da insuficiência renal é recomendada para pacientes com suspeita, especialmente se os níveis séricos de FLC envolvidos forem inferiores a 500 mg/L<sup>6</sup>.

Como o diagnóstico preciso de MM é crítico, pelo menos um exame de imagem avançado (PET-TC, tomografia computadorizada de corpo inteiro de baixa dosagem ou ressonância nuclear magnética de todo o corpo ou coluna) é recomendado, antes do diagnóstico de MM ou plasmacitoma solitário. A escolha entre os vários métodos de imagem pode variar dependendo da situação clínica e da disponibilidade. É necessário um ou mais locais de destruição óssea osteolítica de pelo

menos 5 mm ou mais. O aumento da captação apenas na PET-CT não é adequado. Deve haver evidência de destruição óssea osteolítica real na TC do exame. A biópsia de uma das lesões ósseas deve ser considerada se houver qualquer dúvida sobre o diagnóstico. Além dessas alterações, o IMWG esclareceu que a presença de osteoporose, fraturas por compressão vertebral ou alterações densitométricas ósseas na ausência de lesões líticas não é evidência suficiente de doença óssea do mieloma.

### Quadro 3 - Exames de diagnóstico para mieloma múltiplo

#### Testes laboratoriais:

- Contagem completa de células sanguíneas com diferencial e plaquetas
- Eletrólitos
- Creatinina
- Lactato desidrogenase (DHL)
- Proteína C reativa (PCR)
- $\beta$  2 -microglobulina (B2M)
- Proteína total e frações
- Eletroforese sérica com pico / proteína M
- Imunoglobulinas quantitativas (IgG, IgA, IgM, IgD)
- Cadeias leves livres de soro (proporção FLC incluída)
- Eletroforese de imunofixação (IFE)

#### Testes de urina:

- Coleta de urina de 24 horas para proteína total, eletroforese de proteína na urina e imunofixação.

#### Aspirado de medula óssea e biópsia:

- Imunohistoquímica +/- citometria de fluxo
- Citogenética metafásica
- FISH de células plasmáticas (del 13, del 17p13, t (4; 14), t (11; 14), t (14; 16), amplificação 1q21)

#### Radiográfico:

- Levantamento esquelético (radiografia simples do crânio, ossos longos, coluna vertebral, pelve e arcos costais). Lesões líticas em saca-bocado ou osteoporose difusa estão presentes em 80% dos casos.
- TC de corpo inteiro (dose baixa) em alguns casos
- Ressonância magnética de corpo inteiro em pesquisa esquelética negativa OU
- PET / CT de corpo inteiro se pesquisa esquelética negativa, ajuda na identificação de plasmocitoma solitário.
- Densidade óssea - se outros estudos radiológicos negativos

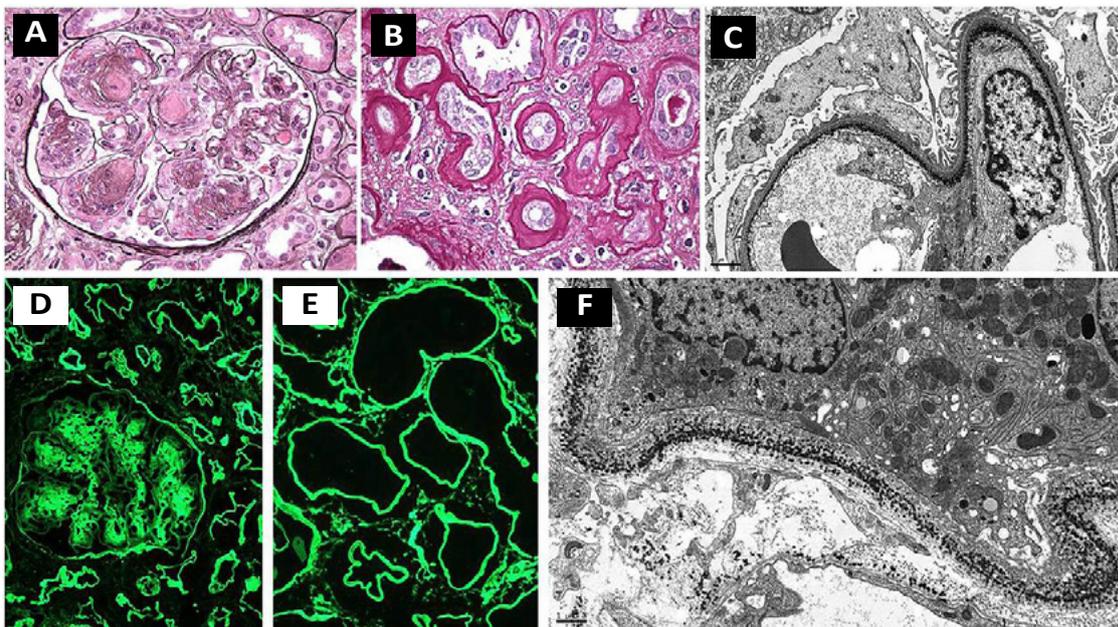
#### Outros (em casos específicos):

- Biópsia de tecido para diagnosticar em um osso solitário ou plasmocitoma extra ósseo
- Proliferação de células plasmáticas
- Coloração de gordura e medula para amiloide
- Viscosidade do soro
- Análise de HLA

Fonte: Brigle (2017, p. 232) <sup>7</sup>

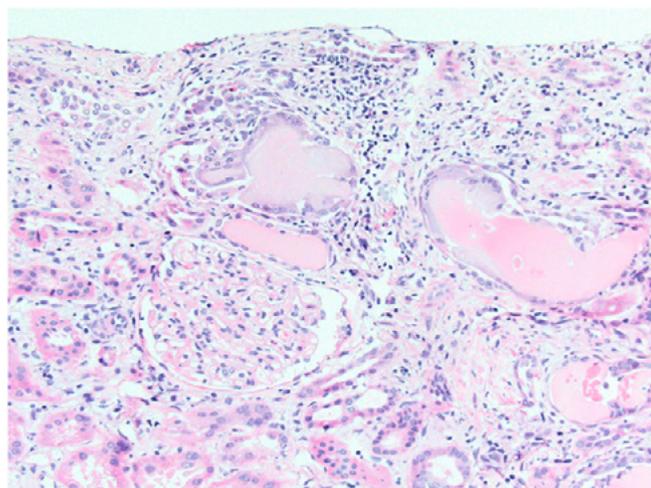
Na figura 1 são mostradas imagens de biópsia renal de paciente com mieloma múltiplo. Achados da biópsia relatados abaixo.

- (A) Glomerulopatia esclerosante nodular com expansão mesangial nodular por material parcialmente prata-negativo associado a focos de interposição mesangial circunferencial.
- (B) Depósitos de ácido periódico de Schiff (PAS) que envolvem as membranas basais tubulares.
- (C) Depósitos pontilhados finamente granulares ao longo da lâmina interna das paredes dos capilares glomerulares (Microscopia Eletrônica).
- (D) Cadeia leve kappa distribuída apenas nos nódulos mesangiais, com coloração linear fraca das membranas basais glomerulares e coloração mais forte da cápsula de Bowman e das membranas basais tubulares (Imunofluorescência).
- (E) Cadeia leve kappa na distribuição das membranas basais tubulares associadas com positividade intersticial esparsa (Imunofluorescência).
- (F) Depósitos pontilhados envolvendo a membrana basal tubular e, em menor extensão, a membrana basal capilar intersticial adjacente (Microscopia Eletrônica) <sup>9</sup>.



**Figura 1:** Achados de biópsia renal no mieloma múltiplo. Fonte: Sethi (2018, p. 1815) <sup>9</sup>

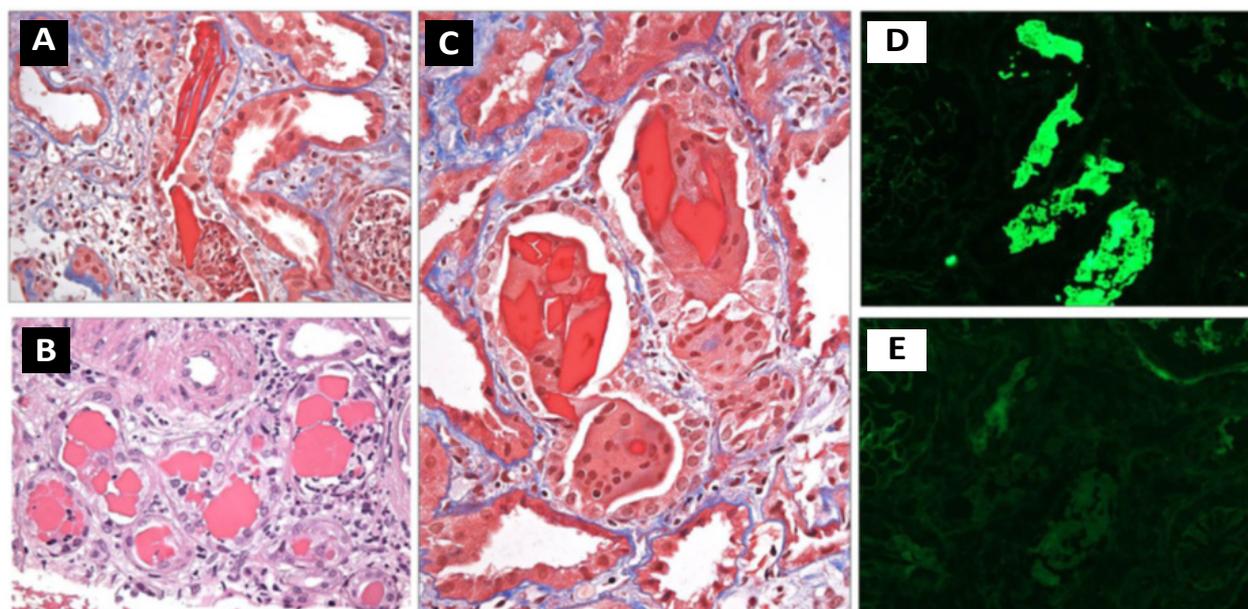
Na figura 2, são vistos modelos típicos de nefropatia de cadeia leve com aparência frágil ou quebradiça que provocam reação de célula gigante e inflamação aguda tubulointersticial (H&E,  $\times 100$ ).



**Figura 2:** Nefropatia de cadeia leve. Fonte: Nephrology Self-Assessment Program (2020) <sup>10</sup>

A figura 3 exemplifica nefropatia de mieloma, tipo kappa. Os achados da biópsia são descritos abaixo:

- A) Cristais tricrômicos vermelhos alongados em forma de agulha com bordas e reação de neutrófilos dentro da luz do tubular distal, interstício adjacente com fibrose e inflamação crônica (tricromico de Masson, x200);
- B) Moldes tubulares com formas geométricas fortemente eosinofílico, duro, quebradiço e células mononucleares aderentes focais e neutrófilos, H&E x400);
- C) Moldes tubulares tricrômicos vermelhos distais com formas rombóides engolfadas por células gigantes multinucleadas (tricromico, x600);
- D e E) Imunofluorescência mostrando intensa coloração de projeções cristalinas apenas para luz kappa e negativo para a cadeia leve lambda (x400) 9.



**Figura 3:** Nefropatia de mieloma, tipo kappa. Fonte: Sethi (2018, p.1816) <sup>9</sup>

## Tratamento

O tratamento padrão para MM é melhorar a qualidade de vida, prolongar a sobrevida livre de progressão (PFS) e a sobrevida global. O transplante autólogo de células-tronco (ASCT) melhora a taxa de resposta das células-tronco e a duração da resposta após a terapia de indução de drogas. As terapias de consolidação e manutenção após ASCT melhoram ainda mais a qualidade de vida do paciente e prolongam a PFS. Para pacientes inelegíveis para transplante, regimes de baixa toxicidade são usados para melhorar sua qualidade de vida. Apesar do advento de novos agentes, o MM está associado a um declínio significativo na qualidade de vida devido ao tratamento e seus efeitos colaterais.

O desenvolvimento de novas terapias para indução e uso de transplante autólogo de células-tronco resultou em melhores resultados clínicos e melhor qualidade de vida para pacientes com mieloma múltiplo.

A terapia envolve o tratamento direto das células malignas em pacientes sintomáticos ou naqueles com disfunção de órgão relacionado ao mieloma (anemia, disfunção renal, hipercalcemia ou doença óssea).

## Tratamento de células malignas

A escolha e a dose administrada dependerão de fatores como estadiamento da doença, idade e função renal do paciente. As combinações dos medicamentos quimioterápicos são mais eficazes do que qualquer um deles usados isoladamente. Se o transplante de células-tronco está programado, a maioria dos médicos evita o uso do melfalano, que pode provocar danos à medula óssea.

No passado, o tratamento inicial do mieloma múltiplo consistia em quimioterapia convencional com melfalana e prednisona administradas em 8 a 12 ciclos por 4 a 6 semanas com avaliação mensal da resposta. Entretanto, foram obtidos melhores resultados com o acréscimo do bortezomibe (ou carfilzomibe), um inibidor de proteassoma, ou com os imunomoduladores lenalidomida ou talidomida. Outros quimioterápicos, como a ciclofosfamida, a bendamustina, a doxorubicina e seu análogo, a doxorubicina peguilada lipossomal, também são mais eficazes quando combinados a um imunomodulador (talidomida, lenalidomida ou bortezomibe). Estudos sugerem melhor sobrevida quando o tratamento inicial contém bortezomibe e lenalidomida com corticóides. Além disso, a adição do anticorpo monoclonal daratumumab ao bortezomibe e à dexametasona como parte do tratamento inicial parece melhorar os desfechos<sup>11</sup>.

O transplante de células-tronco alogênicas após quimioterapia não ablativa (p. ex., baixa dose de ciclofosfamida e fludarabina) ou baixa dose de radioterapia pode produzir sobrevida de 5 a 10 anos livre de mieloma em alguns pacientes<sup>11</sup>.

Tentativas de terapia de manutenção tem sido realizadas com fármacos não quimioterápicos, incluindo interferon-alfa, que prolonga a remissão, mas não melhora a

sobrevida e seus significantes efeitos adversos associados. Seguindo um regime baseado na resposta dos corticoides, estes, sozinhos, são eficazes no tratamento de manutenção. A talidomida também pode ser eficaz como tratamento de manutenção, e estudos mostram que somente lenalidomida ou combinada com corticoides também é eficaz como tratamento de manutenção. Entretanto, a neoplasia secundária ainda é uma preocupação entre os pacientes que receberam terapia a longo prazo com lenalidomida, especialmente após o transplante autólogo de células-tronco e deve-se ponderar o risco de aparecimento de neoplasias secundárias em relação à melhor sobrevida. Além disso, ixazomibe, um inibidor de proteassoma oral, é eficaz quando utilizado isoladamente em um contexto de manutenção.

No mieloma recidivante ou refratário, pode-se utilizar combinações de um inibidor de proteassoma (bortezomibe, ixazomibe ou carfilzomibe) com um imunomodulador (talidomida, lenalidomida ou pomalidomide) e quimioterapia ou corticoides. Esses fármacos geralmente são combinados com outros fármacos eficazes que ainda não foram usados pelo paciente, embora os pacientes com remissão prolongada possam responder ao novo tratamento com o mesmo esquema que promoveu a remissão inicial. Os pacientes que não respondem a uma dada combinação de fármacos podem responder quando outro fármaco da mesma classe (p. ex., inibidores de proteassomas, imunomoduladores, quimioterápicos) for utilizado.

Anticorpos monoclonais mais novos também podem ser muito eficazes nas recidivas ou no mieloma refratário, como o daratumumabe e o elotuzumabe. Esses dois anticorpos são mais eficazes quando combinados a lenalidomida ou pomalidomida e dexametasona. O daratumumabe também apresenta

melhores resultados quando combinado com bortezomibe e dexametasona.

### **Tratamento das complicações renais**

A disfunção renal está presente em 20–40% dos pacientes com MM, entre os quais 2–4% requerem diálise. O envolvimento renal ocorre como resultado da secreção excessiva de cadeias leves livres de soro (sFLC) que leva à nefropatia, hipercalcemia, necrose tubular aguda ou síndrome de Fanconi adquirida. A disfunção renal devido à deposição de cadeias leves livres monoclonais nos rins e hipercalcemia aumenta a chance de insuficiência renal em pacientes com MM. O tratamento específico é direcionado à causa da LRA. A diálise deve ser realizada para as indicações usuais<sup>11</sup>.

O comprometimento renal muitas vezes pode ser melhorado com hidratação adequada. Mesmo pacientes com proteinúria de Bence Jones maciça prolongada ( $\geq 10$  a 30 g/dia) podem ter a função renal intacta se mantiverem o débito urinário  $> 2.000$  mL/dia.

Em pacientes com MM que têm um diagnóstico confirmado ou suspeito de nefropatia por depósito de cadeias leves, é recomendado descontinuar todos os agentes potencialmente nefrotóxicos, o que inclui anti-inflamatórios não esteroidais, inibidores da enzima conversora de angiotensina, bloqueadores do receptor de angiotensina e diuréticos; corrigir a hipercalcemia quando presente; administrar terapia com fluido intravenoso ou oral, com o objetivo de atingir um débito urinário diário de aproximadamente 3 litros/dia, a menos que contraindicado (por exemplo, insuficiência cardíaca ou lesão renal aguda (LRA) oligoanúrica persistente). Isso diminui a concentração da cadeia leve dentro do

lúmen tubular e minimiza a precipitação da cadeia leve. Se houver depleção de volume clinicamente presente, são fornecidos fluidos isotônicos para reposição de volume inicial. Embora debatida, a reposição de volume com bicarbonato de sódio isotônico pode ser útil, particularmente quando o pH da urina é ácido. É recomendado também iniciar a terapia anti-mieloma com quimioterapia baseada em bortezomibe com dexametasona em alta dose para reduzir a concentração de cadeias leves livres patogênicas o mais rapidamente possível.

Métodos extracorpóreos para remover cadeias leves livres de soro (SFLCs), como plasmáfereze e diálise, podem ser usados como terapia adjuvante. Até que mais evidências estejam disponíveis, a diálise convencional deve ser iniciada para as indicações usuais (por exemplo, sobrecarga de fluidos, hipercalemia e uremia) e não para a remoção de cadeias leves livres. Entre os pacientes com LRA que necessitam de diálise, a hemodiálise é a modalidade preferida. A diálise peritoneal é uma opção para pacientes que desenvolvem doença renal em estágio terminal e necessitam de diálise crônica.

A plasmaferese em pacientes com disfunções renais diminui a dependência de diálise e melhora a qualidade de vida. Estudo revisado em 67 pacientes com mieloma com insuficiência renal dependente de diálise mostrou que o uso de plasmáfereze e hemodiálise em combinação com terapia anti-mieloma produziu uma redução sustentada de cadeia leve livre (FLC) em 67% dos pacientes, e 63% dos pacientes tornaram-se diálise independente. Os dados atuais suportam o uso de hemodiálise e plasmáfereze em combinação com terapia anti-mieloma. Em pacientes que não respondem à terapia, apesar da supressão e

remoção adequadas de FLCs, uma biópsia renal (se ainda não tiver sido feita) é normalmente realizada para investigar outras causas além da nefropatia por depósitos de cadeia leve e pode ser útil para avaliar a probabilidade de resposta renal<sup>1,11</sup>.

Proteinúria ou síndrome nefrótica em pacientes com mieloma múltiplo ou outras gamopatias monoclonais pode ser causada por uma série de mecanismos diferentes, incluindo amiloidose, doença de depósito de imunoglobulina monoclonal (MIDD) e, menos comumente, crioglobulinemia monoclonal, glomerulonefrite proliferativa com depósitos de imunoglobulina monoclonal, glomerulopatia C3 com gamopatia monoclonal e glomerulopatia imunotactoide. É necessária uma biópsia renal para estabelecer o diagnóstico. O tratamento desses distúrbios deve ser direcionado à eliminação da proliferação clonal de plasmócitos ou células B responsáveis pela produção da proteína monoclonal patogênica. Em geral, isso envolve a administração de agentes quimioterápicos.

Anormalidades eletrolíticas (por exemplo, hipofosfatemia, hipocalemia) em pacientes com tubulopatia proximal de cadeia leve devem ser tratadas com suplementação oral ou intravenosa, dependendo da gravidade da deficiência. Pacientes com evidência de acidose tubular renal devem receber terapia alcalina (por exemplo, bicarbonato de sódio, citrato de sódio, citrato de potássio) para corrigir sua acidose metabólica.

A experiência com transplante renal em mieloma múltiplo é limitada a relatos de casos e séries de casos, com menos de 50 pacientes relatados. Uma pequena série de quatro pacientes mostrou que o transplante renal era viável em pacientes que haviam alcançado pelo menos uma resposta parcial muito boa

com quimioterapia e transplante autólogo de células-tronco no momento do transplante renal. No entanto, sem o controle da produção excessiva da cadeia leve, os resultados não são favoráveis. O transplante renal é uma opção para pacientes altamente selecionados que foram submetidos a um transplante de células hematopoiéticas com sucesso e que obtiveram uma resposta hematológica completa rigorosa. O sucesso do transplante alogênico combinado de células-tronco e rim foi relatado em um pequeno número de pacientes<sup>1</sup>.

### **Tratamento de outras complicações**

Além de tratamento direto das células malignas e disfunções renais, a terapia também deve ser direcionada para as complicações, que incluem: anemia, hipercalcemia, hiperuricemia, infecções e lesões ósseas.

A anemia pode ser tratada com eritropoietina recombinante em pacientes cuja anemia não é aliviada adequadamente pela quimioterapia. Se a anemia produzir sintomas cardiovasculares ou sistêmicos significantes, podem ser realizadas transfusões de concentrados de hemácias. A troca plasmática é indicada se desenvolver hiperviscosidade. Nos pacientes com anemia dosar ferro sérico, transferrina e ferritina periodicamente a fim de monitorar as reservas de ferro e também de vitamina B12.

Tratar a hipercalcemia com hidratação vigorosa, bisfosfonatos (preferencialmente ácido zoledrônico) após a reidratação e, algumas vezes, calcitonina ou prednisona. Os pacientes devem evitar alimentos contendo cálcio, suplementos de cálcio e vitamina D.

A hiperuricemia pode ocorrer em alguns pacientes com alta carga tumoral e problemas metabólicos subjacentes. Indica-se alopurinol ou rasburicase para pacientes com

altos níveis séricos de ácido úrico ou grande volume tumoral e alto risco da síndrome de lise tumoral com o tratamento.

Os pacientes com MM apresentam maiores riscos de infecção em relação à população em geral. As infecções de corrente sanguínea em doenças hematológicas aumentam o risco de mortalidade precoce. A infecção é mais provável durante neutropenia induzida por quimioterapia. De acordo com as diretrizes da Sociedade Europeia de Oncologia Médica (ESMO) e da Rede Europeia de Mieloma (EMN), todos os pacientes devem receber profilaxia antibiótica nos primeiros 3 meses de terapia com sulfametoxazol-trimetoprim para pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*, especialmente pacientes que recebem lenalidomida e pomalidomida <sup>11</sup>.

Pacientes com MM têm risco aumentado de reativação do vírus varicela-zoster (VZV). A profilaxia antiviral (aciclovir ou valaciclovir) contra a reativação do herpes é recomendada em pacientes em terapia baseada em inibidores de proteassoma (bortezomibe, carfilzomibe ou ixazomibe) ou anticorpo monoclonal (daratumumabe, elotuzumabe).

Indica-se vacina pneumocócica e vacina contra influenza para evitar infecções. Não recomenda-se o uso de vacinas com microrganismos vivos para pacientes imunocomprometidos.

Lesões esqueléticas requerem medidas de suporte. A manutenção de cálcio e vitamina D em níveis adequados ajuda a preservar a densidade óssea. A maioria dos pacientes, especialmente aqueles com lesões líticas e osteoporose ou osteopenia generalizadas, deve também receber bisfosfonato (pamidronato ou ácido zoledrônico). Os bisfosfonatos são o tratamento padrão para doenças ósseas no mieloma múltiplo. Os bisfosfonatos reduzem as complicações esqueléticas, diminuem a

dor óssea e podem ter efeito antitumoral. Recomenda-se pamidronato de 90 mg em infusão de 2–4 h ou ácido zoledrônico 4 mg (em infusão de 15 min) a cada 3 a 4 semanas, com ajuste de dose a depender da função renal. O denosumabe, um anticorpo monoclonal, inibe o ativador do receptor do ligante kappa-B do fator nuclear (RANKL) e deve ser preferido em pacientes com insuficiência renal. O denosumabe demonstrou não ser inferior ao ácido zoledrônico. O denosumabe também é indicado para o tratamento da hipercalcemia resistente aos bifosfonatos. Tanto os bifosfonatos como o denosumabe podem causar, raramente, osteonecrose da mandíbula. Importante manter uma saúde bucal excelente para minimizar o risco dessa complicação <sup>11</sup>.

A radioterapia é o tratamento de escolha no plasmocitoma solitário. A radioterapia de baixa dose pode ser usada para dor óssea não controlada, compressão iminente da medula e fraturas patológicas. Doses analgésicas e paliativas de radioterapia podem aliviar a dor óssea. Contudo, a radioterapia pode causar toxicidade significativa e, como ela suprime a medula óssea, pode prejudicar a capacidade de o paciente receber doses citotóxicas de quimioterapia sistêmica <sup>11</sup>.

A cirurgia é indicada apenas para fratura de alto risco de ossos longos, fraturas por compressão da medula espinhal e coluna instável. A vertebroplastia e a cifoplastia com balão são eficazes na redução da dor das fraturas por compressão vertebral.

### Resposta ao tratamento

A resposta ao tratamento é indicada pela diminuição dos níveis de proteína M no sangue e na urina e pela diminuição dos níveis da cadeia leve livre existente no sangue, aumento dos eritrócitos e melhora da função renal em pacientes com insuficiência renal, e

normalização dos níveis de cálcio entre aqueles que apresentam níveis elevados. A dor óssea e a fadiga também devem diminuir.

O transplante autólogo de células-tronco pode ser considerado para pacientes com funções cardíaca, hepática, pulmonar e renal adequadas, em particular para aqueles em que a doença é estável ou responde após vários cursos de quimioterapia convencional.

### Prognóstico

Há uma grande variação na sobrevida do MM dependendo dos fatores do hospedeiro, carga tumoral (estágio), biologia (anormalidades citogenéticas) e resposta à terapia. A idade mediana para o diagnóstico de MM é de 69 anos, com a idade mediana de óbito por MM de 75 anos. A afecção está associada à morbidade significativa devido à destruição do órgão-alvo<sup>5,8</sup>.

A doença é progressiva e incurável, mas recentemente a sobrevida aumentou para mais de 5 anos como resultado de melhorias no tratamento. Sinais prognósticos desfavoráveis no diagnóstico são baixos níveis de albumina sérica, níveis mais altos de microglobulina beta-2 sérica e anomalias citogenéticas específicas nas células tumorais. Pacientes que inicialmente têm insuficiência renal também não evoluem bem, a menos que a função renal melhore com a terapia. Pacientes com disfunção renal significativa na apresentação tendem a ter resultados piores do que aqueles sem, apesar da terapia agressiva. A recuperação da função renal com terapia parece ter valor prognóstico. Em um estudo de pacientes com mieloma múltiplo e LRA, os pacientes com recuperação da função renal tiveram uma sobrevida média mais longa em comparação com pacientes que não recuperaram a função renal (28 versus 4 meses)<sup>1</sup>.

O principal sistema de estadiamento é o Sistema Internacional de Estadiamento (ISS), o qual é o preferido por ter melhor capacidade

de prognóstico. Vários estudos têm mostrado que o ISS tem valor prognóstico para todas as formas da terapia e mantém o prognóstico de sobrevida geral. O ISS original estratificou os pacientes em três categorias com base nos níveis de diagnóstico de  $\beta 2$  - microglobulina e albumina, que são marcadores substitutos da carga tumoral. Para criar uma medida mais robusta de prognóstico, o ISS foi revisado em 2015, adicionando medidas de risco genético, a presença de mutações t (4, 14) t (14, 16) e del (17p), aos elementos de carga tumoral encontrados no ISS junto com a adição de DHL como um marcador adicional substituto. O *Revised International Staging System* (RISS) combina elementos de carga tumoral (ISS) e biologia da doença (presença de anormalidades citogenéticas de alto risco ou nível elevado DHL para criar um índice prognóstico unificado que ajuda no tratamento clínico, bem como na comparação de dados de ensaios clínicos<sup>5-6,8</sup>.

Nas últimas décadas as taxas de sobrevivência melhoraram significativamente para a população em geral, provavelmente devido à disponibilidade de terapia eficaz começando com transplante autólogo de células-tronco (ASCT). As terapias modernas, notadamente, os medicamentos imunomoduladores (IMiDs) e inibidores de proteassoma (IPs), levaram os pacientes com MM a sobreviver por mais tempo, como foi observado com melhorias incrementais nas taxas de sobrevida de 5 e 10 anos. De fato, os pacientes que foram diagnosticados na última década tiveram quase o dobro do tempo médio de sobrevida<sup>5</sup>.

Uma área de incerteza e aparente controvérsia é se a população mais velha de pacientes com MM também se beneficiou das recentes melhorias na sobrevida. Uma possível explicação para a falta de benefício em

pacientes mais velhos é que a terapia com altas doses de ASCT só poderia beneficiar o grupo de idade mais jovem devido à inelegibilidade e toxicidade. No entanto, em outra análise, alguma melhora modesta na sobrevida foi observada em pacientes de 60-79 anos em comparação com pacientes mais jovens, mas sem melhora naqueles com  $\geq 80$  anos de idade<sup>5</sup>. Essas descobertas mais recentes de benefício aprimorado para pacientes com idade entre 60 e 80 anos após 2005 são consistentes com a maior disponibilidade de medicamentos novos e mais potentes para pacientes mais velhos não elegíveis para o transplante autólogo de células-tronco.

## CONCLUSÃO

Diante do exposto, nota-se que o trabalho do nefrologista nos pacientes com mieloma múltiplo tem grande importância. Ademais, muitas vezes o diagnóstico é feito pelo próprio nefrologista, sendo a hipótese aventada pela presença de lesão renal aguda e, claro, as características clínicas e epidemiológicas relatadas nas páginas anteriores, visto que os clínicos gerais têm subdiagnosticado a doença. A incidência da afecção tem aumentado nos últimos anos devido ao aumento da sobrevida da população. O encaminhamento ao hemato- logista precisa ser tão logo seja diagnosticado, pois há tratamento que impacta em muito a sobrevida destes pacientes, após o surgimento do bortezomibe. O nefrologista, também, precisa acompanhar de perto estes doentes para manejo de tratamento conservador e da agudização da DRC. A terapia renal substitutiva, conforme mostrado na literatura, é aplicada a cerca de 12%, a minoria dos casos. Isto corrobora o fato de que se pode atuar diretamente no curso clínico da doença, reduzir a progressão da doença e oferecer qualidade de vida.

Vale ressaltar que apenas o nefrologista tem a *expertise* de raciocinar e atuar diretamente nas diferentes lesões renais que eventualmente podem vir a adquirir no curso do MM. Isto inclui a nefrite intersticial aguda (NIA), amiloidose AL, disfunção tubular do Fanconi, nefropatia do mieloma, microangiopatia trombótica e doença de depósito de imunoglobulinas (MIDD).

Portanto, a intenção deste trabalho é mostrar que a lesão renal no MM é um vasto campo de atuação do nefrologista, recheado de diagnósticos diferenciais e intersecção de outras doenças glomerulares de depósito, que vai muito além da hemodiálise. A doença é dinâmica, feita de agudizações e progressões que muitas vezes intrigam, e que merecem acurácia de diagnóstico para atuação rápida no manejo clínico adequado.

## REFERÊNCIAS

1. Leung N. Kidney disease in multiple myeloma and other monoclonal gammopathies: treatment and prognosis [Internet]. 2022 [cited 2023 Jan 18]. Available from: <https://www.uptodate.com/>.
2. Alves MA, Moura LR, Pecoits Filho R, Santos DR, (Ed's). Tratado de nefrologia. Rio de Janeiro: Atheneu; 2018.
3. Korbet SM, Schwartz MM. Multiple myeloma. J Am Soc Nephrol. 2006;17(9):2533-45.
4. Bridoux F, Leung N, Belmouaz M, Royal V, Ronco P, Nasr SH, Fernand JP. Management of acute kidney injury in symptomatic multiple myeloma. Kidney Int. 2021;99(3):570-80.
5. Kurella M, Covinsky KE, Collins AJ, Chertow GM. Octogenarians and nonagenarians starting dialysis in the United States. Ann Intern Med. 2007;146(3):177-83.

6. Kazandjian D. Multiple myeloma epidemiology and survival, a unique malignancy. *Semin Oncol.* 2016;43(6):676–681.
7. Rajkumar SV. Updated Diagnostic Criteria and Staging System for Multiple Myeloma. *Am Soc Clin Oncol.* 2016;35:418-23.
8. Brigle K, Rogers B. Pathobiology and Diagnosis of Multiple Myeloma. *Semin Oncol Nurs.* 2017;33(3):225–36.
9. Fraz MA, Warraich FH, Warraich SU, Tariq MJ, Warraich Z, Khan AY, et al. Special considerations for the treatment of multiple myeloma according to advanced age, comorbidities, frailty and organ dysfunction. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019;137:18-26.
10. Sethi S, Rajkumar SV, D'Agati VD. The Complexity and Heterogeneity of Monoclonal Immunoglobulin-Associated Renal Diseases. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29(7):1810-23.
11. Cathran DC, Sheridan AM, McGrath MM. Nephrology Self-Assessment Program (NEPHSAP). Primary and secondary glomerular diseases. *nephSAP.* 2020;19(2):
12. Qureshi A, Tariq MJ, Shah Z, Zar MA, Aslam S, Rafee A, et al. Evidence-based supportive care in multiple myeloma. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2020;10(4):313-17.
13. Kurella M, Covinsky KE, Collins AJ, Chertow GM. Octogenarians and nonagenarians starting dialysis in the United States. *Ann Intern Med.* 2007;146(3):177-83.