

MIELOMA MÚLTIPLO – ASPECTOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS

Vitória Gonçalves Iauch¹; Michele Janegitz Acorci Valerio¹; Phillipe Franklin Coelho Magalhães²

¹Faculdade Galileu; ²HCFMB – UNESP Botucatu

RESUMO

O mieloma múltiplo (MM) é um câncer originado de plasmócitos anormais que se proliferam descontroladamente na medula óssea, manifestando evolução progressiva e sem cura definitiva. A maioria dos diagnósticos ocorre em adultos mais velhos, principalmente homens entre 65 e 74 anos. O diagnóstico é definido por dois dos três sinais dos “Critérios de CRAB” comumente apresentados como lesão óssea, presença de proteína M urinária e plasmática e pelo menos 10% de plasmócitos na medula óssea. O Sistema de Estadiamento Internacional (ISS) é amplamente utilizado para avaliação prognóstica dos indivíduos. As alterações laboratoriais do mieloma múltiplo (MM) são evidenciadas nos exames tornando-se úteis como ferramentas diagnósticas ou monitoramento da doença, tais como: hemograma, dosagem de cálcio e ureia, eletroforese de proteínas, dosagem de cadeia leve livre provenientes de imunoglobulina sérica, exames de imagem e biopsia da medula óssea. O objetivo principal deste trabalho foi descrever a fisiopatologia do mieloma múltiplo e detalhar os aspectos clínicos e laboratoriais a fim de orientar os estudantes e profissionais da saúde na interpretação dos exames no diagnóstico e prognóstico. Para o desenvolvimento deste trabalho, foi realizado o levantamento bibliográfico de 309 artigos e selecionado 26 artigos de artigos nos últimos 10 anos (2015 à 2025). Assim, reforça-se a necessidade de ampliar a divulgação de informações sobre o mieloma múltiplo, incluindo suas manifestações clínicas e laboratoriais, tanto entre profissionais da saúde quanto para a população. Os diagnósticos tardios podem causar consequências graves como lesões que comprometem a qualidade de vida do paciente, dificultando seu tratamento e podendo evoluir para uma condição irreversível e fatal.

Palavras-chave: Clinical and Laboratory Aspect; Diagnosis; Multiple Myeloma; Signs and symptoms.

1. INTRODUÇÃO

O mieloma múltiplo é uma neoplasia maligna, de caráter progressivo, sem cura definitiva, caracterizada pela proliferação de plasmócitos anormais (linfócitos B ativados) na medula óssea responsável pela síntese de imunoglobulina monoclonal, conforme ilustrado na Figura 1 (KRISHNAN *et al.*, 2016).

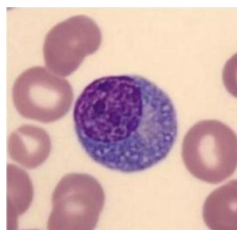


Figura 1 – Plasmócito (SOUZA, 2018)

O mieloma múltiplo é responsável por 1 a 1,8% de todos os cânceres. É detectado em pacientes entre as idades de 65 e 74 anos, tendo os homens uma maior predisposição (KUMAR *et al.*, 2019).

O diagnóstico clínico do paciente é fundamentado em dois dos três sinais e sintomas comumente apresentados como lesões ósseas, presença de proteína M urinária ou plasmática e presença de pelo menos 10% de plasmócitos na medula óssea, eventos definidores chamados critérios de CRAB (Quadro 1).

Critérios CRAB		
C	Hipercalcemia	Cálcio sérico >11 mg/dL (>2.75 mmol/L)
R	Insuficiência Renal	Clearance de creatinina <40 mL/minuto ou creatinina sérica >2mg/dL (>177 micromol/L)
A	Anemia	Hemoglobina <10 g/dL ou >2 g/dL abaixo do limite inferior do normal
B	Lesões Ósseas	≥1 Lesões osteolíticas na radiografia esquelética, RM, TC ou PET/CT

Quadro 1 – Critérios CRAB (*HyperCalcemia, Renal impairment, Anaemia, Bone disease*);

Tomografia computadorizada (TC); Tomografia por emissões de pósitrons / Tomografia computadorizada (PET/CT).

Fonte: Laubach, 2022a

Após sua identificação, tornou-se importante estabelecer um sistema de estadiamento da doença, com a finalidade de padronizar o diagnóstico e com o objetivo de definir a conduta terapêutica mais adequada ao paciente. Em 1975, o Sistema de Estadiamento chamado Durie-Salmon com o intuito de identificar o estágio da patologia considerando a carga tumoral e as comorbidades. Além disso, existe o Sistema de Estadiamento Internacional que utiliza quatro marcadores laboratoriais como padrão de estadiamento (albumina sérica, beta-2-microglobulina, LDH e achados citogenéticos) (DURIE, 2017; SUCRO, 2009).

Segundo Rajkumar (2018), uma das principais problemáticas do mieloma múltiplo é o acometimento do sistema ósseo, envolvendo as vértebras, o esterno, as costelas, a pélvis e o fêmur, provocando desconforto e muita dor ao paciente. Estas lesões ósseas podem ser avaliadas na ressonância magnética (RM).

Além disso, existem outros exames que auxiliam no diagnóstico do mieloma múltiplo, tais como: o hemograma (apresenta anemia, ou seja, diminuição de hemoglobina), exames bioquímicos (avaliam a função dos órgãos renais e tecido ósseo, detecta anormalidades, auxiliam no estadiamento, monitoramento e acompanhamento da neoplasia, através dos exames dosagem de ureia e cálcio, por exemplo), eletroforese de proteínas (identificar proteínas anormais ou alterações quantitativas de proteínas em amostras de sangue ou urina produtos de plasmócitos displásicos), Freelite (dosagem de cadeia leve livre provenientes de imunoglobulina sérica), exames de imagem (detecção de lesões ósseas originadas da neoplasia, associadas ao aumento da atividade osteoclástica e menor função dos osteoblastos, processo que estimula a degradação da matriz óssea), dosagem de ureia e creatinina (avalia função renal e monitora a progressão da doença), hipercalcemia (altos níveis de cálcio no sangue), biópsia da medula óssea (confirma o diagnóstico, avalia a quantidade e a agressividade da doença, identifica anormalidades genéticas que auxiliam no tratamento), imuno-histoquímica (interação antígeno-anticorpo para detectar proteínas específicas em tecidos), entre outros exames.

Embora o mieloma múltiplo seja uma neoplasia maligna incurável, existem diversas técnicas terapêuticas disponíveis. Em determinados pacientes, o transplante alogênico de células progenitoras hematopoiéticas podem promover a cura. Através dos tratamentos mais comuns, o objetivo é promover qualidade de vida e vida longa ao paciente com a quimioterapia e medidas de suporte proporcionado uma expectativa de vida de mais de 10 anos. O biomédico

atua na execução e interpretação dos exames essenciais ao diagnóstico e monitoramento do mieloma múltiplo.

Esta revisão bibliográfica tem como objetivo descrever a fisiopatologia e manifestações clínicas do mieloma múltiplo e correlacionar quadro clínico com métodos de diagnósticos atuais.

2. REFERÊNCIAL TEÓRICO

Na medula óssea, as células pluripotentes dão origem às linhagens mieloides e linfoides. Os progenitores da linhagem linfóide dão origem às células NK (*natural killer*) e aos linfócitos B e T. Os precursores determinados aos linfócitos B permanecem na medula óssea durante o processo de maturação. Após atingir esse estágio de células B maduras, deslocam-se para a circulação periférica, onde se direcionam aos órgãos linfoides secundários (WATANABE, 2022).

Caso ocorra alguma disfunção com esse processo ou haja uma mutação de DNA das células, poderá haver comprometimento da hematopoese, levando a distúrbios graves na maturação, podendo, então, resultar em anemia, redução de neutrófilos e/ou redução de plaquetas (HEUSER; THOL; GANSER; 2016).

Para se diferenciar em célula plasmática, o linfócito B ativado migra da medula óssea até as estruturas linfoides periférica como o baço, os linfonodos e os tecidos relacionados ao sistema imune associado passam por uma intensa diferenciação morfológica e transcricional que viabiliza a produção e secreção de anticorpos e, com isso, esses órgãos são locais de ativação das células B pelo antígeno (PAUL, 2022). A ativação dos linfócitos B ocorre mediante a dois sinais essenciais: 1º sinal recebido através do receptor do antígeno e 2º sinal, os linfócitos recebem através de um linfócito T ativado e, se dividem e maturam até alcançar sua função efetora. E, esse processo gera centenas de plasmócitos que produz e libera moléculas de proteínas, chamada de imunoglobulina. As imunoglobulinas (Ig) são produzidas de maneiras específica para identificar e aderir a qualquer estrutura que apresente os mesmos antígenos que estimularam suas células produtoras (CHANG *et al*, 2019).

Os plasmócitos caracterizam-se por serem células ovóides ou esféricas com um citoplasma abundante, basófilo e levemente granular. Tem núcleo excêntrico, redondo ou oval, cromatina bastante densa em formato de “roda de carroça” e relação núcleo/citoplasma é baixa (FALCÃO; PASQUINI; ZAGO, 2013).

As imunoglobulinas (Figura 2) possuem conformação em “Y”, sendo estruturados por duas cadeias pesadas e duas cadeias leves ligadas por pontes de dissulfeto. As cadeias leves são dos tipos *kappa* (κ) e *lambda* (λ). As cadeias pesadas dão origem à IgM, IgD, IgG, IgA e IgE, representadas pelas letras gregas minúsculas (μ , δ , γ , α e ϵ) (ALVES, 2017).

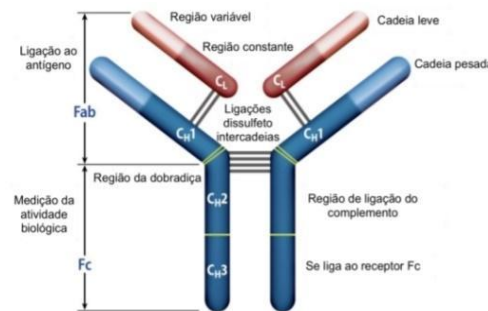


Figura 2 – Representação esquemática do anticorpo adaptada do *International Myeloma Foundation Latin America*

O mieloma múltiplo (MM) decorre do aumento anormal e progressivo de plasmócitos na medula óssea, o que resulta na síntese exagerada de imunoglobulinas ou de suas cadeias (STEVENSON *et al.*, 2014; BARWICK *et al.*, 2019). Em condições típicas, o MM costuma ser caracterizado pela secreção de Ig monoclonal completa, também chamada de proteína M. Entretanto, em aproximadamente 15-20% dos casos, há síntese exclusiva de cadeias leves livres monoclonais e, em uma pequena parcela dos casos ocorre cerca de 3%, não se observa síntese de proteína monoclonal (ALVES, 2017).

É importante reconhecer e separar o mieloma múltiplo sintomático das demais gamopatias monoclonais. É fundamental compreender três condições específicas: gamopatia de significado indeterminado (GMSI), mieloma múltiplo assintomático (MMA), mieloma múltiplo (MM) (WATANABE, 2022).

No mieloma múltiplo, a proliferação descontrolada de plasmócitos gera grandes quantidades de anticorpos monoclonais anormais e sem função. Esse acúmulo interfere no ambiente da medula óssea e dificultando a síntese de leucócitos, hemácias e de plaquetas (MEANS *et al*, 2023).

Apesar do MM acometer a medula óssea, a neoplasia pode se estender a locais extramedulares em fases mais tardias da doença. A proliferação excessiva afeta a hematopoese

normal e resulta complicações como hipercalcemia, comprometimento renal, lesão óssea e aumento da predisposição infecções (LEITE, 2017; OLIVEIRA, 2018).

A patogênese do mieloma múltiplo sucede com mediadores de citocinas, crescimento e interleucinas que influenciam sua proliferação e sobrevivência. Os plasmócitos anormais contêm muitas alterações genéticas complexas que podem provocar ganhos ou perdas de cromossomos, originando suas alterações estruturais e contribuindo para a progressão da patologia. Em determinado instante da diferenciação celular essas instabilidades genéticas estimulam a produção excessiva de células plasmáticas neoplásicas, inibição de morte celular (apoptose), translocação cromossômica e a expressão das moléculas de adesão, além de alterar a resposta a estímulos de crescimento no microambiente medular (SOUZA, 2018).

O MM é definido pelos seguintes critérios, segundo o *International Myeloma Working Group*: 10% ou mais de células plasmáticas clonais na medula óssea ou presença de plasmocitoma comprovado por exame histológico e pelo menos 1 dos seguintes critérios CRAB (presença de uma proteína M maior que 3g/dL no soro e/ou urina, plasmócitos circulantes na medula óssea $\geq 10\%$ e presença de comprometimento ou lesão de tecido ou órgão: hipercalcemia, comprometimento renal, anemia e alterações ósseas) (CALDEIRA, 2019).

A gamopatia de significado indeterminado (GMSI) é uma condição assintomática associada à proliferação de plasmócitos monoclonais e a detecção Ig clonal (paraproteína) no soro ou na urina, com potencial de evoluir uma doença maligna como a amiloidose síndrome linfoproliferativa e o mieloma múltiplo (LEMIEUX, 2017). A precisão de um diagnóstico correto é fundamental, já que a GMSI necessita apenas de monitoramento a longo prazo, ao contrário de outras condições associadas a anticorpos monoclonais que podem exigir intervenção terapêutica imediata (ALVES, 2017)

A GMSI é caracterizada pelos seguintes parâmetros: infiltração na medula óssea é menor que 10%; a concentração de proteína monoclonal é inferior a 3g/dL; proteína de *Bence Jones* na urina de 24 horas inferior a 0,5g/dL; ausência de sintomas ou danos a órgãos-alvo (ossos, rim e medula óssea) e de sintomatologia (KUMAR *et al.*, 2017).

A gamopatia de significado indeterminado apresenta risco anual de 1% para evolução ao mieloma múltiplo (LEMIEUX, 2017). A progressão da GMSI para o MM pode ocorrer diretamente ou ser antecipada por uma fase intermediária denominada mieloma múltiplo assintomático (MMA). Cerca 15% dos pacientes com GMSI evoluem para MM e cerca de 20% desenvolvem MM ou outras patologias associadas como a macroglobunemia de Waldenström,

a síndrome linfoproliferativa e a amiloidose em um período de 25 anos (KUMAR *et al.*, 2017). Assim, os pacientes com pico monoclonal devem ser monitorados regularmente com objetivo de detectar a evolução para o MM sintomático precocemente e evitar danos a órgãos-alvo (SIGURDARDOTTIR *et al.*, 2015).

A GMSI é mais frequente que o mieloma múltiplo, sendo detectada em 1% dos indivíduos com mais de 50 anos e em até 10% daqueles com mais de 75 anos de idade, acometendo cerca de 8% de afro-africanos e 3% de caucasianos. Sua prevalência aumenta progressivamente com o avanço da idade (LEMIEUX, 2017).

O mieloma múltiplo assintomático (MMA) também merece destaque, pois representa um estágio intermediário o MMA e MM. Ele é definido pelos critérios laboratoriais de MM e sem manifestações clínicas. Segundo Alves (2017), essa condição apresenta níveis séricos de proteína M ≥ 3 g/dL no soro e/ou por 10-60% de plasmócitos na medula óssea. O risco de evolução para MM ativo não é comum e vários marcadores biológicos são utilizados para definir os casos com maior chance de progressão. Recentemente, as diretrizes indicam que 80-90% dos indivíduos com risco de progressão para MM ativo em até 2 anos devem ser classificados como portadores de MM ativo e considerados aptos para iniciar o tratamento (MATEOS *et al.*, 2017). A taxa de evolução do MMA para MM é de aproximadamente 10% ao ano, sendo mais frequente nos homens e indivíduos negros, com idade média de 65 anos (MATEOS *et al.*, 2016).

O MM é uma neoplasia hematológica com progressão lenta e não há cura definitiva. As primeiras manifestações clínicas podem demorar de 10 a 15 anos. Geralmente, apresenta maior prevalência em pacientes acima de 60 anos e quando sintomática, pode apresentar manifestações clínicas graves e debilitantes. No entanto, quando diagnosticado precocemente é possível alcançar boa qualidade de vida e permitindo controle da doença e, reduzindo de forma significativa sua gravidade (ALVES, 2017; VALENTIM, 2020).

O diagnóstico de mieloma múltiplo baseia-se na identificação de plasmocitoma ósseo ou 10% de plasmócitos clonais ou de tecidos moles confirmado por biópsia. Além de pelo menos dois critérios adicionais como Critérios de CRAB (Quadro 1), infiltração medular por plasmócitos clonais igual ou superior a 60%, dosagem de cadeia leve livre maior ou igual a 100 mg/L e ressonância magnética com mais de uma lesão óssea (LAUBACH, 2022).

A sintomatologia do mieloma múltiplo podem modificar entre os indivíduos e estão ligadas a progressão da doença, podendo ser difícil o diagnóstico na fase precoce. Além disso,

as manifestações clínicas não são específicas e nem facilmente identificáveis, o que pode resultar em confusão diagnóstica com outras doenças (LEITE, 2017).

De acordo com Laubach (2022a), uma análise retrospectiva em uma instituição única de 1.027 casos consecutivos diagnosticados com mieloma múltiplo revelou que os achados comuns são dor óssea, anemia, fadiga/fraqueza, creatinina elevada, perda de peso e hipercalcemia.

A dor óssea, decorre principalmente das lesões osteolíticas, aumento da remodelação óssea que favorecem a perda óssea. Esse processo envolve hiperativação dos osteoclastos que são responsáveis pela reabsorção do tecido ósseo e inibição dos osteoblastos que atuam na formação óssea (STEVENSON *et al*, 2014). Tais alterações podem levar o desenvolvimento hipercalcemia e provocar sintomas como fraqueza, perda de peso, letargia, dispneia, taquicardia e comprometimento renal. A maioria dos indivíduos apresenta dor óssea no momento do diagnóstico, especialmente no peito ou nas costas, podendo ocasionalmente envolver braços e pernas (WATANABE, 2022).

A hipercalcemia é desencadeada pela destruição de tecido ósseo que libera cálcio na corrente sanguínea com valores acima de 12mg/dL. As manifestações clínicas podem incluir fraqueza, constipação, aumento da frequência urinária, náuseas, vômitos, aumento da sede, perda de apetite, além de confusão mental ou desmaios (WATANABE, 2022; LAUBACH 2022b).

A hipercalcemia constitui a principal causa de insuficiência renal. Entretanto, o comprometimento tubular decorrente da sobrecarga de cadeias leves monoclonais (proteinúria de Bence Jones) está quase sempre presente. Fisiologicamente, essas proteínas são filtradas, reabsorvidas nos túbulos e catabolizadas. As cadeias leves monoclonais em grandes quantidades chegam aos túbulos renais, a eficiência de reabsorção é ultrapassada, ocasionando para lesão tubular progressivo. As alterações na função renal são observadas em cerca de 50% dos pacientes diagnosticados, sendo a insuficiência renal em alguns casos a primeira evidência clínica do mieloma múltiplo (ALVES, 2017; LAUBACH, 2022b).

Cerca de dois terços dos pacientes com mieloma múltiplo apresentam quadro anêmico e no momento do diagnóstico, caracterizada por redução do número de eritrócitos (hemácias) e dos níveis de hemoglobina. A anemia ocorre devido a proliferação clonal de plasmócitos no ambiente medular, interferindo na produção natural das células precursoras (eritrócitos, leucócitos e plaquetas), resultando em anemia normocrômica e normocítica, com discreta

tendência a macrocitose. Do ponto de vista clínico, as manifestações clínicas mais observadas são fraqueza, palidez e fadiga (LAUBACH, 2022b; SOUZA, 2018).

O acúmulo de imunoglobulinas monoclonais pode deixar o plasma mais espesso, levando ao quadro clínico de hiperviscosidade sanguínea, dificultando a corrente sanguínea no organismo. Os níveis elevados de proteínas séricas podem ocasionar manifestações clínicas como hematomas (equimoses), sangramento do nariz (epistaxe), visão turva, cefaleia, sangramento gastrointestinal e sintomas neurológicos isquêmicos decorrentes da redução de sangue e oxigênio no tecido (SOUZA, 2018). A hiperviscosidade sintomática é uma urgência hematológica. É necessário, a troca plasmática terapêutica (aférese terapêutica) para alívio dos sintomas e deve ser realizada independentemente do nível de viscosidade sanguínea do paciente desde que esteja apresentando os sintomas (LAUBACH, 2022a).

Os exames hematológicos revelam anemia normocrômica normocítica, redução de leucócitos e plaquetas, além de hemácias em Rouleaux devido ao aumento de proteínas séricas. Cerca de 15 % dos pacientes diagnosticados com mieloma múltiplo, o esfregaço de sangue periférico pode ocorrer a presença de plasmócitos devido ao estágio avançado da patologia. (SOUZA, 2018; (WATANABE, 2022).

A diminuição da produção de anticorpos eficientes afeta o sistema imunológico do indivíduo, favorecendo infecções repetidas pelos patógenos (SOUZA, 2018). As infecções bacterianas mais frequentes incluem pneumonias e pielonefrite. Nos quadros pulmonares, os principais agentes isolados *Streptococcus pneumoniae*, o *Staphylococcus aureus* e a *Klebsiella pneumoniae*. Já no trato urinário, se destaca a *Escherichia coli* e outros microorganismos Gram-negativos (BERTOLOTTI *et al.*, 2017; ALVES, 2017).

As alterações neurológicas surgem tipicamente em estágios avançados e são atribuídas à compressão medular ou das raízes nervosas por massas plasmocitárias (ALVES, 2017). A complicação mais prevalente entre os indivíduos é a radiculopatia, ocorrendo sobretudo nas regiões torácica e lombossacra. Ela é resultado da compressão do nervo por um plasmocitoma paravertebral ou da própria vertebra destruída (LAUBACH, 2022a). Os sintomas mais comuns são frequentemente sensoriais do que motoras como fraqueza ou parestesias das extremidades inferiores, incontinência urinária ou fecal e dores intensas (ALVES, 2017; WATANABE, 2022).

O mielograma (biópsia e aspirado da medula óssea) possibilita quantificar os plasmócitos infiltrados, sendo observado as *células de Mott*, caracterizadas por dimorfismo e

vacuolização plasmocitária, sendo que a contagem deve ser maior que 10% (SOUZA, 2018). A imuno-histoquímica constitui em uma metodologia baseada na interação antígeno-anticorpo, permitindo a detecção específica de proteínas em tecidos (CHO, 2022). Desde o início da década de 1990, a identificação da molécula CD56 em plasmócitos neoplásicos em pacientes com a doença tem sido reportada, com taxas de expressão variando de 62% a 78%, reforçando seu valor na caracterização imunofenotípica e podendo ser obtida através da citometria de fluxo (CORADAZZI, A. L. *et al.*, 2003).

A citometria de fluxo possibilita determinar o imunofenótipo dos plasmócitos alterados e clonais, além ser utilizada para monitoração durante o tratamento da doença (SOUZA, 2018). Para diferenciar os plasmócitos anômalos dos normais deve ser determinado e identificado os marcadores das células. Com isso, as células são identificadas por meio de anticorpos monoclonais específicos conjugados a fluocromos, enquanto a quantificação é realizada pela avaliação de parâmetros como tamanho celular, grau de granularidade e intensidade de fluorescência (BRUSCHI, 2017; WATANABE, 2022). Nas células plasmáticas neoplásicas observa-se a aumento do CD138, redução do CD38, redução da expressão do CD45, alteração na expressão do CD28 (LEITE, 2006).

A técnica de FISH (*fluorescence in situ hybridization*) é um exame citogenético que visualiza as alterações cromossômicas específicas, como translocações e deleções associadas ao mieloma múltiplo. Nesta técnica é identificado a deleção do cromossomo 13 e as translocações (4;14), (14;16), (14;20) e a deleção 17 estão associadas a um mau prognóstico (SEKINE, 2018; SOUZA, 2018).

As medições dos níveis de beta-2-microglobulina e albumina auxilia na classificação do risco do paciente. A eletroforese de proteínas séricas e urinárias são os mecanismos preferidos para detecção de proteínas monoclonais. A proteína M é evidenciada pelo pico na fração gamaglobulina. A maioria dos pacientes com MM apresenta a produção da proteína monoclonal (M), o subtipo mais frequente é a IgG (60% dos casos), seguida pela IgA (20%) e cadeias leves - proteína de *Bence Jones* (17%). Os subtipos biclonais IgD e IgE são incomuns dentro do espectro da doença (FALCÃO; PASQUINI; ZAGO, 2013).

O ensaio complementar Freelite permite a quantificação das cadeias leves livres de imunoglobulinas kappa (κ) e lambda (λ) no soro. A detecção de uma relação κ/λ anormal (> 100) é indicativa de desequilíbrio na produção dessas cadeias, refletindo uma expansão clonal de plasmócitos (BOTTINI, 2007; VASCONCELOS, 2013; SEKINE, 2018).

A realização do exame de imagem é fundamental para avaliar os pacientes com suspeita de mieloma múltiplo. A ressonância magnética (RM) de corpo inteiro é a melhor opção para identificar lesões precoces e lesões focais na medula óssea, enquanto o PET/CT (tomografia computadorizada por emissão de pósitrons) é indicada na detecção de lesões extramedulares. As radiografias convencionais devem ser empregadas quando os demais exames não estiverem disponíveis, devido à menor sensibilidade (LEITE, 2017, SEKINE, 2018).

O estadiamento do mieloma múltiplo pode ocorrer por meio dos sistemas Durie-Salmon e Sistema de Estadiamento Internacional (ISS). O sistema Durie-Salmon é o sistema tradicionalmente adotado para prognóstico do mieloma múltiplo baseado na avaliação de lesões ósseas, o que limita sua objetividade na tomada de decisões terapêuticas. Para superar essas limitações foi desenvolvido o Sistema de Estadiamento Internacional (ISS) em 2005, que em conjunto analisa alterações citogenéticas, tornou-se o método mais utilizado para avaliação prognóstico. O ISS fundamenta-se na quantificação sérica da beta-2-microglobulina e da albumina, classificando os pacientes em três estágios com prognósticos distintos. Em 2015, o ISS foi revisado para aumentar a capacidade de prognóstico, incorporando fatores de risco genético, como as translocações (4;14), (14;16) e a deleção 17, além dos níveis séricos de lactato desidrogenase (LDH). Pacientes classificados como risco padrão apresentam sobrevida mediana de 6 a 7 anos, por outro lado, pacientes de alto risco tem uma expectativa de vida de 2 a 3 anos (ALVES, 2017; LEITE, 2017; WATANABE, 2022).

A albumina é a proteína sérica mais abundante e em níveis reduzidos podem refletir no mieloma múltiplo mais agressivo devido a ação inibitória da interleucina-6 (IL-6) sobre sua síntese. A beta-2-microglobulina é encontrada na superfície de praticamente todas as células, constitui um marcador da atividade patológica e da eficácia terapêutica, com valores aumentados associados a maior agressividade. Os níveis aumentados de LDH refletem atividade tumoral elevada e dano tecidual (WATANABE, 2022).

3. METODOLOGIA

Neste trabalho foram pesquisados 309 artigos e foi selecionado 26 artigos de fato neste estudo em questão. Avaliados nas plataformas *PubMed*, Google acadêmico, *Scielo*, *Up To Date* entre os anos de 2015 à 2025. Pesquisados nos seguintes termos: Mieloma Múltiplo; Diagnóstico, Sinais e Sintomas do Mieloma Múltiplo; Aspectos clínicos e laboratoriais de Mieloma Múltiplo.

Como critérios de inclusão contemplaram: Abordagem detalhada dos aspectos clínicos e laboratoriais do mieloma múltiplo; Estarem entre os anos de publicação previsto neste estudo (2015 à 2025); Aspectos epidemiológicos do Mieloma Múltiplo em âmbito global. Referências clássicas descrevendo o que é mieloma múltiplo (2014) e Estadiamento do mieloma múltiplo no ano de 2009 também foram utilizadas. E como critérios de exclusão: artigos que foram publicados antes de 2015 (com exceção das referências clássicas); artigos escassos de descrições detalhadas no que tange mecanismos biológicos, clínicos e laboratoriais do mieloma múltiplo.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Para concluir, o mieloma múltiplo é uma doença complexa, progressiva e sem cura definitiva. Os seus sintomas são inespecíficos o que pode dificultar o diagnóstico e a conduta terapêutica ao paciente comprometendo a qualidade de vida do paciente podendo evoluir para uma fatalidade.

O papel do biomédico no diagnóstico e monitoramento do mieloma múltiplo é importante pois atua diretamente na interpretação dos exames essenciais, garantindo a identificação precoce nos exames hematológicos, caracterização imunofenotípica dos plasmócitos anormais e avaliação prognóstica, contribuindo diretamente para o suporte clínico ao paciente.

Portanto, é importante disseminar conhecimento sobre o mieloma múltiplo que apesar de frequente ainda é pouco conhecida, incluindo seus aspectos clínicos e laboratoriais para os profissionais da saúde e para a população geral a fim de proporcionar uma maior compreensão e entendimento da doença.

REFERÊNCIAS

ALVES, M. B. D. Mieloma Múltiplo: diagnóstico e terapêutica. Presente e Futuro. Monografia (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade de Lisboa, Lisboa, 2017. Disponível em: https://repositorio.ulisboa.pt/bitstream/10451/36073/1/MICF_Mariana_Alves.pdf. Acesso em: 29 ago. 2025.

BARWICK *et al.* Cell of Origin and Genetic Alterations in the Pathogenesis of Multiple Myeloma. *Frontiers in Immunology*, eCollection, v. 10, p. 1121, 2019.

BERTOLOTTI, P. *et al.* Evidence-Based Guidelines for Preventing and Managing Side Effects of Multiple Myeloma. *Seminars in Oncology Nursing*. 2017, 1, 1-16.

BOTTINI, P. V. Testes laboratoriais para avaliação do componente monoclonal. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 2007; 29(1): 23-26. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbhh/a/M7tqWcZJWw77xHKn7xWBVXK/?lang=pt&format=pdf>. Acesso em: 28 out. 2025.

BRUSCHI, L. F. R. S. *et al.* Métodos para pesquisa de marcadores imunológicos no mieloma múltiplo. *News Lab*, 2017. Disponível em: <https://newslab.com.br/metodos-para-pesquisa-de-marcadores-imunologicos-no-mieloma-multiplo>. Acesso em: 28 out. 2025.

CALDEIRA, I. D. Mieloma Múltiplo: Diagnóstico e Abordagem Terapêutica. Monografia (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade de Lisboa, Lisboa, 2017. Disponível em: https://repositorio.ulisboa.pt/bitstream/10451/43336/1/MICF_Ines_Caldeira.pdf. Acesso em: 29 ago. 2025.

CHANG, H. *et al.* Pathogenic memory plasma cells in autoimmunity. *Current Opinion in Immunology* 2019, 61:86–91.

CHO, Junhun. *Basic immunohistochemistry for lymphoma diagnosis*. Blood Research, v. 57, supl. 1, p. S55-S61, 2022. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9057666/pdf/br-57-s1-s55.pdf>. Acesso em: 11 dez. 2025.

CORADAZZI, A. L. *et al.* Determinação da expressão da molécula de adesão CD56 em plasmócitos no mieloma múltiplo através de estudo imuno-histoquímico. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v. 25, n. 3, p. 155-160, 2003.

DURIE, B. G. M. Revisão Concisa da Doença e Opções de Tratamento. Edição 2017. São Paulo. Publicação da International Myeloma Foundation Latin America, 2017.

HEUSER, M.; THOL, F.; GANSER, A. Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential. *Deutsches Ärzteblatt International*; v. 113, p. 317–22, 2016.

JÚNIOR, D. M. *et al.* Sistema imunitário – Parte II. Fundamentos da resposta imunológica mediada por linfócitos T e B. *Revista Brasileira Reumatologia*, 2010; 50 (5): 552-80

KRISHNAN, S. R. *et al.* Multiple myeloma and persistence of drug resistance in the age of novel drugs. *International Journal of Oncology*, v. 49, p. 33-50, 2016.

KUMAR S. K. *et al.* Multiple Myeloma, Version 1.2020 Featured Updates to the NCCN Guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, v. 17, n. 10, p. 1154-1165 2019.

Kumar, S. *et al.* Multiple myeloma. *Nature Publishing Group*. 2017, 3, 1-20.

LAUBACH, J. P. Multiple myeloma: clinical features, laboratory manifestations, and diagnosis. *UpToDate*. 2022a. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/multiple-myeloma-clinical-features-laboratory-manifestations-and-diagnosis>. Acesso em: 16 out 2025.

LAUBACH, J. P. Patient education: Multiple myeloma symptoms, diagnosis, and staging (Beyond the Basics). *UpToDate*. 2022b. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/multiple-myeloma-symptoms-diagnosis-and-staging-beyond-the-basics>. Acesso em: 20 out. 2025.

LEITE, L. A. C. Estudo da expressão de antígenos aberrantes em plasmócitos de pacientes com mieloma múltiplo atrás de citometria de fluxo multiparamétrica. Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, 2006. Disponível em: <https://repositorio.unifesp.br/server/api/core/bitstreams/8a83479d-59dc-45ed-8f64-a1cbc1e6f0b9/content>. Acesso em: 28 out. 2025.

LEITE, D. M. J. Mieloma múltiplo: fisiopatologia e abordagem terapêutica. Dissertação (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade de Lisboa, Lisboa, 2017. Disponível em: https://repositorio.ulisboa.pt/bitstream/10451/36112/1/MICF_Daniela_Miriam_Leite.pdf. Acesso em: 29 ago 2025.

LEMIEUX, B. Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance and Biological Treatments: What Should We Do? *Joint Bone Spine*. 2017, 17, 297-319.

MATEOS, M.V.; GONZÁLEZ-CALLE V. Smoldering Multiple Myeloma: Who and when to treat. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2017, 17, 2152-2650.

MATEOS, M.V.; LANDGREN, O. MGUS and Smoldering Multiple Myeloma: Diagnosis and Epidemiology. *Journal American Medical Association*. 2016, 1, 1-30.

MEANS, R. T.; ARBER, D. A.; GLADER, B. E. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 15ª edição, 2023

OLIVEIRA, J. O. Mieloma múltiplo: características clínicas, diagnóstico laboratorial e avanços terapêuticos na melhoria da qualidade de vida dos pacientes diagnosticados. 2018. Disponível em: https://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/biblioteca-digital/hematologia/serie_branca/leucemias_linfomas_mieloma/mielomas/12-Mieloma-multiplo-e-avancos-terapeuticos-na-melhoria-de-qualidade-de-vida.pdf. Acesso em: 29 de jul. 2025.

PAUL, W. *Fundamental Immunology*, 8a edição, Lippincott Williams & Wilkins. 2022, 203-252.

RAJKUMAR, S. V. Multiple myeloma: 2018 update on diagnosos, risk-stratification, and management. *American Journal of Hematology*, v. 93, p.1091–1110, 2018.

SEKINE, L. Protocolos de terapia de indução em pacientes portadores de mieloma múltiplo em primeira linha de tratamento: revisão sistemática e metanálise por mixed treatment comparison. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, 2018. Disponível em: https://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/biblioteca-digital/hematologia/serie_branca/leucemias_linfomas_mieloma/mielomas/4-Mieloma-multiplo-aspectos-clinico-diagnostico-e-tratamento.pdf. Acesso em 28 out. 2025.

SIGURDARDOTTIR, E. *et al.* The Role of Diagnosis and Clinical Follow-up of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance on Survival in Multiple Myeloma. *Journal American Medical Association*. 2015, 1, 168-174.

SOUZA, G. B. Mieloma múltiplo: aspectos clínicos, diagnóstico e tratamento. Monografia (Pós-graduação Lato sensu hematologia e banco de sangue) 34–Academia de ciência e tecnologia, São Paulo, 2018. Disponível em: http://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/biblioteca-digital/hematologia/serie_branca/leucemias_linfomas_mieloma/mielomas/4-Mieloma-multiplo-aspectos-clinico-diagnostico-e-tratamento.pdf . Acesso em: 29 jul. 2025.

STEVENSON, J. D.; WALL, C.; PATEL, A.; LIM, J. Multiple myeloma: a review, Elsevier, *Orthopaedics and Trauma*, v. 28(3), 2014.

VALENTIM, V. Mieloma múltiplo – abordagens diagnósticas, 2020. Disponível em: http://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/biblioteca-digital/hematologia/serie_branca/leucemias_linfomas_mieloma/mielomas/27.pdf. Acesso em: 29 ago. 2025

VASCONCELOS, P. J. X. Mieloma múltiplo: do diagnóstico ao tratamento. Monografia (Mestrado integrado em Medicina na área de hematologia clínica) – Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, 2013. Disponível em: <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/72144/2/29172.pdf>. Acesso em: 28 out. 2025.

WATANABE, E. Mieloma múltiplo: aspectos clínicos e laboratoriais, 2022. Disponível em: <http://repo.saocamilo-sp.br:8080/dspace/bitstream/123456789/1359/1/Eimmy%20Araujo%20Watanabe.pdf>. Acesso em: 29 ago. 2025

ZAGO, M. FALCÃO, R. PASQUINI, R. *Tratado de hematologia*. São Paulo: Atheneu, 2013, 899p.