



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

SARA MARGARIDA DA CONCEIÇÃO CUNHA

***GAMAPATIAS MONOCLONAIS - BIOLOGIA,
CLÍNICA E DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE HEMATOLOGIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROFESSORA DOUTORA ANA BELA SARMENTO RIBEIRO
DRA. CATARINA GERALDES**

JANEIRO/2012

AGRADECIMENTOS

À minha Orientadora, Professora Doutora Ana Bela Sarmiento Ribeiro, pelo enorme apoio na escolha do tema, pela ajuda permanente e pela total disponibilidade, que foram fundamentais para a realização deste trabalho.

À minha Co-orientadora, Dra. Catarina Geraldes, pela introdução ao mundo da Hematologia, bem como pelo seu apoio e sugestões.

À minha irmã, pelo incansável trabalho de tradução, pelos conhecimentos transmitidos de Imunologia, e pela sua presença constante.

Ao meu pai, pela enorme paciência e apoio, bem como pela ajuda fundamental e indispensável com a correção ortográfica e formatação deste texto.

À minha mãe, aos Joões e a todos os meus amigos, por toda a força e carinho.

ÍNDICE

Resumo.....	vii
Abstract.....	ix
Abreviaturas.....	xi
1. Introdução.....	1
2. Mieloma Múltiplo.....	3
2.1. Epidemiologia.....	4
2.2. Biologia.....	5
2.3. Clínica.....	16
2.4. Diagnóstico	
2.4.1. Critérios de Diagnóstico.....	21
2.4.2. Exames Complementares de Diagnóstico.....	21
2.4.3. Diagnóstico Diferencial.....	23
2.5. Tratamento.....	24
2.6. Prognóstico.....	25
3. Gamapatia Monoclonal de Significado Indeterminado.....	29
3.1. Epidemiologia.....	30
3.2. Biologia.....	32

3.3.	Clínica.....	33
3.4.	Diagnóstico	
3.4.1.	Crterios de Diagnóstico.....	34
3.4.2.	Exames Complementares de Diagnóstico.....	34
3.4.3.	Diagnóstico Diferencial.....	35
3.5.	Tratamento.....	35
3.6.	Prognóstico.....	36
4.	Macroglobulinemia de Waldenstrm.....	39
4.1.	Epidemiologia.....	39
4.2.	Biologia.....	40
4.3.	Clínica.....	44
4.3.1.	Clínica relacionada com a infiltrao linfoplasmocitria.....	45
4.3.2.	Clínica relacionada com a presena de IgM monoclonal no sangue.....	46
4.3.3.	Clínica relacionada com a reatividade da IgM enquanto anticorpo.....	49
4.3.4.	Clínica relacionada com a deposio de IgM.....	51
4.4.	Diagnóstico	

4.4.1.	Critérios de diagnóstico.....	52
4.4.2.	Exames Complementares de Diagnóstico.....	54
4.4.3.	Diagnóstico Diferencial.....	55
4.5.	Tratamento.....	56
4.6.	Prognóstico.....	59
5.	Outras Gamopatias Monoclonais	
5.1.	Amiloidose Sistémica Primária de cadeias leves (AL).....	61
5.2.	Plasmocitoma Solitário.....	67
5.3.	Síndrome de POEMS.....	70
5.4.	Doença das Cadeias Pesadas.....	76
6.	Conclusão.....	78
7.	Bibliografia.....	81

Resumo

As Gamopatias Monoclonais incluem um grupo de patologias do sistema hematopoiético que resultam da expansão de um clone de células B produtoras de imunoglobulinas, as células plasmáticas ou linfoplasmocitárias. Cursam com a produção de uma proteína monoclonal no soro e/ou na urina (componente M, proteína de Bence-Jones) e, por isso se designam Gamopatias Monoclonais.

O diagnóstico diferencial das Gamopatias Monoclonais inclui várias entidades, entre as quais se destacam, o Mieloma Múltiplo, a Gamapatia Monoclonal de Significado Indeterminado e a Macroglobulinémia de Waldenström e, ainda, a Amiloidose do tipo AL, o Plasmocitoma Solitário, a Síndrome de POEMS e a Doença das Cadeias Pesadas, que serão descritas de forma mais sucinta.

O Mieloma Múltiplo representa cerca de 1% das neoplasias malignas e 10% das neoplasias hematológicas. É caracterizado pela proliferação de células plasmáticas monoclonais derivadas de células B pós centro germinativo. Múltiplas alterações genéticas/epigenéticas e do microambiente conduzem à transformação maligna destas células. O diagnóstico é baseado na avaliação clínica, pela presença de pelo menos 10% de células plasmáticas clonais e detecção da proteína monoclonal no soro e urina. Os sintomas mais comuns estão relacionados com a disfunção de órgão que acompanha esta patologia, podendo apresentar lesões ósseas osteolíticas, anemia, hipercalcémia e insuficiência renal. No entanto, cerca de 34% dos doentes são assintomáticos na altura do diagnóstico. O Mieloma Múltiplo pode evoluir a partir da Gamapatia Monoclonal de Significado Indeterminado e/ou do Mieloma indolente ou assintomático.

O diagnóstico da Gamapatia Monoclonal de Significado Indeterminado é baseado na presença de plasmocitose medular inferior a 10% e valores de paraproteína inferiores a 3 g/dl, não se verificando as manifestações clínicas presentes no Mieloma Múltiplo. A incidência ronda os 3,2% em indivíduos caucasianos com mais de 50 anos.

A Macroglobulinémia de Waldenström é uma doença maligna caracterizada pela infiltração linfoplasmocitária da medula óssea, nódulos linfáticos, fígado e baço, pela presença de proteína monoclonal sérica (Imunoglobulina M), e hiperviscosidade e crioglobulinémia. Trata-se de uma doença rara, constituindo cerca de 1 a 2 % das neoplasias hematológicas. Os sintomas mais frequentes incluem astenia, anorexia e perda de peso e, por vezes, alterações visuais e neuropatia.

O objectivo deste trabalho é fazer uma revisão sistematizada dos conhecimentos actuais sobre as diferentes Gamapatias Monoclonais, particularmente em relação às suas características biológicas, clínicas e diagnósticas, de modo a clarificar a relação entre as várias patologias e a sua evolução, permitindo estabelecer diagnósticos diferenciais e terapêuticas adequadas.

Palavras-chave: Gamapatia Monoclonal, Mieloma Múltiplo, Gamapatia Monoclonal de Significado Indeterminado, Macroglobulinémia de Waldenström, Plasmocitose, Proteinémia, Proteinúria, CRAB.

Abstract

Monoclonal Gammopathies are a group of hematopoietic system's disorders, which result from the expansion of a B-cell clone that secretes immunoglobulins, also known as plasma cells or lymphoplasmacytic cells. They occur together with serum and/or urinary monoclonal protein production (M-protein, Bence-Jones protein), therefore being called Monoclonal Gammopathies.

Monoclonal Gammopathies' differential diagnosis include various entities, like Multiple Myeloma, Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance and Waldenström's Macroglobulinemia and also AL Amyloidosis, Solitary Plasmacytoma, POEMS Syndrome and Heavy Chain Disease, which will be described in less detail in this review.

Multiple Myeloma accounts for 1% of all cancers and 10% of all hematologic malignancies. It is characterized by the abnormal proliferation of monoclonal plasma cells, which develop from post-germinal centre B cells. Several genetic/epigenetic and microenvironment changes lead to the malignant transformation of these cells. Diagnosis is based on clinical evaluation, on the presence of more than 10% of monoclonal plasma cells and monoclonal protein detection in the serum or urine. The most common symptoms are related to organ damage that occurs during the disease, like osteolytic bone lesions, anemia, hypercalcemia and renal failure. Nevertheless, about 34% of the patients are asymptomatic at the time of diagnosis. Multiple Myeloma can evolve from Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance and/or Smoldering or asymptomatic Myeloma.

Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance is diagnosed based on the presence of less than 10% monoclonal plasma cells in the bone marrow together with a M-

protein level of less than 3 g/dl, without showing the clinical features that are seen in Multiple Myeloma. Its incidence is about 3,2% in Caucasians, 50 years of age or older.

Waldenström's Macroglobulinemia is a malignancy characterized by lymphoplasmacytic infiltration of the bone marrow, lymph nodes, liver and spleen, by the presence of a serum monoclonal protein (Imunoglobuline M), and hyperviscosity and cryoglobulinemia. It is a rare disease, accounting for 1 to 2% of all hematologic malignancies. The most frequent symptoms include asthenia, anorexia, weight loss and, sometimes, visual defects and neuropathy.

The aim of this work is to do a systematic review of the current knowledge about the different Monoclonal Gammopathies, focusing on their biological, clinical and diagnostic features, in a way that can clarify the existing relation between these diseases and their evolution, so that adequate differential diagnosis can be made and therapeutics administered.

Key words: Monoclonal Gammopathy, Multiple Myeloma, Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance, Waldenström's Macroglobulinemia, Plasmocytosis, Proteinaemia, Proteinuria, CRAB.

Lista de Abreviaturas

APRIL - *A Proliferation-Inducing Ligand*

ARN - Ácido Ribonucleico

BAFF - Factor activador de células B

bFGF- *Basic fibroblast growth factor*

BLIMP - 1 - *B-Lymphocyte -Induced Maturation Protein 1* (Proteína de Maturação Induzida por Linfócitos B 1)

BLYS - *B-Lymphocyte Stimulating Factor* (Factor de Estimulação dos Linfócitos B)

β_2m - β_2 -microglobulina

CRAB - *Calcium, Renal insufficiency, Anemia, Bone lesions*

ERK - *Extracellular Receptor Kinase*

FISH - *Fluorescence In Situ Hybridization* (Hibridização de fluorescência *in situ*)

GI - Gastro-intestinal

GV - Glóbulos Vermelhos

HASs - *Hyaluronan Synthases* (Sintetases do Ácido Hialurónico)

HB-EGF – Heparin-binding EFG

HDAC - Desacetilases das Histonas

HTA - Hipertensão Arterial

IAP - *Inhibitor of Apoptosis*

ICAM - *Intercellular Adhesion Molecule*

Ig - Imunoglobulina

IGF - *Insulin-like Growth Factor*

IgH - Cadeias pesadas das Imunoglobulinas (H: *heavy*)

IL - Interleucina

IMWG - *International Myeloma Working Group*

IPSS - *International Prognostic Staging System*

ISS - *International Staging System*

IR - Insuficiência Renal

JAK - *Janus Kinase*

LCM - Linfoma de Células do Manto

LDH - Lactato Desidrogenase

LFA-1 - *Lymphocyte function-associated antigen 1*

LLC - Leucemia Linfocítica Crónica

LLP - Linfoma Linfoplasmocitário

MAG - *Myelin-associated Glycoproteins* (Glicoproteínas Associadas à Mielina)

MAPK - *Mitogen-activated Protein Kinase*

M-CSF - *Macrophage colony-stimulating factor*

MGUS - *Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance* (Gamapatia Monoclonal de Significado Indeterminado)

MIP-1 - *Macrophage Inflammatory Protein-1*

miRNAs - microRNAs

MM - Mieloma Múltiplo

MO - Medula Óssea

MW - Macroglobulinémia de Waldenström

NF-κB - Factor nuclear-κB

OPG - Osteoprotegerina

PCR - Proteína C Reactiva

PET - Tomografia por Emissão de Positrões

PETHEMA - *Programa para el Estudio de la Terapéutica en Hemopatía Maligna*

POEMS - Polineuropatia, Organomegália, Endocrinopatia, componente M ou gamapatia Monoclonal e alterações cutâneas (*Skin changes*)

PS - Plasmocitoma Solitário

PSO - Plasmocitoma Solitário Ósseo

PSE - Plasmocitoma Solitário Extra-medular

RANK - Receptor activador de NF- κ B

RANKL - Ligante do receptor activador de NF- κ B

RM - Ressonância Magnética

STAT - *Signal Transducer and Activators of Transcription*

SDF - *Stromal cell-derived Factor* (Factor derivado das células do estroma)

SH - Síndrome de Hiperviscosidade

TC - Tomografia Computorizada

TCE - Transplante de Células Estaminais

TGF- β - Factor de Transformação do Crescimento- β

TNF- α - Factor de Necrose Tumoral- α

VCAM-1 - Molécula de Adesão Vascular Celular-1

VEGF - Factor de Crescimento do Endotélio Vascular

VLA-4 - *Very Late Antigen-4*

WHO - *World Health Organization*

1. Introdução

As Gamopatias Monoclonais, Paraproteinémias ou Discrasias dos Plasmócitos incluem um grupo de patologias do sistema hematopoiético que resultam da expansão de um clone de células B produtoras de Imunoglobulinas (Ig), as células plasmáticas ou linfoplasmocitárias. Estas patologias cursam com a produção de uma proteína monoclonal no soro e/ou na urina (componente M ou proteína de Bence-Jones), daí a designação de Gamapatia Monoclonal (Munshi *et al.*, 2011). Em indivíduos com idade superior a 50 anos, a incidência é de 3,2%. Este valor aumenta com a idade, sendo mais frequente no sexo masculino e na raça negra. Para além de estar associada a estas patologias, a produção do componente M pode também surgir em doenças benignas, como doenças auto-imunes (artrite reumatóide, esclerodermia, tiroidite de Hashimoto), cutâneas (pioderma gangrenoso), hepáticas (hepatite, cirrose) e infecciosas (endocardite bacteriana, infecção por *Mycobacterium tuberculosis*) (Cook e Macdonald, 2007).

O diagnóstico diferencial das Gamopatias Monoclonais inclui várias entidades, das quais se destacam o Mieloma Múltiplo (MM) assintomático e sintomático, a Gamapatia Monoclonal de Significado Indeterminado (MGUS), a Macroglobulinémia de Waldenström (MW), bem como a Amiloidose do tipo AL, o Plasmocitoma Solitário (PS), a Síndrome de POEMS e a Doença das Cadeias Pesadas. Num estudo realizado pela Clínica Mayo, em mais de 1000 doentes que apresentavam a produção de um componente M, 51% foram diagnosticados com MGUS, 18% com MM sintomático, 16% com MM assintomático ou PS, 11% com Amiloidose do tipo AL e 4% com doenças linfoproliferativas, como a MW (Cook e Macdonald, 2007).

Devido à variedade de mecanismos biológicos e manifestações clínicas atribuídas a cada uma destas doenças, a identificação da proteína monoclonal constitui, em muitos dos casos, o primeiro passo para o diagnóstico. As *guidelines* propostas pelo International Myeloma Working Group (IMWG) recomendam os seguintes exames de diagnóstico: electroforese das proteínas séricas, electroforese com imunofixação e quantificação sérica das cadeias leves livres. Se existir a suspeita de Amiloidose do tipo AL, deve ainda ser feita electroforese com imunofixação da urina (Katzmann, 2009).

O MM representa cerca de 1% das neoplasias malignas e 10% das neoplasias hematológicas. É caracterizado pela proliferação de células plasmáticas monoclonais derivadas de células B pós centro germinativo. Múltiplas alterações genéticas/epigenéticas e do microambiente conduzem à transformação maligna destas células. O MM pode evoluir a partir de duas patologias precursoras, a MGUS, e o Mieloma indolente ou assintomático. O diagnóstico da MGUS é baseado na presença de plasmocitose medular inferior a 10% e valores de paraproteína inferiores a 3 g/dL, não se verificando as manifestações clínicas presentes no MM. A MW é uma doença maligna caracterizada pela infiltração linfoplasmocitária da medula óssea (MO) superior a 10%, na presença da produção de um componente M IgM. Trata-se de uma doença rara, constituindo cerca de 1 a 2 % das neoplasias hematológicas. As restantes Gamopatias Monoclonais serão abordadas de forma mais sucinta.

O objectivo deste trabalho é fazer uma revisão sistematizada dos conhecimentos actuais sobre as diferentes Gamopatias Monoclonais, particularmente em relação às suas características biológicas, clínicas e diagnósticas, de modo a clarificar a relação entre as várias patologias e a sua evolução que permitam, deste modo, estabelecer diagnósticos diferenciais e terapêuticas adequadas.

2. Mieloma Múltiplo

O MM é uma Gamapatia Monoclonal, pelo que se caracteriza pela proliferação de células plasmáticas monoclonais na MO, bem como pela produção de uma Ig monoclonal no soro e/ou na urina. De acordo com o IMWG, em 2010, o MM define-se pela presença de uma proteína monoclonal sérica e/ou urinária (excepto nos doentes com MM não-secretor), plasmocitose medular igual ou superior a 10% ou evidência de um plasmocitoma, e existência de manifestações de lesão orgânica secundária à doença em causa, como hipercalcémia, anemia, insuficiência renal (IR) ou lesão óssea, habitualmente designadas por CRAB (*Calcium, Renal insufficiency, Anemia, Bone lesions*). Para ser feito o diagnóstico todos os três critérios têm de estar presentes (Minter *et al.*, 2011).

As células de MM são células plasmáticas monoclonais que produzem um componente M que pode ser IgG (60%), IgA (24%) e, mais raramente, IgM, IgE ou IgD. Em 20% dos casos os doentes secretam apenas cadeias leves, em vez da molécula completa de Ig, originando o chamado MM de cadeias leves (Chi *et al.*, 2011). Em cerca de 1 a 2% dos casos o MM é não-secretor (Rajkumar *et al.*, 2011; Silva *et al.*, 2011).

O MM evolui a partir de dois precursores: a MGUS, que será discutida num item à parte e o MM assintomático ou indolente. Como referido, este último difere do MM convencional pela ausência das lesões orgânicas acima descritas e representa cerca de 20% da totalidade dos doentes com MM (Dimopoulos e Terpos, 2010). Actualmente pensa-se que quase todos os casos de MM sejam precedidos pela MGUS (Rajkumar *et al.*, 2011).

2.1. Epidemiologia

Todos os anos surgem na Europa cerca de 4,5 a 6 novos casos de MM por cada 100 000 habitantes (Harousseau e Dreyling, 2010). Esta doença representa 1% de todas as neoplasias malignas e cerca de 10% das neoplasias hematológicas, sendo a segunda mais prevalente, a seguir ao linfoma não Hodgkin (Jordan III *et al.*, 2011). É a neoplasia óssea mais frequente, sendo mais comum no sexo masculino. O MM atinge duas vezes mais indivíduos da raça negra e a idade média do diagnóstico varia entre os 65 e os 70 anos (Nau e Lewis, 2008; Rajkumar, 2011). Apenas 15% e 2% dos doentes têm idade inferior a 50 e a 40 anos, respectivamente (Bladé *et al.*, 2010). Alguns factores ambientais, como a exposição à radiação ionizante, a pesticidas e a petroquímicos, estão também relacionados com uma maior frequência da doença (Nau e Lewis, 2008). A taxa de sobrevivência varia de 4 a 7 anos (Zingone e Kuehl, 2011). Vários estudos tentaram avaliar uma possível diferença da sobrevivência consoante a raça, surgindo, nalguns casos, evidência de que ela seria semelhante em ambas as raças, ou ligeiramente menor na raça negra. No entanto, no estudo realizado por Waxman *et al.* (2010) que avaliou 5798 indivíduos da raça negra e 28939 da raça caucasiana diagnosticados com MM, verificou-se que a sobrevivência global era superior na raça negra, o que poderá indicar uma maior frequência de formas indolentes neste grupo. Estes doentes eram diagnosticados em média 4 anos antes dos caucasianos. No entanto, é importante esclarecer que a raça negra continua a apresentar uma mortalidade duas vezes superior à da raça caucasiana, já que o MM é também duas vezes mais comum nestes doentes.

2.2. Biologia

O MM tem origem num clone de células plasmáticas monoclonais que derivam de células B pós centro germinativo ou de uma célula estaminal cancerígena (Huff e Matsui, 2008).

As células B desenvolvem-se na MO do tecido hematopoiético a partir de células estaminais hematopoiéticas, sendo o primeiro progenitor da série linfóide a célula pró-B (ou pré pré-B). Estas células expressam algumas características antigénicas das células B e iniciam rearranjos do gene das cadeias pesadas (IgH-*Heavy*) e leves (L-*Light*, Igκ e Igλ) das imunoglobulinas e do receptor de antígeno da célula B. Quando as células B virgens encontram um antígeno movem-se para a zona de células T dos tecidos linfóides (paracórtex dos gânglios linfáticos) onde se transformam em blastos, proliferam e diferenciam-se em grandes plasmoblastos e posteriormente em plasmócitos produtores de anticorpos IgG (tempo de vida curto), ou em células B de memória. Os plasmoblastos deixam o centro germinativo e migram para a medula do gânglio linfático, onde completam a diferenciação em plasmócitos produtores de IgG (Figura 1). Estes têm uma vida longa e migram principalmente para a MO e para órgãos que estão directamente expostos a antígenos estranhos ao organismo (como o trato gastrointestinal (GI) e o pulmão). Quer os plasmócitos quer as células de memória apresentam mutações nas regiões variáveis dos genes que codificam as Igs (Küpper, 2005; Swerdlow *et al.*, 2008).

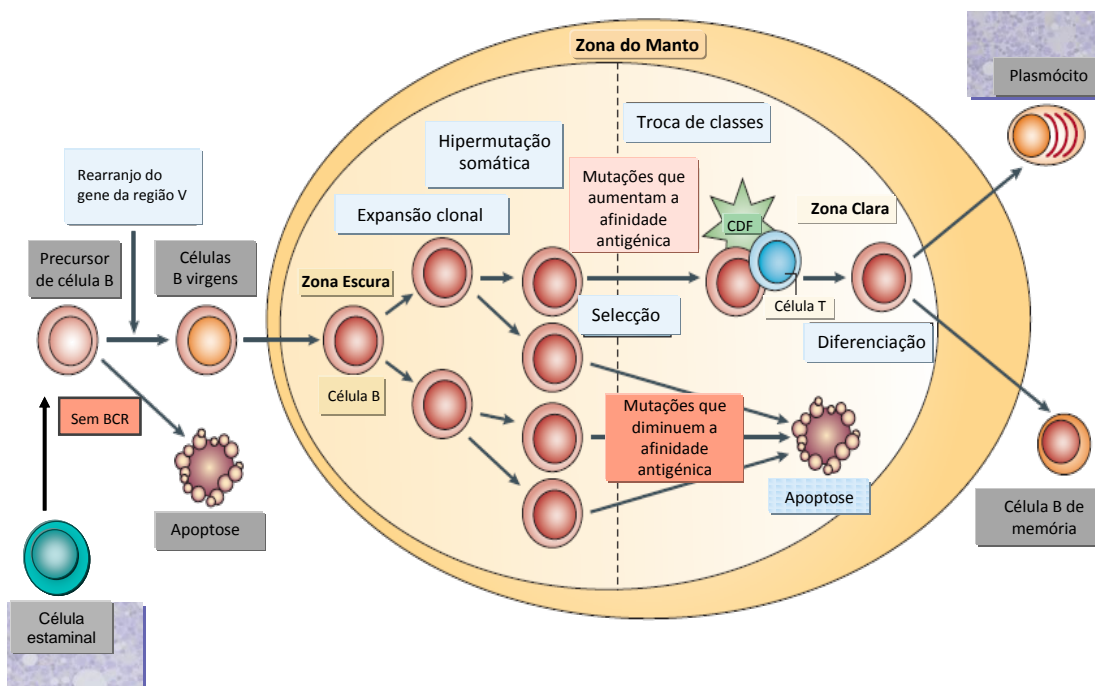


Figura 1 – Desenvolvimento e maturação da célula B (adaptado de Küpper, 2005).

O MM desenvolve-se em várias etapas sequenciais em resultado da aquisição progressiva de mutações que conduzem à desregulação de genes que controlam o ciclo celular, a morte celular por apoptose, e/ou que alteram as interações a nível do microambiente tumoral (Figura 2) (Vacca *et al.*, 2004).

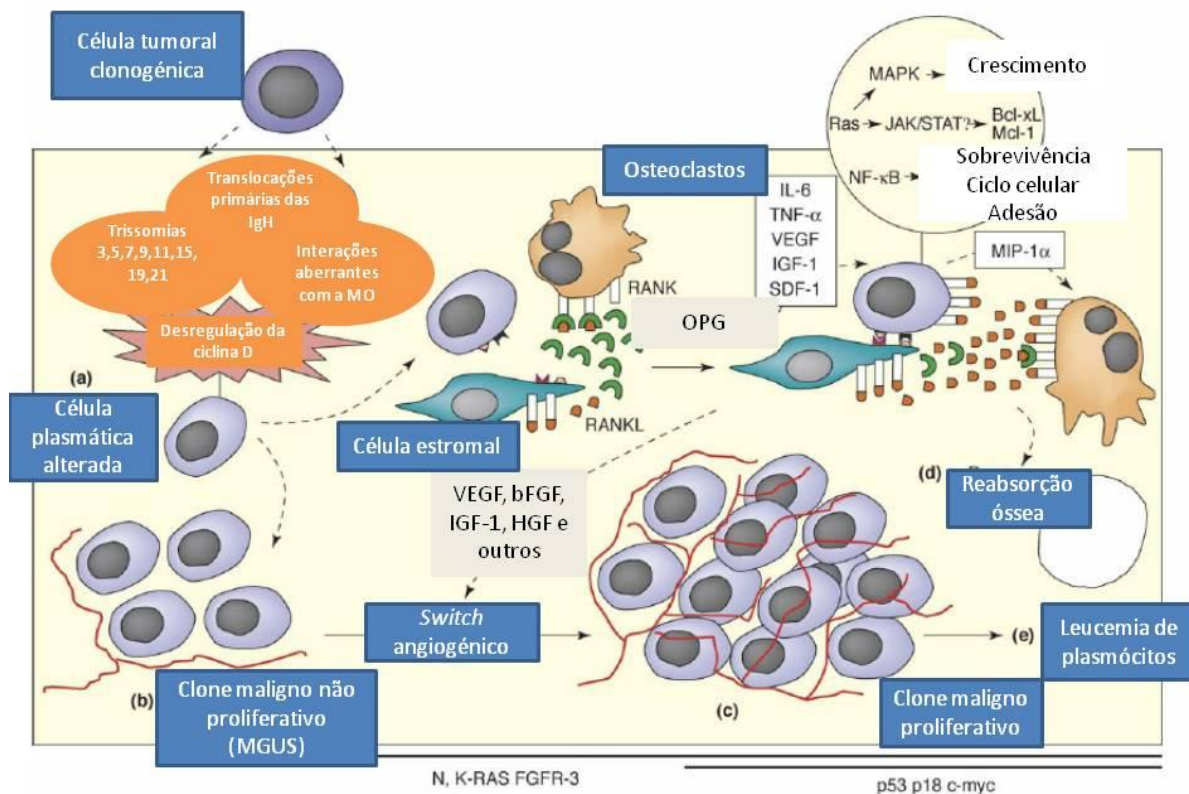


Figura 2 - As várias etapas da formação do Mieloma Múltiplo (MM). (a) O processo que leva à formação do MM inicia-se quando translocações que envolvem os genes das cadeias pesadas das imunoglobulinas (IgH) induzem a desregulação da ciclina D. Isto resulta na transformação das células plasmáticas e na produção de um clone não proliferante (b) ao qual se dá o nome de Gamapatia Monoclonal de Significado Indeterminado (MGUS). Várias mutações e interações com as células do estroma da medula óssea promovem a proliferação das células plasmáticas, levando à progressão da doença (c). Uma complexa rede de citocinas conduz à indução da angiogénese, à sobrevivência das células plasmáticas malignas do MM, bem como à activação dos osteoclastos que vão induzir a reabsorção óssea (d). Por último, ocorre a evolução para Leucemia de Plasmócitos (e). (IL, Interleucina; IGF-1, *Insulin-like Growth Factor-1*; VEGF, *Vascular Endothelial Growth Factor*; SDF-1, *Stromal Cell-derived Factor-*

1; JAK/STAT, *Janus Kinase/Signal Transducer and Activators of Transcription*; TNF- α , *Tumor Necrosis Factor- α* ; MAPK, *Mitogen-activated Protein Kinase*; MIP-1 α , *Macrophage Inflammatory Protein-1 α* ; OPG, *Osteoprotegerina*; RANK, *Receptor activador de NF- κ B*; RANKL, *Ligante do receptor activador de NF- κ B*; bFGF, *Basic Fibroblast Growth Factor*) (adaptado de Vacca *et al.*, 2004).

Apesar da etiologia permanecer desconhecida, sabe-se, actualmente, que múltiplas alterações genéticas/epigenéticas envolvendo o plasmócito e o microambiente medular conduzem à transformação maligna destas células (Figura 3).

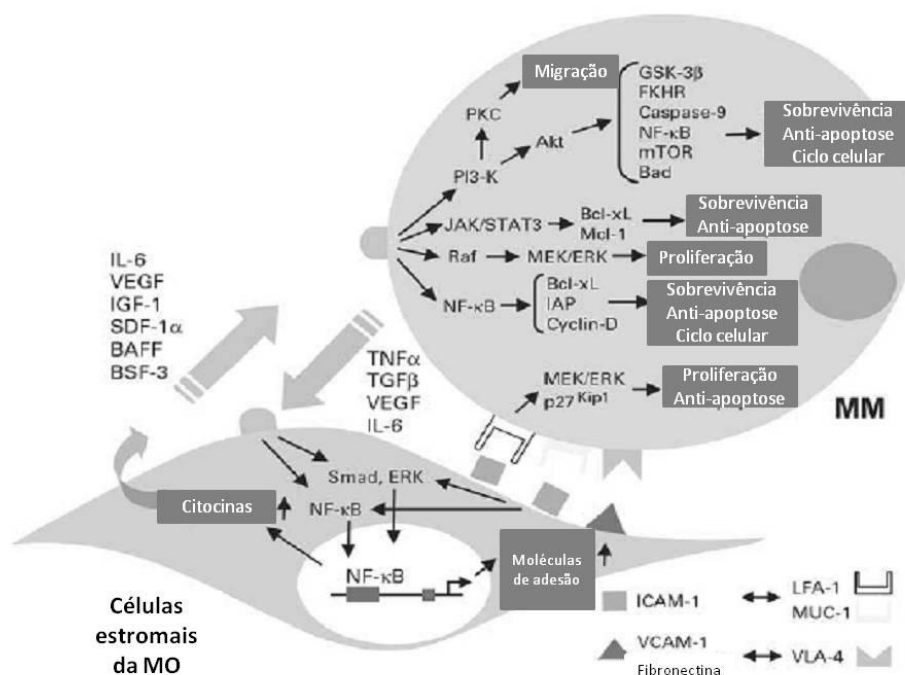


Figura 3 – Interações entre as células do Mieloma Múltiplo (MM) e o microambiente medular. A figura mostra a cascata de sinalização activada pela interação entre as células do MM e as células do estroma da medula óssea (MO). Quando as células do MM interagem com as células do estroma, ocorre um aumento da secreção de citocinas (IL-6, IGF-1, VEGF e SDF-1 α), que vão activar várias vias de sinalização celular (por ex. RAS/RAF/MEK/ERK,

JAK/STAT3 e/ou PI3-K/AKT), o que culmina com a activação de vários alvos, como as citocinas IL-6, IGF-1 e VEGF, as proteínas anti-apoptóticas BCL-xl, IAPs e MCL-1, e o Factor de Transcrição Nuclear- κ B (NF- κ B) o qual, por sua vez, activa as moléculas de adesão ICAM-1 e VCAM-1. (IL, Interleucina; IGF-1, *Insulin-like Growth Factor-1*; VEGF, *Vascular Endothelial Growth Factor*; SDF-1 α , *Stromal Cell-derived Factor-1 α* ; ERK, *Extracellular Receptor Kinase*; JAK, *Janus Kinase*; STAT, *Signal Transducer and Activators of Transcription*; IAP, *Inhibitor of Apoptosis*; ICAM, *Intercellular Adhesion Molecule*; VCAM-1, Molécula de Adesão Vascular Celular-1; TNF- α , *Tumor Necrosis Factor- α* ; TGF- β , *Transforming Growth Factor- β* ; BAFF, Factor activador de células B; LFA-1, *Lymphocyte Function-associated Antigen-1*; VLA-4, *Very Late Antigen-4*) (adaptado de Hideshima *et al.*, 2004; Katzel *et al.*, 2007).

Vários estudos demonstram que a maioria dos casos de MM resulta de translocações que envolvem genes que codificam as cadeias pesadas das imunoglobulinas (IgH). As translocações primárias ocorrem precocemente, a partir de erros na mudança de classe, durante o desenvolvimento das células B em centros germinativos, e pensa-se que iniciem a patogénese tumoral. As translocações que afectam o gene *MYC-C* não envolvem os mecanismos de mudança de classe e, muitas das vezes, também não envolvem os *loci* das Igs (Hideshima *et al.*, 2004).

Com base nas alterações estruturais cromossómicas que vão ocorrendo no desenvolvimento do MM, esta neoplasia pode ser classificada em dois subtipos: hiperdiplóide e não-hiperdiplóide.

Nas neoplasias hiperdiplóides as células podem apresentar 48 a 75 cromossomas (mais frequentemente entre 49 a 58) com cópias extra (geralmente são trissomias, podendo também ser tetrassomias) de dois ou mais dos seguintes cromossomas: 3, 5, 7, 9, 11, 15, 19 e 21

(Figura 2). A hiperdiploidia tem uma prevalência de 50% a 60% e está relacionada com uma forma mais indolente de MM (Dimopoulos e Terpos, 2010; Zingone e Kuehl, 2011).

As neoplasias não-hiperdiploides possuem menos de 48 e/ou mais de 75 cromossomas, constituindo entidades hipodiploides, pseudodiploides e subtetraploides. Originam-se a partir de mutações dos genes das cadeias pesadas das Igs e associam-se a formas mais agressivas de MM, que apresentam menor sobrevivência (Dimopoulos e Terpos, 2010; Zingone e Kuehl, 2011).

As três translocações mais frequentemente encontradas no MM incluem a t(11;14)(q13;q32), a t(4;14)(p16;q32) e a t(14;16)(q32;q23) (Dimopoulos e Terpos, 2010; Zingone e Kuehl, 2011). Foram também descritas outras alterações cromossômicas, como deleções dos cromossomas 13q14, 18p e 17p13, anomalias do cromossoma 1 (deleção do 1p e amplificação do 1q) e deleções ou mutações do cromossoma p53 (Figura 6). A desregulação do gene que codifica a Ciclina D constitui um evento patogénico em quase todos os casos de MM (Zingone e Kuehl, 2011).

Para além das múltiplas alterações genéticas já descritas, ocorrem ainda interações que afectam o número e a função, tanto das células plasmáticas monoclonais do MM, como das células saudáveis da MO. As células do MM ligam-se às células endoteliais, sofrem migração trans-endotelial, ligando-se depois às células do estroma da MO, através da interação com a Molécula de Adesão Vascular Celular-1 (VCAM-1). Isto ocorre devido à secreção do factor derivado das células do estroma-1 (SDF-1, *stromal cell-derived factor-1*) e do factor de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1, *insulin-like growth factor-1*), que são secretados pelas células endoteliais e estromais da MO (Figuras 2 e 3) (Dimopoulos e Terpos, 2010). Esta interação entre as células do MM e as células do estroma vai conduzir à secreção

parácrina de várias citocinas, entre as quais a Interleucina (IL) 6, a IL-1 β , a IL-11, o Factor de Necrose Tumoral- α (TNF- α) e o Factor de Transformação do Crescimento- β (TGF- β).

Além disso, vários membros da família do TNF, como o factor activador de células B (BAFF) e o ligando indutor da proliferação, APRIL (*A Proliferation-Inducing Ligand*), têm um papel crítico na manutenção do normal desenvolvimento dos plasmócitos. O BAFF e o APRIL são ambos expressos nas células de MM e promovem o crescimento celular através da activação de vias de sinalização como a via do Factor Nuclear- κ B (NF- κ B: *Nuclear Factor- κ B*), a via do PI3K/Akt e a via RAS/RAF/MAPK (Figura 4). Por outro lado, a activação de várias vias de sinalização celular entre as quais a via JAK/STAT (*Janus Kinase/Signal Transducer and Activator of Transcription*) também vai induzir a activação do NF- κ B que, por sua vez, estimula a produção de IL-6 pelas células do estroma da MO. Esta citocina é responsável pela proliferação, sobrevivência e migração das células malignas do MM, bem como pela sua resistência a alguns fármacos, nomeadamente à Dexametasona (Figura 4). A activação do NF- κ B resulta também na produção de outros factores de crescimento e moléculas de adesão pelas células do MM e pelas células estromais da MO, tais como o VCAM-1, a Selectina E e o Factor de Crescimento do Endotélio Vascular (VEGF). Este último é responsável pela migração e proliferação das células endoteliais, com aumento consequente da angiogénese (Figuras 3 e 5) (Dimopoulos e Terpos, 2010; Kenneth e Carrasco, 2011).

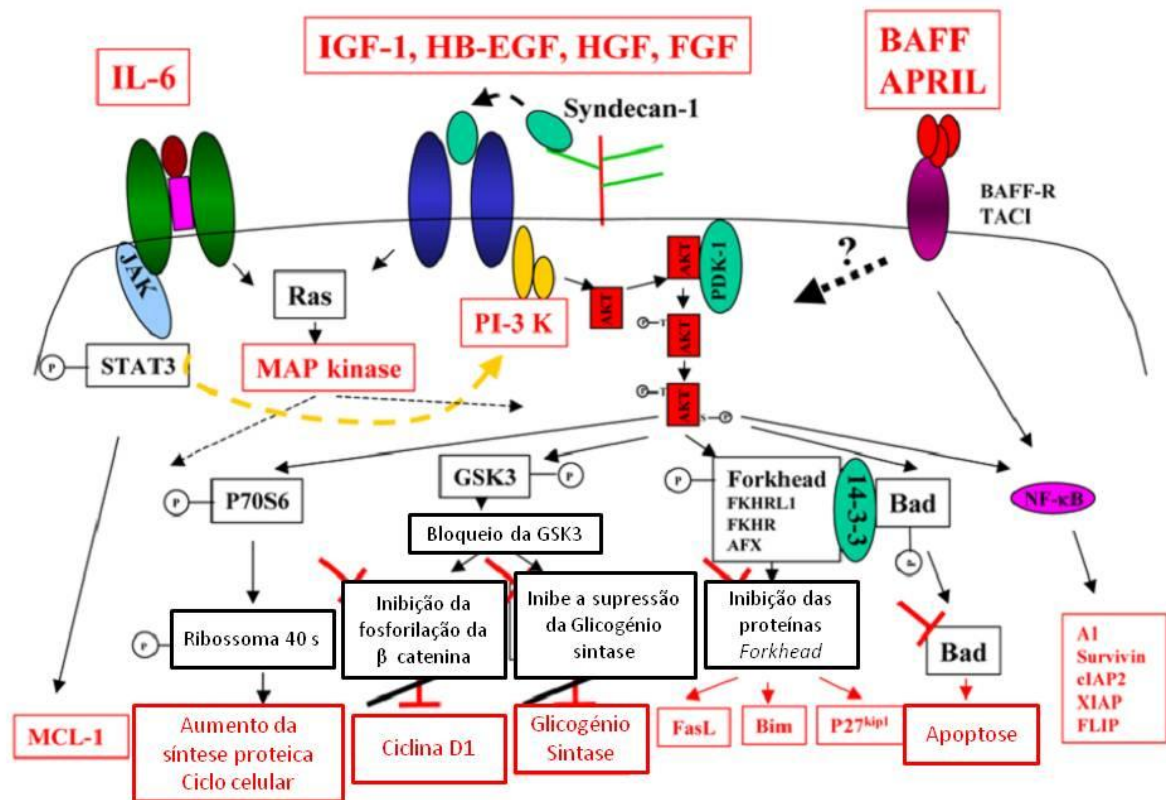


Figura 4 - Fatores de Crescimento e vias de transdução envolvidas na sobrevivência e proliferação das células do Mieloma Múltiplo. (BAFF, Factor Ativador de Células B; APRIL, *A Proliferation-Inducing Ligand*; IL, Interleucina; IGF-1, *Insulin-like Growth Factor-1*; JAK, *Janus Kinase*; STAT3, *Signal Transducer and Activators of Transcription 3*; HB-EGF, *Heparin-binding EGF*; FGF, *Fibroblast Growth Factor*; GSK3, *Glycogen Synthase Kinase 3*; NF- κ B, *Nuclear Factor- κ B*) (adaptado de Klein *et al.*, 2003).

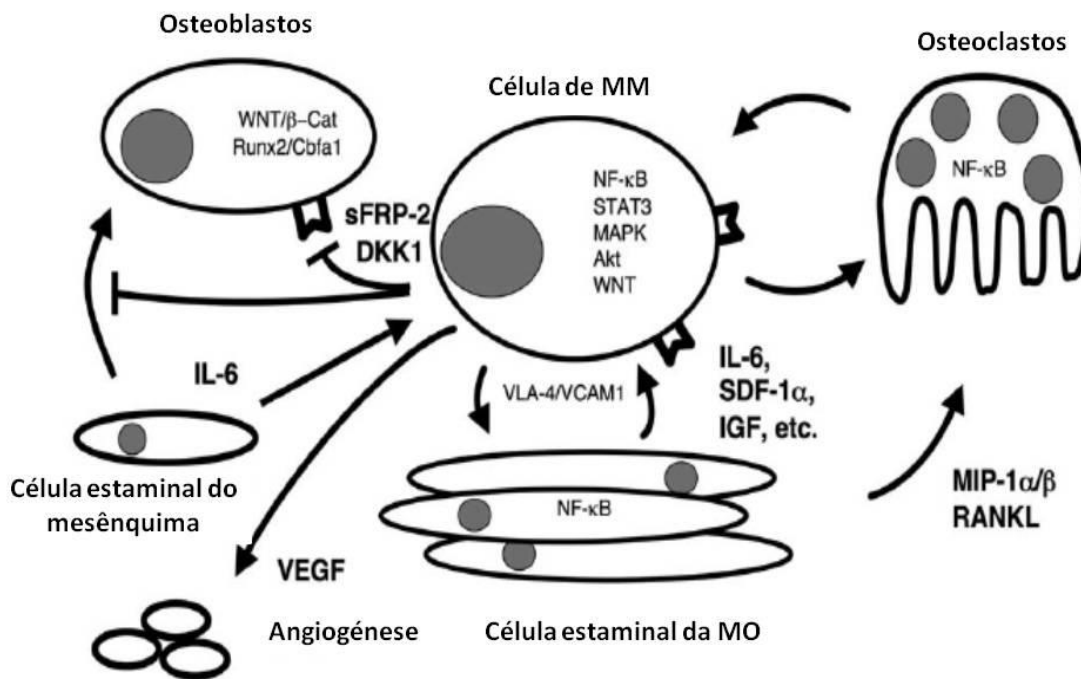


Figura 5 - Interações entre as células do Mieloma Múltiplo (MM) e as células do microambiente medular. O diagrama representa as células da medula óssea e as vias e moléculas de sinalização que estão envolvidas na patofisiologia do MM. (IL, Interleucina; IGF, *Insulin-like Growth Factor*; VEGF, *Vascular Endothelial Growth Factor*; SDF-1 α , *Stromal Cell-derived Factor-1 α* ; VCAM-1, Molécula de Adesão Vascular Celular-1; NF- κ B, *Nuclear Factor- κ B*; RANKL, Ligante do Receptor Ativador de NF- κ B; MIP-1 α/β , *Macrophage Inflammatory Protein-1 α/β* ; VLA-4, *Very Late Antigen-4*; STAT3, *Signal Transducer and Activators of Transcription 3*; MAPK, *Mitogen-activated Protein Kinase*) (adaptado de Bommert *et al.*, 2006).

Além do referido, os microRNAs (miRNAs), pequenos RNAs não codificantes, estão envolvidos na regulação génica pós-transcricional, desempenhando um papel fundamental na regulação dos mecanismos de apoptose, proliferação, diferenciação e sobrevivência celular,

bem como na oncogénese. Recentemente, têm vindo a ser reconhecidas várias alterações da expressão dos miRNAs que podem vir a intervir precocemente na patogenia do MM e do seu precursor, a MGUS (Calvo *et al.*, 2011). Num estudo realizado por Chi *et al.* (2011) foram identificados 129 miRNAs que se encontravam anormalmente expressos em doentes com o diagnóstico de MM. Destes, apenas 20 (15%) apresentavam diminuição da expressão, enquanto os restantes se encontravam sobre-expressos. Dos miRNAs que apresentavam diminuição da expressão destacam-se os miRNAs -218 -200c, -21, -130a, -221, -188-5p, -192, -135a, -181a, -32, -106b, -27a, -335, -191, -19b, -100, -30e-5p, -125b, -190b e -338-5p, cujas alterações da expressão já tinham sido descritas anteriormente. Do mesmo modo, salienta-se a diminuição da expressão dos miRNAs -373, -15a, -223 e -16 (Chi *et al.*, 2011).

Actualmente sabe-se que quase todos os casos de MM evoluem a partir de uma doença pré-maligna, a MGUS. Esta patologia atinge 3,2% dos indivíduos com mais de 50 anos, em populações predominantemente caucasianas, progredindo para MM ou outras doenças proliferativas a uma taxa de 1% ao ano (Whaderá e Rajkumar, 2010). Em alguns doentes surge um estado intermédio assintomático mais agressivo, o MM assintomático ou indolente (Figura 6). Este evolui para MM a uma taxa de 10% ao ano, nos primeiros cinco anos após o diagnóstico e de 3% ao ano nos 5 anos seguintes, diminuindo posteriormente este valor para 1-2% ao ano (Kyle *et al.*, 2010). Os factores de risco relacionados com a progressão da doença serão discutidos mais à frente.

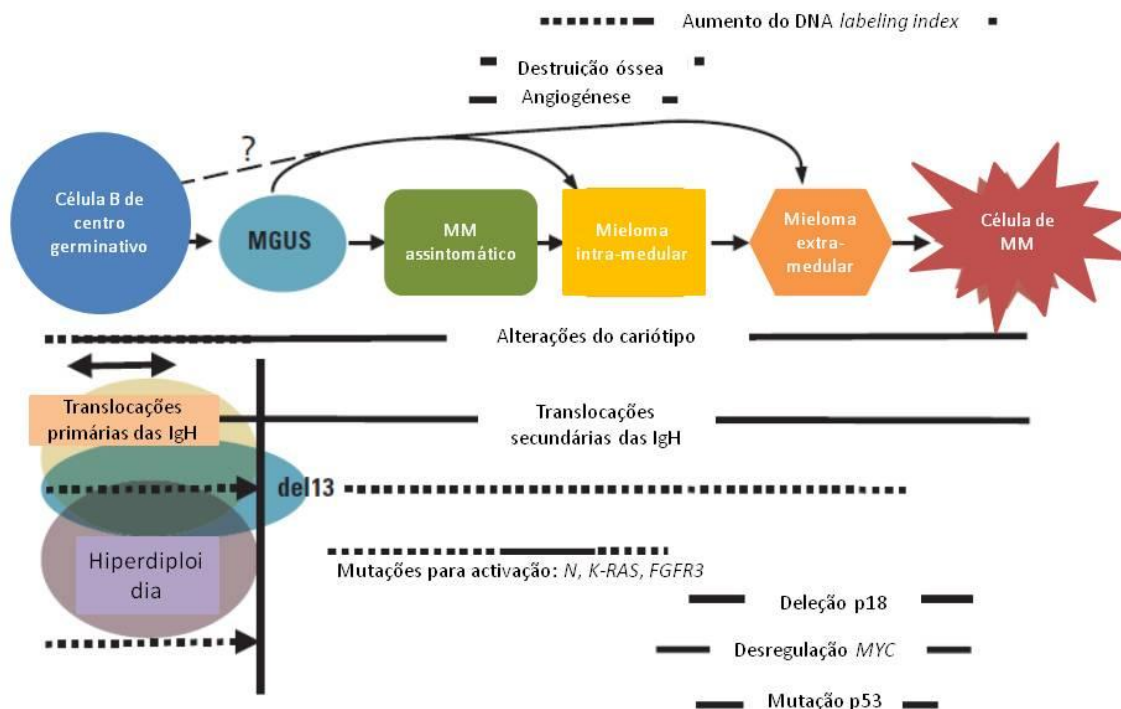


Figura 6 – As várias etapas da fisiopatologia do MM e o *timing* dos eventos oncogénicos.

As primeiras alterações oncogénicas ocorrem nas células B pós centro germinativo e estão presentes na MGUS. Envolvem duas vias que se sobrepõem, nomeadamente a deleção do cromossoma 13 e translocações primárias dos genes das cadeias pesadas das imunoglobulinas. Outras alterações do cariótipo, como translocações secundárias, podem ocorrer em qualquer das etapas da evolução da doença. As mutações responsáveis pela activação do *K-* ou *N-RAS* parecem contribuir, em alguns dos casos, para a evolução da MGUS para MM mas, no entanto, podem também ocorrer já durante a progressão do MM. A desregulação do *MYC* devido a translocações secundárias, a deleção bi-alélica do cromossoma 18p, e a deleção ou mutação do cromossoma p53, constituem eventos oncogénicos tardios, relacionando-se com a maior agressividade dos tumores (adaptado de Bergsage *et al.*, 2005).

2.3. Clínica

A clínica do MM é bastante heterogênea, desde assintomático, a formas mais agressivas com sintomatologia que resulta da existência de manifestações de lesão orgânica secundária à doença em causa, como hipercalcémia, anemia, IR ou lesão óssea, habitualmente designada por CRAB (*Calcium, Renal insufficiency, Anemia, Bone lesions*), hiperviscosidade, amiloidose e infecções recorrentes.

As principais manifestações e seus mecanismos patogénicos encontram-se identificados na Tabela 1.

Tabela 1 – Características Clínicas do MM e seus mecanismos patogénicos

Clínica	Mecanismo Patogénico
Hipercalcémia, osteoporose, fracturas patológicas, lesões osteolíticas e dor óssea	Expansão tumoral, produção de factores activadores dos osteoclastos e inibidores dos osteoblastos pelas células tumorais
Insuficiência Renal	Hipercalcémia, deposição de cadeias leves, amiloidose, nefropatia úrica, toxicidade medicamentosa, contraste imagiológico
Anemia	Infiltração da medula óssea, hemólise, diminuição dos valores de eritropoietina
Infecções recorrentes	Hipogamaglobulinémia, diminuição dos CD4, diminuição da migração dos neutrófilos
Sintomas neurológicos	Hiperviscosidade, crioglobulinémia, amiloidose, hipercalcémia, compressão nervosa, toxicidade medicamentosa

(adaptado de Munshi *et al.*, 2011).

A doença óssea constitui a manifestação clínica mais frequente, atingindo 70% a 95% dos doentes, pelo que as suas queixas iniciais incluem muitas das vezes dor óssea que, contrariamente à do carcinoma metastático, piora com o movimento. As costelas e as vértebras lombares são os ossos mais atingidos, ainda que os ossos longos, o crânio e a pélvis possam também ser afectados. Se a dor for localizada e persistente deve pensar-se numa fractura patológica. Estas constituem o achado clínico inicial em 26% a 34% dos casos, vindo a atingir, à medida que o MM evolui, 81% dos doentes. A doença óssea constitui ainda a principal causa de morbilidade, traduzindo-se geralmente por múltiplas lesões líticas, que podem sofrer expansão extra-medular. Nalguns casos chegam a surgir verdadeiros plasmocitomas extra-medulares (Rajkumar, 2011).

Para além da proliferação das células tumorais, que resulta num atingimento ósseo extenso com a formação de lesões líticas e/ou osteoporose grave, surgem também alterações da remodelação óssea, com aumento da actividade dos osteoclastos e diminuição da dos osteoblastos, o que contribui para a patogenia das lesões (Bladé *et al.*, 2010; Minter *et al.*, 2011) Os osteoclastos são responsáveis pela destruição óssea, respondendo a factores activadores que são produzidos pelas células tumorais, entre os quais a IL-1 β , a IL-6, a IL-11, a linfotoxina, o VEGF e o TNF- α e β . Os osteoblastos, por sua vez, permitem a formação de osso novo. Além disso, as alterações ósseas resultam ainda de um desequilíbrio entre o ligando de osteoprotegerina (também designado por receptor activador de NF- κ B ligando – RANKL) e a osteoprotegerina (OPG). O RANKL é produzido no estroma medular e pelos osteoblastos, actuando num receptor específico dos monócitos que sob este estímulo se desenvolvem até osteoclastos maduros. A molécula OPG é o inibidor biológico de RANKL, sendo também produzida no microambiente medular. Está descrito que os plasmócitos mielomatosos favorecem a sobre-expressão de RANKL e inibem a expressão OPG,

desregulando o balanço OPG/RANKL (Figura 7). Por outro lado, as células de MM diminuem a secreção de interferão γ , um inibidor dos osteoclastos. Deste modo, o efeito global dos dois mecanismos descritos é o aumento da actividade osteoclástica (Terpos e Dimopoulos, 2005).

Assim sendo, contrariamente ao que sucede noutras neoplasias que apresentam metastização óssea, as lesões osteolíticas do MM não apresentam nova formação óssea (Minter *et al.*, 2011; Munshi *et al.*, 2011).

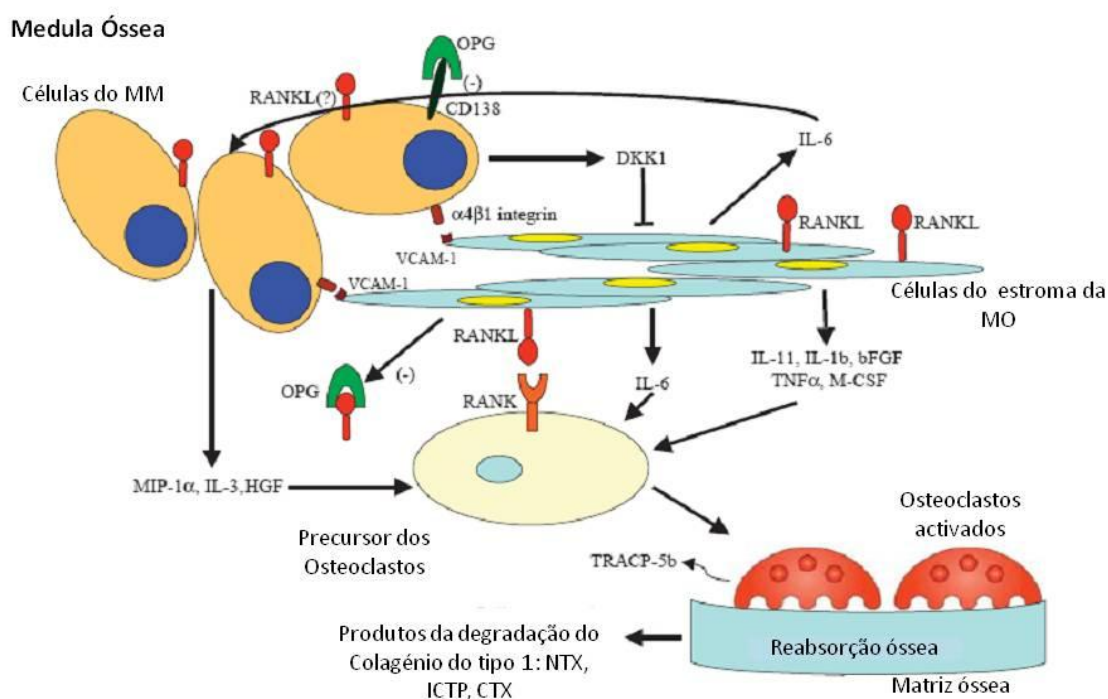


Figura 7 – **Interação entre o ligante do receptor activador de NF- κ B (RANKL) e a osteoprotegerina (OPG).** O desequilíbrio entre o RANKL e a OPG conduz ao aumento da actividade osteoclástica, com consequente destruição óssea. (MM, Mieloma Múltiplo; MO, medula óssea; VCAM-1, Molécula de Adesão Vascular Celular-1; IL, Interleucina; TNF- α , Factor de Necrose Tumoral- α ; bFGF, *Basic Fibroblast Growth Factor*; M-CSF, *Macrophage Colony-stimulating Factor*) (adaptado de Terpos e Dimopoulos, 2005).

Como mencionado, a doença óssea constitui a principal causa de morbidade, traduzindo-se geralmente por múltiplas lesões líticas. Pode ser detectada por Radiografia, Ressonância Magnética (RM) ou Tomografia por Emissão de Positrões (PET) associada a Tomografia Computorizada (TC). As radiografias do esqueleto revelam lesões líticas, fracturas por compressão vertebral e osteoporose ou osteopenia (Figura 8). A RM é o exame de eleição para avaliar a compressão medular aguda (Nau e Lewis, 2008; Rajkumar, 2011).

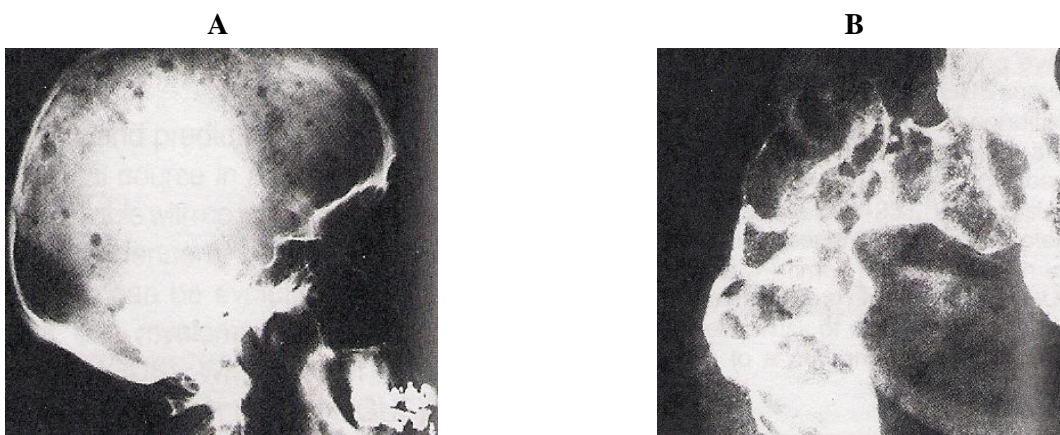


Figura 8 - Lesões osteolíticas de um doente com Mieloma Múltiplo. Radiografia demonstrando lesões osteolíticas no crânio (A) e na cabeça e cólo do fémur (B) (adaptado de Swerdlow *et al.*, 2008).

A hipercalcémia é responsável por alguns dos restantes sintomas, tais como anorexia, náuseas, sonolência e polidipsia, e constitui a causa mais frequente de IR (Nau e Lewis, 2008). Esta atinge 25% dos casos mas, alterações renais menos graves, acabam por afectar mais de metade dos doentes (Munshi *et al.*, 2011). A precipitação de cadeias leves nos túbulos contornado distal e colector, com conseqüente formação de cilindros, pode também resultar em IR, originando o chamado “rim de mieloma” ou nefropatia de cilindros (Bladé *et al.*, 2010).

A astenia e o mal-estar encontram-se relacionados com a anemia, que chega a atingir 80% dos doentes. Geralmente é normocrômica normocítica e surge devido à infiltração da MO pelas células tumorais e à inibição da hematopoiese por factores tumorais. A hemólise pode também ser uma das causas. Existe ainda uma percentagem de doentes que apresenta anemia macrocítica devido à deficiência de ácido fólico ou vitamina B12.

As alterações imunológicas e a leucopenia aumentam a susceptibilidade às infecções, constituindo a pneumonia a infecção mais frequente nestes doentes. Mais de 75% dos doentes acaba por desenvolver uma infecção grave ao longo da evolução da doença. Apenas 10% a 15% dos doentes apresentam trombocitopenia (Nau e Lewis, 2008; Munshi *et al.*, 2011).

Os sintomas neurológicos são menos comuns, podendo surgir por hipercalcémia ou hiperviscosidade, entre outros. A síndrome do túnel cárpico constitui o tipo de neuropatia periférica mais frequente nestes doentes. A presença de plasmocitomas, hiperviscosidade com trombose arterial ou venosa consequente e amiloidose concomitante com alterações gastrointestinais, neuropatia periférica ou cardiomegália, constituem, também, situações raras (Nau e Lewis, 2008).

No entanto, cerca de 34% dos doentes encontram-se assintomáticos aquando do diagnóstico, apresentando apenas alterações verificáveis por exames laboratoriais, nomeadamente ao nível das proteínas totais, creatinina, cálcio e hemoglobina (Nau e Lewis, 2008).

2.4. Diagnóstico

O diagnóstico de MM é baseado na combinação de características clínicas, laboratoriais e radiológicas.

2.4.1. Critérios de Diagnóstico

Como foi já referido, o MM pode ser assintomático ou sintomático. De acordo com o IMWG, em 2010, o MM assintomático define-se pela presença de uma proteína monoclonal sérica (IgG ou IgA) com uma concentração igual ou superior a 3 g/dl e/ou plasmocitose medular igual ou superior a 10% sem existirem, no entanto, manifestações de lesão orgânica atribuída a qualquer neoplasia proliferativa das células plasmáticas (Landgren, 2010).

Por outro lado, o diagnóstico do MM sintomático é essencialmente clínico, baseando-se na presença das lesões orgânicas descritas pela mnemónica CRAB (*Calcium, Renal insufficiency, Anemia, Bone lesions*), que se definem por: hipercalcémia com valores de cálcio superiores a 11,5 mg/dL, IR com creatinina superior a 2,0 mg/dL ou clearance da creatinina inferior a 40 mL/min, anemia normocrómica normocítica com hemoglobina inferior 10 g/dL (ou hemoglobina inferior a 2 g/dL do valor normal) e lesões ósseas (lesões líticas detectadas por radiografia, osteoporose com fracturas patológicas ou compressão nervosa) (Korde *et al.*, 2011). Critérios adicionais incluem infecções bacterianas frequentes (superiores a 2 em 12 meses), amiloidose ou hiperviscosidade sintomática (Landgren e Waxman, 2010). Para além disto é necessário que exista plasmocitose medular superior ou igual a 10% ou evidência de um plasmocitoma e uma proteína monoclonal sérica e/ou urinária (excepto nos doentes com MM não-secretor) (Korde *et al.*, 2011).

2.4.2. Exames Complementares de Diagnóstico

Quando surge a suspeita de MM devem ser pedidos vários exames para confirmação diagnóstica, entre os quais a electroforese das proteínas séricas e urinárias (doseamento das cadeias leves livres na urina das 24 horas – proteinúria de Bence-Jones) e a imunofixação

sérica e urinária. A imunofixação permite fazer o diagnóstico mesmo quando o padrão electroforético apresentado é normal ou não específico (Nau e Lewis, 2008). Devem também ser pedidas as quantificações das Ig IgG, IgA e IgM (Harousseau e Dreyling, 2010).

No entanto, 1 a 2% dos doentes apresenta um MM não-secretor e, nestes casos, o componente M não é detectado por nenhum destes exames. Nestes doentes faz-se o doseamento das cadeias leves livres séricas, cujo *ratio* surge alterado. O MM não-secretor apresenta algumas das características clínicas do MM dito convencional, como a anemia normocítica normocrômica e a trombocitopenia. A imunoparésia está também geralmente presente. A hipercalcémia e as lesões ósseas são raras. A plasmocitose medular varia de 20 a 75%. Estes doentes apresentam uma sobrevivência maior, provavelmente devido à sua apresentação clínica precoce por desenvolverem tumores locais sintomáticos. No entanto, se não existir sintomatologia, o diagnóstico torna-se difícil, podendo sofrer um atraso de 1 a 12 meses (Rajkumar, 2011; Silva *et al.*, 2011).

Para ser feito o diagnóstico, é também necessário analisar a MO por aspirado e por biopsia (Figura 9). O estudo da MO deve incluir a realização do estudo citogenético, tanto por cariótipo convencional, como por técnicas de hibridização *in situ* de fluorescência (FISH) (Rajkumar, 2011).

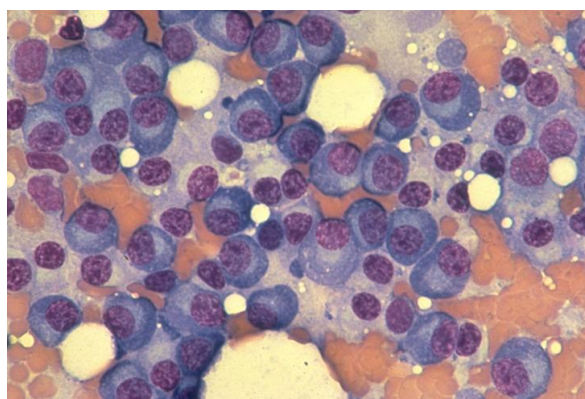


Figura 9 – Esfregaço de medula óssea de um doente com Mieloma Múltiplo. A figura mostra acentuada plasmocitose medular.

A avaliação da existência de possíveis lesões ósseas deve também ser efectuada pelos exames complementares de diagnóstico anteriormente especificados. Para além disto, deve também ser pedido um hemograma completo, tendo em especial atenção os valores de hemoglobina, bem como o doseamento da creatinina e do cálcio séricos.

2.4.3. Diagnóstico Diferencial

Todos estes exames vão permitir fazer o diagnóstico diferencial entre o MM sintomático, assintomático (*smoldering*) e a MGUS. As células plasmáticas normais apresentam um perfil imunofenotípico específico (CD138⁺, CD19⁺, CD45⁺, CD56⁻), o que permite distingui-las das células plasmáticas monoclonais, que podem ser CD19⁻, CD45⁻ ou CD56⁺. No entanto, estas alterações são comuns às células do MM assintomático, sintomático e da MGUS, pelo que o perfil imunofenotípico não pode ser usado para fazer o diagnóstico diferencial entre estas patologias (Zingone e Kuehl, 2011).

Como já referido, o MM indolente evolui para MM a uma taxa de 10% ao ano, nos primeiros cinco anos após o diagnóstico e de 3% ao ano nos 5 anos seguintes, diminuindo posteriormente este valor para 1-2% ao ano. Assim sendo, o IMWG de 2010 sugere uma avaliação inicial para confirmar o diagnóstico e excluir a presença de MM sintomático, que inclui exames laboratoriais para avaliar possíveis lesões orgânicas, radiografias de todo o esqueleto, bem como um aspirado e biópsia da MO. Passados 2 ou 3 meses devem ser repetidos os exames laboratoriais e depois, a cada 4 a 6 meses, no primeiro ano. Se o doente permanecer estável passa a realizar estes exames a cada 6 a 12 meses daí em diante (Landgren, 2010).

São vários os factores que induzem o risco de evolução do MM assintomático para sintomático, dos quais se destacam: valor do componente M, percentagem de plasmocitose medular, *ratio* de cadeias leves livres, imunoparésia, padrão de evolução (evolutivo *vs* não evolutivo) e alterações detectadas por RM (Dimopoulos e Terpos, 2010).

2.5. Tratamento

Apenas os doentes sintomáticos devem ser tratados e o tratamento convencional inclui quimiorradioterapia, fármacos imunomoduladores e/ou inibidores do proteasoma, corticosteróides e, nalguns casos, quimioterapia de alta dose seguida de transplante autólogo de células estaminais (TCE) progenitoras. Este último constitui actualmente o *gold standard* para os doentes com menos de 65 anos, apresentando uma mortalidade de apenas 1 a 2%. No entanto, este tratamento não é curativo, e as recidivas surgem cerca de 3 anos após o transplante (Wach *et al.*, 2011). Os doentes que não são candidatos a este tipo de tratamento são geralmente tratados com melfalan e prednisolona, com ou sem talidomida.

Para avaliar a resposta ao tratamento, que constitui um dos mais importantes factores de prognóstico, deve-se monitorizar o componente M por electroforese das proteínas séricas e urinárias. A sobrevivência tem vindo a aumentar nos últimos dez anos devido à introdução de novos fármacos, como a talidomida, o bortezomib e a lenalidomida, que são tanto usados como terapêutica de primeira linha, como em caso de recidiva (Rajkumar, 2011).

É também importante tratar as complicações da doença. A dor óssea é tratada com opiáceos, bifosfonatos, radioterapia, vertebroplastia ou cifoplastia. Para a hipercalcémia são utilizadas soluções salinas isotónicas, corticosteróides, furosemida ou bifosfonatos. A IR é uma das complicações mais comuns, sendo importante identificar e corrigir a causa subjacente (hipercalcémia, desidratação, nefrotoxicidade relacionada com o tratamento, etc).

A anemia geralmente melhora com a terapêutica dirigida ao MM. Podem também ser administradas transfusões sanguíneas e eritropoietina. Devido à maior susceptibilidade às infecções, estes doentes requerem a administração de antibióticos de largo espectro nos períodos febris, bem como vacinação para pneumococcus e *haemophilus influenza B* (Nau e Lewis, 2008). Estes doentes apresentam ainda um maior risco de vir a desenvolver trombose venosa, nomeadamente devido à terapêutica citostática com talidomida ou lenalidomida com dexametasona. Nos doentes a fazer este tratamento deve ser instituída, por isso, também terapêutica tromboprolifática (Kristinsson *et al.*, 2011).

De acordo com as *guidelines* actuais, o MM assintomático não deve ser tratado a não ser em contexto de ensaio clínico. No futuro, os doentes com alto risco podem vir a ser tratados com terapêutica de manutenção, como se se tratasse de uma doença crónica ou, por outro lado, com um tratamento mais agressivo, com o objectivo de vir a curar a doença (Landgren e Waxmanm, 2010).

2.6. Prognóstico

São vários os sistemas de estadiamento que podem ser utilizados para prever o prognóstico do MM, dos quais se destacam a Classificação de Durie-Salmon (Tabela 2) e o International Staging System (ISS), desenvolvido pelo IMWG e, actualmente, o mais utilizado (Tabela 3).

Tabela 2 – Classificação de Durie-Salmon

Parâmetros	Estadio I (todos os critérios)	Estadio II (um ou mais dos critérios)	Estadio III (um ou mais dos critérios)
Hemoglobina (g/dL)	>10	8,5-10.0	<8,5
Cálcio (mmol/L)	<3.0	<3.0	>3.0
Componente M			
IgA (g/L)	<30	30-50	>50
IgG (g/L)	<50	50-70	>70
Cadeias leves na urina (g/24h)	<4	4-12	>12
Radiografia do esqueleto	Normal	-	3 lesões ósseas líticas
Subclassificação			
A: Creatinina sérica <177 µmol/L			
B: Creatinina sérica ≥177 µmol/L			

(adaptado de Harousseau e Dreyling, 2010).

Alguns dos parâmetros biológicos que podem constituir factores de prognóstico incluem os valores de hemoglobina, de cálcio, de Proteína C Reactiva (PCR), de Lactato Desidrogenase (LDH), de albumina sérica e de β_2 -microglobulina (β_2m), que constitui, para a maioria dos autores, o factor de prognóstico mais importante (Bladé *et al.*, 2010; Harousseau e Dreyling, 2010). O ISS baseia-se nos dois últimos parâmetros (Tabela 3), dividindo os doentes em três grupos com sobrevivências distintas: grupos I, II e III com sobrevivência de 62, 44 e 29 meses, respectivamente. O único senão deste modelo é o facto de não ter em conta alguns factores prognósticos intrínsecos de extrema importância, tais como a taxa de proliferação e as alterações citogenéticas (Avet-Loiseau, 2010).

Tabela 3 – International Staging System (ISS)

Grupo I	$\beta_2m < 3,5 \text{ mg/l}$ e albumina sérica $\geq 3,5 \text{ g/dl}$
Grupo II	$\beta_2m < 3,5 \text{ mg/l}$ e albumina sérica $< 3,5 \text{ g/dl}$ ou $\beta_2m 3,5\text{-}5,5 \text{ mg/l}$
Grupo III	$\beta_2m > 5,5 \text{ mg/l}$

(adaptado de Munshi *et al.*, 2011).

Bladé *et al.* (2010) apontam o *status* citogenético como o factor prognóstico mais importante. O estudo citogenético da MO pode ser feito por cariótipo convencional, para detectar hipodiploidia e deleção do cromossoma 13, ou por técnicas de FISH que podem identificar as translocações t(11;14), t(4;14), t(14;16), t(6;14) e t(14;20), a hiperdiploidia e a deleção do braço curto do cromossoma 17 (del17p). Na Clínica Mayo, os doentes com MM são classificados em grupos de baixo e alto risco consoante as alterações encontradas (Tabela 4). Basta existir um dos critérios de alto risco para o doente se inserir neste grupo. Os doentes com baixo risco apresentam sobrevivência média de 6 a 7 anos, valor que diminui nos doentes de alto risco, para 2 a 3 anos. Esta distinção permite também seleccionar doentes que vão receber diferentes tratamentos (Rajkumar, 2011).

Tabela 4 – Estratificação de risco do MM

Baixo Risco	Alto Risco
Hiperdiploidia	Delecção do cromossoma 17p
t(11;14)	t(4;14)
t(6;14)	t(14;16)
	t(14;20)
	Hipodiploidia
	Delecção do cromossoma 13

(adaptado de Rajkumar, 2011).

Segundo Bladé *et al.* (2010), a delecção do cromossoma 13, como alteração citogenética única, já não constitui um factor de prognóstico desfavorável.

Para além do número de alterações citogenéticas existentes, a percentagem de plasmocitose medular pode também ser usada como factor de prognóstico (Munshi *et al.*, 2011).

As células plasmáticas malignas da maioria dos doentes com MM apresentam uma baixa taxa de proliferação, que aumenta à medida que a doença evolui ou recidiva, constituindo este facto um dos factores de prognóstico mais desfavorável, independentemente dos valores de β_2m , do ISS e das anomalias cromossómicas de alto risco (Hose *et al.*, 2011).

3. Gamapatia Monoclonal de Significado Indeterminado

A MGUS foi descrita pela primeira vez há cerca de 30 anos e, desde então, a sua definição tem vindo a sofrer alterações. De acordo com o IMWG, em 2010, a MGUS define-se pela presença de uma proteína monoclonal sérica com uma concentração superior a 3 g/dL, plasmocitose medular inferior a 10% e ausência de manifestações de lesão orgânica, nomeadamente anemia, hipercalcémia, IR e lesões ósseas. (Landgren, 2010; Landgren *et al.*, 2011).

Tabela 5 - Comparação dos critérios de diagnóstico propostos pelo IMWG para MGUS e Mieloma Múltiplo

	MGUS	MM
Componente M	Valores séricos < 3 g/dL, expressando uma Ig intacta (ex: IgG, IgA ou IgM)	Valores séricos e/ou urinários (excepto nos doentes com MM não-secretor)
Medula Óssea	Plasmocitose medular < 10%, sem evidência de outra doença linfoproliferativa das células B	Plasmocitose medular ≥ 10% ou presença de plasmocitoma
Clínica	Sem evidência de lesões orgânicas (anemia, hipercalcémia, IR, lesões ósseas) que possam ser atribuídas a doença plasmoproliferativa	Lesões orgânicas (anemia, hipercalcémia, IR, lesões ósseas) devido a doença plasmoproliferativa

(adaptado de Whadera e Rajkumar, 2010).

Embora a maioria dos estudos se refira à MGUS como entidade distinta, esta pode ser dividida em dois tipos diferentes, consoante as suas características clínicas e laboratoriais: a MGUS linfóide e a MGUS plasmática. A MGUS linfóide ou linfoplasmocitóide representa

cerca de 10 a 20% de todas as MGUS, apresenta secreção de IgM e pode progredir para MW ou, mais raramente, para Leucemia Linfocítica Crónica (LLC) ou Linfoma não Hodgkin. Na MGUS plasmática só é secretada IgM em 1% dos casos, sendo produzida geralmente uma imunoglobulina intacta não-IgM. Os isótipos mais frequentes são a IgG (69%) e a IgA (11%) e, em 3% dos casos, a MGUS é biclonal. A IgD e a IgE são responsáveis por uma pequena percentagem dos casos. A MGUS plasmática pode evoluir para MM ou para outras neoplasias plasmáticas, mantendo o isótipo da imunoglobulina secretada pelo seu precursor (Korde *et al.*, 2011; Zingone e Kuehl, 2011).

Actualmente a MGUS é dividida em MGUS não-IgM (IgG ou IgA), MGUS IgM e MGUS de cadeias leves. Esta última constitui o precursor do MM de cadeias leves, que corresponde a cerca de 20% dos novos casos de MM. Nesta patologia, a Proteinúria de Bence Jones Idiopática constitui o equivalente ao MM indolente (Rajkumar *et al.*, 2010; Landgren *et al.*, 2011).

3.1. Epidemiologia

A MGUS é uma das entidades pré-malignas mais prevalentes em indivíduos com idade superior a 50 anos, constituindo a Gamapatia Monoclonal mais frequentemente diagnosticada (Madan *et al.*, 2010). Na revisão sistemática conduzida por Whadera e Rajkumar (2010) foram analisados 14 artigos publicados entre 2009 e 2010, que investigavam a prevalência e incidência da MGUS com o objectivo de estimar, de uma forma mais exacta, os valores destas variáveis consoante a idade, o sexo e a raça. Os autores concluíram que a prevalência da MGUS em doentes com mais de 50 anos é de 3,2%, em populações predominantemente caucasianas. Este valor tem tendência a aumentar com a idade e, num

artigo citado em Steingrimsdottir *et al.* (2007), a prevalência era de 7,5% em indivíduos com mais de 70 anos.

A MGUS apresenta uma clara predominância masculina, atingindo valores de 3,7% nos homens caucasianos e de 2,9% nas mulheres da mesma raça. Para além disto, esta patologia afecta mais indivíduos da raça negra (5,9%-8,4%) do que da branca (3,0%-3,6%). É importante salientar que estes últimos valores variam consoante o isótipo em causa, já que a MGUS IgM, contrariamente ao que se verifica na MGUS não-IgM, atinge maior proporção de indivíduos caucasianos. Num estudo citado por McMaster e Landgren (2010) concluiu-se que o excesso de risco cumulativo de progressão para MM era semelhante em ambas as raças, o que sugere que a maior probabilidade de desenvolver MM em indivíduos afro-americanos se deve à maior frequência de MGUS nestes doentes e não a uma maior taxa de progressão. Por outro lado, estudos revelam que a incidência é também mais baixa em japoneses e mexicanos (Rajkumar *et al.*, 2010).

Outros factores associados a alterações da prevalência foram também estudados na revisão acima citada. Foi detectada uma maior incidência em indivíduos que apresentavam história familiar de MGUS ou MM e em indivíduos imunodeprimidos como, por exemplo, doentes HIV positivos e doentes a fazer imunossupressão pós-transplantação renal. Verificou-se também que esta doença atingia mais frequentemente indivíduos sujeitos a exposição ambiental de toxinas (agricultores, trabalhadores da indústria, etc.). Hábitos tabágicos pesados, bem como exposição ocupacional a asbestos, hidrocarbonetos aromáticos, fertilizantes, pesticidas, tintas, petróleo, etc, também constituem factores de risco (Whadera e Rajkumar, 2010).

3.2. Biologia

A MGUS tem origem num clone de células plasmáticas monoclonais derivadas de células B pós centro germinativo. Estas células B já terminaram o seu processo de maturação, pelo que já sofreram mutações somáticas, selecção antigénica, bem como mudança de classe. De facto, tal como o verificado no MM, as células monoclonais da MGUS apresentam muitas das características fenotípicas das células plasmáticas normais. Contrariamente a estas, as células da MGUS apresentam baixas taxas de proliferação, que podem, no entanto, aumentar marcadamente no MM avançado.

Segundo Zingone e Kuehl (2011) existem quatro eventos moleculares patogénicos que são comuns ao MM e à MGUS: as translocações dos genes das cadeias pesadas, que atingem 40% a 50% dos doentes com MGUS e 50% a 70% dos com MM; a hiperdiploidia, cuja prevalência varia de 50% a 60% no MM, diminuindo na MGUS para valores de 35% a 42%; a deleção do cromossoma 13 que, dependendo dos estudos, é encontrada em 25% a 50% dos casos de MGUS, e em 50% dos de MM; e a desregulação do gene da ciclina D. A desregulação do gene que codifica a Ciclina D constitui um evento patogénico em quase todos os casos de MM e MGUS, podendo ocorrer devido a uma translocação dos genes das cadeias pesadas. Visto que estas neoplasias apresentam, como já referido, uma taxa de proliferação relativamente baixa, a desregulação do gene que codifica a Ciclina D não pode, por si só, levar à proliferação das células tumorais, pelo que se pensa que torne as células tumorais mais susceptíveis a estímulos proliferativos.

Rajkumar *et al.* (2010) referem que o mecanismo patogénico da MGUS pode ter origem numa resposta anormal à estimulação antigénica, mediada por alteração da expressão dos receptores toll-like e sobre-expressão dos receptores da IL-6 e da IL-1 β . Isto conduziria a anomalias citogenéticas primárias, como a hiperdiploidia e as translocações das cadeias

pesadas das Ig. Em cerca de 50% dos casos, pensa-se que o evento patogénico primário seja uma hiperdiploidia, enquanto na outra metade a MGUS deve surgir devido a uma translocação no *locus* da cadeia pesada da Ig, no cromossoma 14q32 (Rajkumar *et al.*, 2010).

Tal como já referido acerca da biologia do MM, algumas mutações pontuais foram associadas à progressão da MGUS, tais como a sobre-expressão dos genes *N-RAS*, *K-RAS* e *MYC* e perda ou ganho do cromossoma 1q e 1p (Figura 6) (Korde *et al.*, 2011).

Recentemente, têm vindo a ser identificadas várias alterações da expressão de miRNAs que podem vir a intervir precocemente na patogenia da MGUS e na sua consequente progressão para MM. Num estudo citado por Calvo *et al.* (2011), nos quais foram estudados doentes com MGUS e MM, foi identificado nas células plasmáticas dos doentes diagnosticados com MGUS, aumento da expressão de 41 miRNAs diferentes, dos quais se destacam os miRNAs -93, -25, -106a, -21, -181a, o cluster -106b-25, -25 e -106a. Os três últimos também apresentavam aumento de expressão nas células plasmáticas dos doentes com MM. Verificou-se também a diminuição da expressão de 7 tipos de miRNAs, particularmente do miRNA-328 (Calvo *et al.*, 2011).

3.3. Clínica

Geralmente a MGUS é assintomática, no entanto uma minoria dos doentes acaba por desenvolver Amiloidose Primária, devido à deposição patológica de IgM em vários órgãos (Zingone e Kuehl, 2011). A osteoporose com risco aumentado de fractura, a neuropatia periférica e a trombose venosa profunda têm sido associadas à MGUS. Contrariamente ao que verifica no MM, o risco de trombose não parece estar relacionado com a concentração do componente M (Landgren e Waxman, 2010; Rajkumar *et al.*, 2010).

3.4. Diagnóstico

3.4.1. Critérios de Diagnóstico

Como já referido, o IMWG (2010) define a MGUS pela presença de uma proteína monoclonal sérica com concentração inferior a 3 g/dL, plasmocitose medular inferior a 10%, na ausência de manifestações de lesão orgânica atribuída à proliferação das células plasmáticas (anemia, hipercalcémia, IR e lesões ósseas) (Landgren *et al.*, 2011).

3.4.2. Exames Complementares de Diagnóstico

Enquanto o diagnóstico de MM é essencialmente clínico, baseando-se nas manifestações decorrentes da hipercalcémia, IR, anemia e lesões ósseas, a MGUS é diagnosticada com base em alterações laboratoriais, caracterizando-se pela produção de Ig anormal detectável no sangue periférico e/ou na urina e pela presença de plasmocitose medular. Após o diagnóstico deve ser recolhida uma história clínica o mais completa possível, prestando particular atenção a possíveis alterações que possam sugerir o diagnóstico de MM ou Amiloidose Primária. Devem ser realizados os seguintes exames: hemograma completo, doseamento sérico do cálcio e da creatinina e um exame qualitativo à urina, para pesquisa de proteínas. Se existir proteinúria deve-se efectuar, de seguida, a electroforese com imunofixação.

A electroforese das proteínas séricas, a imunoelectroforese e a electroforese com imunofixação são exames essenciais ao diagnóstico e posterior *follow-up* da MGUS. Para classificar as bandas monoclonais, os dois últimos exames são os métodos de eleição (McMaster e Landgren, 2010).

Para além disto, é necessário recorrer a exames imagiológicos na tentativa de excluir a progressão para MM, monitorizando possíveis complicações. A radiografia do esqueleto é um

dos exames utilizados. Apesar de ser pouco sensível e específico, visto que apenas detecta lesões após ocorrer aproximadamente 30% de destruição do osso trabecular, a radiografia óssea é um exame barato e que sujeita os doentes a uma pequena dose de radiação, pelo que continua a ser o *gold standard* para o diagnóstico precoce de lesões ósseas líticas indicativas da progressão da MGUS.

Um dos exames mais sensíveis é a TC de corpo inteiro, que permite a detecção de lesões osteolíticas com menos de 5 mm. A TC pode ser utilizada juntamente com a PET (PET-CT) para monitorizar a resposta à terapêutica.

A RM é outro dos exames utilizados. É mais sensível que a radiografia para detectar lesões focais e é o melhor exame para excluir compressão nervosa. Por outro lado, a RM permite distinguir fracturas por compressão devido a osteoporose daquelas originadas por MM (Landgren e Waxman, 2010).

3.4.3. Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico diferencial é feito, como já referido, entre o MM sintomático e o MM assintomático ou indolente (Tabela 5).

3.5. Tratamento

De acordo com as *guidelines* actuais, a MGUS não deve ser tratada, a não ser em contexto de ensaio clínico. Ainda é difícil propor esquemas quimiopreventivos, visto que o risco de progressão para MM é relativamente baixo, mesmo nos doentes de alto risco, e os efeitos secundários do tratamento não são negligenciáveis (Kyle e Rajkumar, 2006; Korde *et al.*, 2011).

3.6. Prognóstico

Como já referido, a MGUS tem uma taxa de progressão para doenças linfoproliferativas como o MM, a MW e a Amiloidose Primária, de 1% ao ano. Contudo, 25 anos após ser feito o diagnóstico, este valor aumenta para 11%. O risco de progressão não diminui com o tempo, persistindo mesmo em doentes que estão estáveis há várias décadas (Wadhera e Rajkumar, 2010). No entanto, alguns indivíduos apresentam maior probabilidade de vir a desenvolver estas patologias, pelo que se deve proceder à estratificação do risco em todos os doentes diagnosticados com MGUS, adaptando o seu acompanhamento de acordo com o grupo em que se inserem. Dos vários modelos de estratificação do risco existentes destacam-se dois: o modelo da Clínica Mayo e o modelo espanhol do “*Programa para el Estudio de la Terapéutica en Hemopatía Maligna*” (PETHEMA).

A Clínica Mayo baseia o seu modelo na alteração das proteínas séricas, sendo considerados os seguintes factores de risco: isotipo não-IgG, concentração do componente M superior a 1,5 g/dL e *ratio* de cadeias leves livres séricas inferior a 0,26 ou superior a 1,65. Os doentes diagnosticados com MGUS com um, dois ou três factores de risco, apresentam probabilidade de progredir para MM de 21%, 37% e 58%, respectivamente. Se não apresentarem qualquer factor, este valor desce para os 5% (Landgren, 2010).

Os médicos devem estar particularmente atentos às alterações da concentração do componente M que, em metade dos doentes aumenta a uma taxa anual até atingir valores compatíveis com o diagnóstico de MM, enquanto na outra metade se mantém estável até o MM ser diagnosticado (Landgren e Waxman, 2010). O aumento progressivo deste valor durante o primeiro ano de *follow-up* foi considerado o factor de progressão mais importante (Kyle *et al.*, 2010).

Por outro lado, o modelo da PETHEMA recorre a técnicas de citometria de fluxo de aspirados da MO para distinguir células plasmáticas normais das neoplásicas. As células plasmáticas normais costumam expressar CD138 e CD38. As células plasmáticas aberrantes apresentam diminuição da expressão do CD38 e ausência da expressão de CD19 e/ou CD45 e, por outro lado, expressam CD56. Os indivíduos com MGUS que apresentam estas alterações em 95% ou mais das células plasmáticas da MO apresentam um risco elevado de progredir para MM. A aneuploidia do ADN foi também considerada um factor de risco. Deste modo, os doentes diagnosticados com MGUS que apresentem nenhum, um ou dois factores de risco, possuem uma probabilidade de em 5 anos progredir para MM de 2%, 10% e 46%, respectivamente.

A IMWG recomenda que se sigam os doentes diagnosticados com MGUS de acordo com o modelo de estratificação do risco proposto pela Clínica Mayo (Landgren, 2010). No entanto, Weiss *et al.* (2011) alertam para o facto deste modelo poder não ser o mais adequado para classificar os doentes da raça negra. Os autores conduziram um estudo no qual foi demonstrado que estes indivíduos apresentam uma maior frequência de alterações do *ratio* de cadeias leves livres séricas mas que, por outro lado, têm MGUS IgM menos frequentemente, e valores mais baixos do componente M, o que resulta numa menor percentagem de doentes com risco intermédio e alto, segundo o modelo em causa. Os autores sugerem que seja utilizado como alternativa, nestes doentes, o modelo do grupo espanhol PETHEMA.

Segundo as recomendações da IMWG, os doentes incluídos no grupo de baixo risco (sem factores de risco) devem realizar, a cada 6 meses, electroforese das proteínas séricas (para avaliar os valores do componente monoclonal), hemograma completo e doseamentos do cálcio e da creatinina séricos. Quando o doente estabilizar passa a ser seguido a cada 2 ou 3

anos. Se apresentar sintomatologia que aponte para uma possível anemia ou IR, a MO deve ser examinada.

Se os indivíduos apresentarem qualquer factor de risco, localizando-se nos grupos de risco intermédio ou alto, devem ser estudados a cada 6 meses e, quando estáveis, anualmente para o resto da sua vida. Os exames a realizar incluem análise da MO por técnicas de citogenética e FISH, bem como radiografias de todo o esqueleto. O aparecimento de sintomatologia que possa estar relacionada com processos linfoproliferativos é sempre motivo para antecipar o *follow-up* (Kyle *et al.*, 2010). Se se tratar de MGUS IgM deve também ser realizada uma TC abdominal para avaliar a presença de adenopatias retroperitoneais, na tentativa de excluir um possível processo linfoproliferativo (Landgren e Waxman, 2010).

Os doentes com MGUS apresentam evolução muito diferente em relação aos diagnosticados com MM, já que a maioria nunca chega a desenvolver uma patologia linfoproliferativa, devendo ser reforçado este aspecto junto do doente. Por outro lado, um doente cuja infiltração linfoplasmocitária da MO é inferior a 10%, acaba por ter uma taxa de sobrevivência semelhante à da população em geral, pelo que o diagnóstico de MGUS não deve ser confundido com o de MW ou linfoma, só porque o doente apresenta um clone de células linfóides (Landgren *et al.*, 2011).

4. Macroglobulinémia de Waldenström

Em 1944, o Dr. Jan Gosta Waldenström descreveu os casos clínicos de dois doentes que apresentavam hemorragia oronasal, adenopatias, anemia normocítica normocrómica e trombocitopenia, juntamente com aumento da velocidade de sedimentação e elevação da viscosidade sanguínea. Este último facto foi atribuído à presença no sangue de uma proteína anormal de alto peso molecular, que viria mais tarde a ser identificada como IgM monoclonal (Vijay e Gertz, 2007). Waldenström começou a aperceber-se que os doentes tinham uma patologia distinta da do MM, sendo que a MO não era constituída pelas células plasmáticas monoclonais típicas desta doença mas sim, predominantemente, por células linfóides (Stone e Pascual, 2010).

Nos anos 50, a Macroglobulinémia de Waldenström (MW) foi reconhecida como uma entidade nosológica distinta, sendo definida como uma doença maligna caracterizada pela infiltração linfoplasmocitária da MO ou tecido linfático, associada à produção sérica de proteína monoclonal IgM pentamérica (Merchionne *et al.*, 2010).

4.1. Epidemiologia

Segundo Merchionne *et al.* (2010), a padronização dos critérios de diagnóstico e a ocorrência de doença assintomática impedem uma determinação mais precisa da incidência da MW. No entanto, é seguro afirmar que esta constitui uma doença rara, atingindo mundialmente perto de 3,4 milhões de pessoas por ano e constituindo cerca de 1 a 2 % das neoplasias hematológicas.

Contrariamente ao que se verifica no MM, a sua incidência é maior em indivíduos caucasianos, sendo rara na raça negra, à qual correspondem apenas 5% dos casos. A idade de apresentação varia entre os 63 e os 68 anos e 55 a 77% dos doentes são homens (Ansell *et al.*, 2010; McMaster e Landgren, 2010).

A doença permanece incurável com a terapêutica actual, com uma taxa média de sobrevivência que varia entre os 5 e os 10 anos (Kastritis *et al.*, 2010).

4.2. Biologia

Vários estudos genéticos sugerem que a MW tem origem num clone de células plasmáticas monoclonais derivadas de células B pós centro germinativo. Estas células terão sofrido mutações somáticas, possivelmente devido a selecção antigénica, mas sem iniciar a mudança de classe. Pensa-se que estas apresentam a maquinaria normal para a mudança de classe mas, por motivos que ainda se encontram por esclarecer, a iniciação deste processo é deficiente. Pelo contrário, no MM as células B já terminaram o seu processo de maturação, tendo já concluído a mudança de classe isotípica. Deste modo, pensa-se que as células malignas da MW sejam mais parecidas com as da LLC do que com as do MM, na medida em que são originadas a partir de células B no início do seu processo de maturação, enquanto as do MM provêm de células que já se diferenciaram em células plasmáticas (Figura 10). Também contrariamente ao verificado no MM, nas células da MW não ocorrem habitualmente translocações dos genes das cadeias pesadas das Ig (McMaster e Caporaso, 2007; Neparidze e Dhodapkar, 2009).

A anomalia citogenética mais frequentemente encontrada por técnicas de FISH, atingindo no mínimo 50% dos doentes, é a deleção do braço longo do cromossoma 6 (6q-). No entanto, esta anomalia não é específica para a MW, podendo ocorrer noutros linfomas de

células B. Estas deleções costumam atingir as regiões 6q21-q23 dos cromossomas, sendo a q23 a mais frequentemente afectada (Neparidze e Dhodapkar, 2009). Dentro dos genes localizados no braço longo do cromossoma 6, o gene da proteína de maturação induzida por linfócitos B1, *BLIMP-1* (*B-lymphocyte-induced maturation protein 1*), é considerado o mais importante para a patogenia da doença, visto ser um gene supressor tumoral responsável pela proliferação e diferenciação das células B. Deste modo, o *BLIMP-1* facilita a transição entre a célula B madura e a célula plasmática. Perdas parciais ou totais deste gene aumentam a predisposição para a MW. As anomalias cromossómicas mais identificadas são as trissomias 4 e 5 e a monossomia 8.

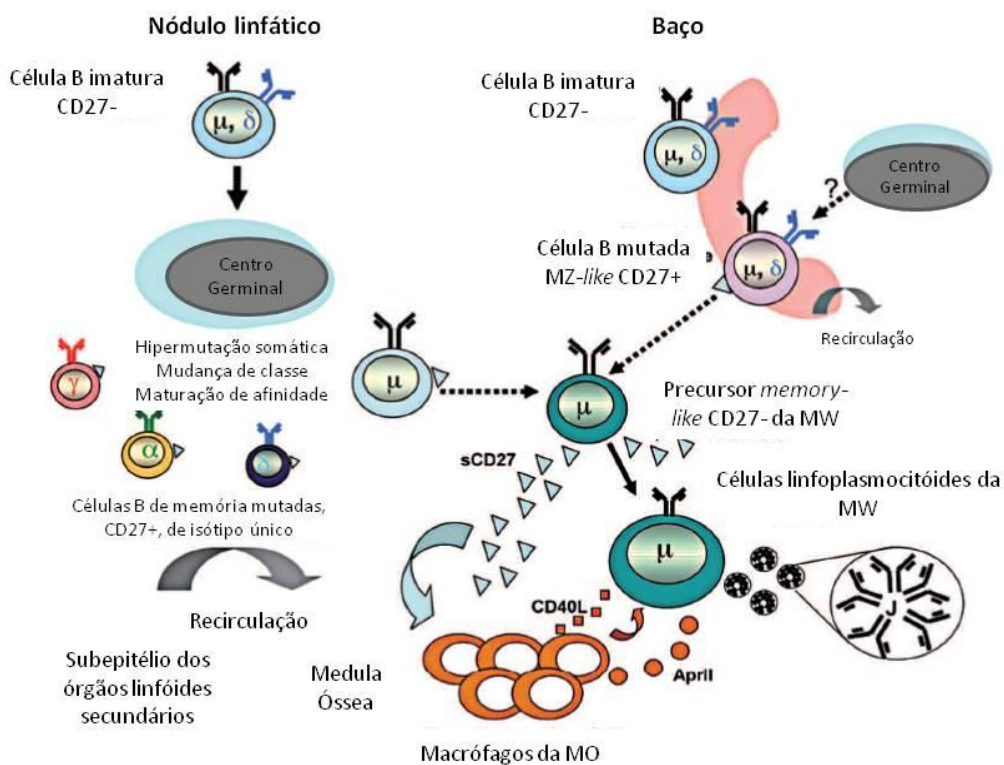


Figura 10 – Origem da célula de MW. A célula da MW tem origem num precursor B que sofreu mutações somáticas. Ainda não se sabe se este precursor tem origem num centro germinal (célula B de memória de isótipo único) ou numa zona marginal-like, por um

mecanismo independente de células T (isótipo duplo, células IgM⁺ e IgD⁺), visto que ambos os tipos de células acumulam mutações somáticas. O CD27 expresso pelas células da MW pode ter implicações patogénicas, uma vez pode activar os mastócitos da MO que, por sua vez, vão produzir factores de activação das células B, e factores que aumentam a sobrevivência celular, como o CD40L e a APRIL (*A Proliferation-Inducing Ligand*), que podem levar à diferenciação linfoplasmocitária do clone da MW (adaptado de Stone e Pascual, 2010).

Foram também observadas anomalias na expressão das Sintetases do Ácido Hialurónico (HASs), nomeadamente sobre-expressão das HAS1 e HAS3, resultando na formação de uma matriz de ácido hialurónico em torno das células da MW, prevenindo a sua eliminação pelo sistema imunitário (Vijay e Gertz, 2007). Mais concretamente, foram identificadas três variações de *splicing* da HAS1 (HAS1Va, HAS1Vb e HAS1Vc), responsáveis pela migração e disseminação das células cancerígenas, alterações da mitose e transformação tumoral, respectivamente. Várias outras alterações genéticas têm vindo a ser identificadas como possíveis factores patogénicos desta doença (Merchionne *et al.*, 2010).

O maior factor de risco para o desenvolvimento da MW é a pré-existência de uma MGUS IgM. Esta é definida por valores de IgM monoclonal inferiores a 3g/dL, infiltração linfoplasmocítica da MO inferior a 10%, sem existirem, no entanto, sinais ou sintomas de MW, MM ou de quaisquer outras neoplasias linfoproliferativas (anemia, sintomas constitucionais, hiperviscosidade, adenopatias ou hepatoesplenomegália) (Kyle RA *et al.*, 2009; Ansell *et al.*, 2010). A MGUS IgM constitui uma condição pré-maligna cuja taxa de transformação em MW ou noutras patologias linfoproliferativas (LLC e Linfoma não Hodgkin) é de cerca de 5-10% por ano. Por outro lado, um indivíduo que apresente esta gamapatia tem um risco de vir a desenvolver MW 46 vezes superior ao da população em

geral. Este risco é diretamente proporcional aos valores de IgM monoclonal (Vijay e Gertz, 2007; McMaster e Landgren, 2010; Sacco *et al.*, 2010).

Embora a etiologia da MGUS IgM e da MW permaneçam desconhecidas, pensa-se que, na sua maioria, se trate de casos esporádicos. No entanto, estudos que relatam a predisposição familiar da doença, bem como várias análises ao genoma, reforçam a ideia de que alguns factores genéticos possam intervir no mecanismo patológico da doença (McMaster e Caporaso, 2007). Cerca de 20% destes doentes apresentam pelo menos um familiar em primeiro grau também com MW, ou com outra doença das células B (MM e MGUS) (Stone e Pascual, 2010). Nas famílias com múltiplos casos de MW, a MGUS IgM surge em cerca de 10% dos familiares em primeiro grau. No entanto, o aumento da incidência neste grupo de familiares, relativamente aos parentes mais distantes, pode ser devido ao facto do diagnóstico ser feito em idades mais avançadas, pelo que muitos destes indivíduos poderão não ser já objecto de estudo (McMaster *et al.*, 2009). Os familiares destes doentes têm um risco 20 vezes superior ao da população em geral de vir a desenvolver MW. Comparativamente às famílias com MM, as famílias com MW apresentam um maior número de indivíduos com esta doença, afectando várias gerações seguidas. Para além disto, em cada nova geração o diagnóstico é feito em idades mais jovens (fenómeno de antecipação, verificando-se igualmente noutras patologias linfoproliferativas, como a LLC-B), verificando-se ainda um maior número de casos no sexo masculino, tal como o encontrado nos casos esporádicos da doença (Ögmundsdóttir *et al.*, 2009).

Têm vindo a ser reconhecidas várias alterações epigenéticas que podem vir a intervir na patogenia da MW, nomeadamente as modificações ao nível dos miRNAs. Foi identificado nas células tumorais da MO dos doentes com MW, aumento da expressão dos miRNAs-363, -206 e -155, entre outros, bem como diminuição da expressão do miRNA-9,. Estudos recentes

têm focado a atenção na sobre-expressão do miRNA-155, um miRNA que regula a proliferação, adesão e migração das células da MW, apresentando um papel oncogénico. A perda do miRNA-9 também tem sido objecto de estudo, pensando-se que possa ser responsável pela hiper-regulação das Desacetilases das Histonas (HDAC) 4 e 5, da qual também resulta aumento da proliferação das células tumorais. Estas duas alterações poderão vir a ser alvo de novas estratégias terapêuticas, sendo ainda utilizadas como factores de prognóstico, de acordo com o Sistema Internacional de Prognóstico (IPSS; *International Prognostic Staging System*) para a MW (Merchionne *et al.*, 2010; Sacco *et al.*, 2010).

Anomalias das Igs, nomeadamente hipogamaglobulinémia das IgA e IgG, foram também observadas nestes doentes. Num estudo realizado por Hunter *et al.* (2010), no qual foram analisados 207 doentes com MW não tratada, 63.3% apresentavam hipogamaglobulinémia de IgA, 58% hipogamaglobulinémia de IgG e, 49.3 %, hipogamaglobulinémia que afectava ambas as Igs. Estes valores parecem ser superiores aos encontrados na MGUS por IgM, embora os autores alertem para a existência de uma grande disparidade entre os vários números publicados. O estudo conclui que a presença de hipogamaglobulinémia IgA e/ou IgG se encontra associada à progressão da doença em indivíduos assintomáticos que permaneciam em observação, sem tratamento. Ao contrário do esperado, estes valores não se relacionavam com maior prevalência de infecções.

4.3. Clínica

A sintomatologia varia consideravelmente de indivíduo para indivíduo e, em muitos dos casos, os doentes encontram-se assintomáticos na altura do diagnóstico. No entanto, quando questionados, muitos dos doentes referem fadiga, astenia, febre e perda ponderal.

Segundo o trabalho realizado por Merchionne *et al.* (2010), no qual foram seguidos 121 doentes com MW, os sintomas mais frequentes eram astenia (64,4%), anorexia (29,7%), hepatomegália (25,6%), perda ponderal (23,1%) e esplenomegália (22,3%).

A clínica da MW é devida não só à infiltração linfoplasmocitária, mas também às propriedades físico-químicas da proteína IgM monoclonal, nomeadamente à sua actividade como anticorpo e à acumulação corporal, o que nos permite dividir a sintomatologia consoante os mecanismos fisiopatológicos subjacentes:

4.3.1. Clínica relacionada com a infiltração linfoplasmocitária

A infiltração da MO resulta em anemia e, menos frequentemente, trombocitopenia. A trombocitopenia normalmente apresenta contagens de plaquetas superiores ou iguais a 50000/mm³ e pode, mais raramente, ser devida a fenómenos imunes. A anemia é normocrómica normocítica e pode também existir devido a diminuição do tempo de vida dos glóbulos vermelhos (GV), aumento do volume plasmático, diminuição da produção de eritropoietina por aumento da viscosidade sanguínea e hemólise auto-imune.

As células linfoplasmocitárias podem também invadir o fígado, baço e gânglios linfáticos, originando hepatomegália, esplenomegália e adenopatias, respectivamente. O envolvimento pulmonar é menos frequente podendo existir infiltração difusa, nódulos e derrame pleural, visíveis na radiografia do tórax. Ainda mais raramente podem ser afectados o tracto gastrointestinal, com desenvolvimento de diarreia, esteatorreia e malabsorção; a pele, resultando em lesões maculares ou papulo-nodulares; e as estruturas periorbitárias, causando exoftalmia e paralisia do nervo óptico. A IR não é muito frequente porque, contrariamente ao observado no MM, a proteinúria de Bence Jones surge em poucos casos. No entanto, há deposição de IgM no glomérulo, mas a maioria dos doentes é assintomática, apresentando

apenas uma proteinúria ligeira (Merchionne *et al.*, 2010). A infiltração do Sistema Nervoso Central é rara, traduzindo-se no Síndrome de Bing-Neel. Esta patologia cursa com hiperviscosidade sanguínea que altera a permeabilidade vascular, originando cefaleias, vertigens, alterações da audição, ataxia, nistagmo, diplopia e, em estados mais avançados, coma (Vijay e Gertz, 2007; Neparidze e Dhodapkar, 2009).

4.3.2. Clínica relacionada com a presença de IgM monoclonal no sangue

Síndrome de Hiperviscosidade

A IgM monoclonal encontrada na MW é constituída por pentâmeros com peso molecular de 925kDa, sendo que 80% desta proteína é intravascular, o que conduz a aumento da viscosidade do sangue, com diminuição do fluxo sanguíneo e redução da disponibilidade de oxigénio. Para além disto, a IgM monoclonal interage com os GV causando a sua agregação, com formação de *rouleaux* e diminuição da sua deformabilidade, o que também contribui para a hiperviscosidade (Stone, 2009; Merchionne *et al.*, 2010).

O Síndrome de Hiperviscosidade (SH) constitui o traço mais característico da MW, embora seja observado em apenas 20 a 30% dos doentes aquando do diagnóstico (Stone e Pascual, 2010). Por outro lado, estima-se que cerca de 80% dos casos de SH sejam devidos a MW (Stone, 2009). Esta síndrome manifesta-se por hemorragia da pele e mucosas, particularmente da mucosa oronasal, retinopatia e alterações neurológicas, tais como cefaleias e tonturas. Insuficiência Cardíaca Congestiva e outras manifestações cardíacas podem surgir, embora mais raramente. O exame de fundo de olho é usado como diagnóstico, revelando dilatação das veias da retina que alternam com zonas de constrição, causando um aspecto típico em “salsicha” (Figura 11). Podem ainda visualizar-se zonas de hemorragia, exsudatos e edema da papila (Merchionne *et al.*, 2010).



Figura 11 – Imagem de Fundoscopia revelando engorgitamento das veias da retina com aspecto em “salsicha”. O material branco nas extremidades das veias pode traduzir uma crioglobulina (adaptado de Stone e Pascual, 2010).

Existe uma correlação directa entre os níveis da proteína monoclonal e a viscosidade sanguínea. O valor sérico normal de IgM é de aproximadamente 1,5 mg/mL. Quando este valor ultrapassa os 30 mg/mL há o risco de desenvolvimento de SH, com toda a sua sintomatologia associada. Por outro lado, a viscosidade sanguínea pode ser medida por um viscómetro de Ostwald, apresentando valores normais entre 1,4 a 1,8 cp. A hiperviscosidade geralmente só surge para valores superiores a 4 cp. Os valores de viscosidade a partir dos quais surgem sintomas variam significativamente de doente para doente mas, dentro do mesmo indivíduo, estes valores estão intimamente relacionados com a presença de sintomatologia. Este facto é conhecido como o “limiar sintomático”.

Após o diagnóstico deve ser instituída a terapêutica. A plasmaferese constitui o tratamento de primeira linha, possibilitando a reversão da retinopatia e das outras manifestações clínicas, na maioria dos doentes. Geralmente não é necessário fazer este

tratamento até que o doente atinja valores normais de viscosidade sanguínea. A quimioterapia costuma ser iniciada concomitantemente (Stone, 2009).

Crioglobulinémia do tipo I

As crioglobulinas são imunoglobulinas que precipitam ou adquirem a consistência de gel a temperaturas inferiores a 37° C, voltando ao seu estado normal a temperaturas iguais ou superiores a 37° C. Estas alterações da fase dependem, portanto, da temperatura e são reversíveis. No caso da MW, as crioglobulinas surgem devido à insolubilidade da IgM, que é sensível à temperatura. Assim sendo, a formação das crioglobulinas depende mais da amplitude térmica do que da concentração dos seus componentes no sangue (Stone e Pascual, 2010). As crioglobulinas podem ser constituídas por componentes M puros (tipo I), ou podem ser crioglobulinas mistas (tipo II), sendo compostas por IgM ou IgA em complexos com IgG, para as quais são específicas (Munchi *et al.*, 2011).

A crioglobulinémia surge em cerca de 15% dos doentes com MW, mas menos de 5% são sintomáticos, apresentando fraqueza, púrpura, artralgias, fenómeno de Raynaud, acrocianose, úlceras do membro inferior, *livedo reticularis*, polineuropatia e alterações do funcionamento hepático. O atingimento renal é relativamente raro. A presença de crioglobulinas no sangue, independentemente do tipo, pode também conduzir a SH (Stone, 2009; Merchionne *et al.*, 2010). Foram ainda descritos casos de priapismo, se bem que mais raramente (Vijay e Gertz, 2007).

Alterações da Coagulação

As interacções entre a IgM monoclonal e os vasos sanguíneos, factores de coagulação e plaquetas podem originar perturbações da hemostase em cerca de 17% dos indivíduos,

conduzindo a hemorragias das mucosas. As lesões dos vasos surgem relacionadas com o SH anteriormente descrito, particularmente nos vasos da retina. Por outro lado, a IgM forma complexos específicos com vários factores de coagulação, particularmente com o fibrinogénio, protrombina, factores V, VII, VIII, IX e X, neutralizando a sua actividade, o que também leva a hemorragia. Surgem ainda alterações da agregação plaquetar, com consequente disfunção das plaquetas. Em termos analíticos pode observar-se aumento do Tempo de Tromboplastina Parcialmente Activada (TTPa) e do Tempo de Protrombina (TP). Estas complicações respondem à plasmaferese e/ou tratamento específico para discrasias de células plasmáticas (Merchionne *et al.*, 2010).

4.3.3. Clínica relacionada com a reactividade da IgM enquanto anticorpo

Neuropatia Periférica

A Neuropatia Periférica atinge cerca de 47% dos doentes com MW, resultando da reactividade das cadeias leves κ da IgM contra as Glicoproteínas Associadas à Mielina (MAG). Foram também identificados outros antigénios no Sistema Nervoso contra os quais estes anticorpos reagem. A manifestação em causa caracteriza-se por ser uma neuropatia periférica sensório-motora, distal, simétrica e de progressão lenta, originando parestesias e fraqueza e, com a progressão da doença, dificuldade em andar e tremores da mão (Neparidze e Dhodapkar, 2009; Merchionne *et al.*, 2010).

O facto de se encontrarem depósitos mielínicos de IgM monoclonal nas biópsias dos nervos destes doentes, bem como em vários estudos animais, nos quais foram injectados estes anticorpos com consequente desmielinização do tecido nervoso, reforça o possível papel patogénico da IgM anti-MAG. No entanto, os mecanismos que estão por trás destas lesões nervosas ainda não são totalmente conhecidos (Merchionne *et al.*, 2010).

Anemia hemolítica por aglutininas a frio

As aglutininas a frio são causadas pela especificidade das cadeias leves κ das IgMs monoclonais, que se ligam a antígenos localizados na superfície dos GV, actuando como anticorpos anti-GV. Isto resulta na activação do complemento, com consequente hemólise, que por sua vez se traduz em anemia (Stone e Pascual, 2010). Este fenómeno apenas ocorre a temperaturas baixas, já que a partir dos 37° C a IgM não se consegue ligar aos GV (Vijay e Gertz, 2007).

A anemia hemolítica por aglutininas a frio ocorre em menos de 10% dos doentes com MW apresentando, geralmente, títulos de aglutininas a frio superiores a 1:1000. Alguns doentes apresentam ainda acrocianose e *livedo reticularis* (Merchionne *et al.*, 2010). Após exposição ao frio, podem surgir manifestações de hemólise intravascular, com hemoglobinémia e hemossiderinúria. Os níveis do componente M costumam ser mais baixos que os dos restantes doentes com MW, provavelmente devido à hemólise causada pela reactividade dos anticorpos. Para além disto, a doença pode acabar por surgir nestes doentes em idades mais jovens (Stone e Pascual, 2010).

Crioglobulinémia do tipo II

Por vezes a IgM monoclonal apresenta actividade de Factor Reumatóide, reagindo com IgGs policlonais, o que resulta na produção de complexos IgM-IgG, isto é, de crioglobulinas mistas, ou do tipo II. Estas podem ser encontradas em cerca de 12% dos doentes.

São frequentes os sinais de vasculite sistémica devido à deposição de complexos imunes em vasos de pequeno e médio calibre, o que leva à activação da cascata do

complemento. O sinal mais frequente é a púrpura palpável e intermitente dos membros inferiores, que se pode complicar com úlceras, geralmente acima do maléolo. Fraqueza e artralguas são também sintomas frequentes (Merchionne *et al.*, 2010). À associação de lesões cutâneas urticariformes, febre e artralguas com Gamapatia Monoclonal por IgM dá-se o nome de Síndrome de Schnitzler (Vijay e Gertz, 2007). O fenómeno de Raynaud surge em 30% dos doentes e pode atingir mãos, pés, lábios, orelhas e ponta do nariz. Contrariamente à Crioglobulinémia do tipo I, o atingimento renal é mais frequente, caracterizando-se por glomerulonefrite membranoproliferativa com proteinúria ligeira e/ou microhematúria. Com a progressão da doença, pode surgir Hipertensão Arterial (HTA) devido à IR. Podem também surgir alterações hepáticas e do Sistema Nervoso (neuropatia periférica e mononeurites) (Merchionne *et al.*, 2010).

Por vezes é encontrado ARN do vírus da Hepatite C nas crioglobulinas mistas. No estudo realizado por Merchionne *et al.*, em 121 indivíduos diagnosticados com MW, 13 (10,7%) apresentavam sinais de vasculite sistémica por crioglobulinémia mista e, neste grupo, 8 encontravam-se infectados com o vírus da Hepatite C. Esta infecção vírica está associada a uma resposta linfoproliferativa das células B que pode ser maligna, originando linfomas não Hodgkin, particularmente MW, em 10% dos casos. Tanto a crioglobulinémia como o linfoma podem regredir após terapêutica para a Hepatite C com interferão (Stone e Pascual, 2010).

4.3.4. Clínica relacionada com a deposição da IgM

A IgM monoclonal deposita-se na pele, tracto GI e glomérulos renais sob a forma de material hialino. A maioria das alterações já foi descrita no item que descreve a Clínica relacionada com a infiltração linfoplasmocitária. Ainda dentro das alterações renais, o

Síndrome Nefrótico surge geralmente associado à Amiloidose Sistémica Primária de cadeias leves (AL). Deste modo, alguns dos doentes com MW podem apresentar sintomas relacionados com a Amiloidose AL, sendo vários os órgãos afectados para além do rim, nomeadamente o coração, fígado, pulmão, gânglios linfáticos e nervos periféricos (Merchionne *et al.*, 2010).

4.4. Diagnóstico

4.4.1. Critérios de Diagnóstico

Actualmente, o diagnóstico de MW pode ser feito na presença de Gamapatia Monoclonal IgM (independentemente do valor do componente M), e infiltração linfoplasmocitária da MO superior ou igual a 10%, geralmente com padrão trabecular e por pequenos linfócitos com diferenciação plasmática ou “plasmocitóide”. Estes apresentam um perfil imunofenotípico específico (IgM⁺, CD19⁺, CD20⁺, CD5⁻, CD10⁻ e CD23⁻), o que permite excluir possíveis diagnósticos diferenciais, como a LLC e o Linfoma de Células do Manto (LCM) (Ansell *et al.*, 2010). Para além disso, têm de estar presentes manifestações clínicas atribuíveis à doença linfoproliferativa de base, entre as quais anemia, sintomas constitucionais, hiperviscosidade, adenopatias ou hepatoesplenomegália (Rajkumar, 2011).

Ao longo dos anos, várias entidades tentaram melhorar a definição clínico-patológica da doença, bem como os seus critérios de diagnóstico. Ansell *et al.* (2010) comparam as definições propostas pela World Health Organization (WHO), pelo Workshop Internacional sobre Macroglobulinémia de Waldenström e pela Clínica Mayo. Todas descrevem a MW como uma entidade nosológica distinta que se associa a um Linfoma Linfoplasmocitário (LLP), caracterizando-se pela produção de uma proteína IgM monoclonal sérica. No entanto,

como também outras neoplasias das células B podem produzir IgM monoclonal, a WHO inclui na definição outros tipos de linfoma e admite que a imunoglobulina produzida possa ser IgG ou IgA. Por sua vez, o segundo Workshop Internacional sobre Macroglobulinémia de Waldenström classifica a MW como um subtipo específico de LLP com produção da proteína IgM monoclonal e elimina o requisito da existência de um valor mínimo de MO afectada, bem como de concentração sérica de IgM, aceitando qualquer valor detectável para cada um dos parâmetros. A definição da Clínica Mayo requer, em doentes assintomáticos, um mínimo de 10% de MO invadida pelo LLP. Para além disto, em termos de critérios patológicos, a WHO foca-se mais no atingimento adenopático, enquanto que estudos feitos pela Clínica Mayo sugerem que, na maioria dos casos, a MW é uma doença com predomínio medular (McMaster e Caporaso, 2007; Ansell *et al.*, 2010).

Apesar de não existir um consenso no que toca à definição da doença, cada vez mais se diagnosticam doentes com MW sem a presença de sintomatologia, sendo estes identificados como tendo MW assintomática ou indolente. Estes doentes apresentam valores de IgM monoclonal superiores ou igual a 3g/dL e/ou infiltração linfoplasmocitária da MO superior ou igual a 10%. Como já referido, estes doentes não possuem qualquer sintomatologia causada por neoplasia linfoproliferativa, como anemia, sintomas constitucionais, hiperviscosidade, adenopatias ou hepatoesplenomegália (Ansell *et al.*, 2010). Num estudo realizado pela Clínica Mayo, citado por Kyle RA *et al.* (2009), os valores séricos de IgM monoclonal, os níveis de hemoglobina, a hipogamaglobulinémia IgA e IgG e a percentagem de MO infiltrada constituíam, nos casos estudados, factores de risco para a progressão da doença.

4.4.2. Exames Complementares de Diagnóstico

São vários os Exames Complementares de Diagnóstico utilizados para identificar e caracterizar o componente monoclonal, bem como para avaliar a resposta ao tratamento, entre os quais se destacam: a electroforese de proteínas séricas, a imunofixação do sangue e urina e a quantificação das imunoglobulinas séricas.

Deve ser também pedido um hemograma completo, para despistar possíveis citopenias. A avaliação dos reticulócitos, haptoglobina, bilirrubina indirecta, LDH, testes para as aglutininas frias e testes de Coombs directo e indirecto são necessários para detectar hemólise auto-imune. As provas de função hepática e renal devem ser sempre solicitadas, devido à possibilidade de infiltração destes órgãos pelo clone maligno, bem como pela deposição de amilóide.

Se existirem sinais ou sintomas de hiperviscosidade, deve ser medida a viscosidade sanguínea. Um exame do fundo do olho deve também ser realizado. Na tentativa de identificar adenopatias, esplenomegália e hepatomegália deve ser pedida uma TC cervico-toraco-abdomino-pélvica (Merchionne *et al.*, 2010).

A biópsia da MO e a determinação do perfil imunofenotípico são também exames essenciais para o diagnóstico. A composição citológica varia de doente para doente e, na generalidade dos casos, a biópsia medular óssea ou dos gânglios linfáticos revela a presença de células B pleomórficas em diferentes estádios de maturação. Estas células vão desde pequenos linfócitos com cromatina agregada, nucléolos pouco visíveis e pouco citoplasma, a células plasmáticas completamente formadas. Podem ainda ser observados “linfócitos plasmacitóides” que são células com características intermédias. Em metade dos casos estão presentes células plasmáticas com corpos de Dutcher (Ansell *et al.*, 2010). A hiperplasia mastocitária é outro dos achados frequentes na biópsia medular óssea destes doentes. Pensa-se

que seja responsável pela estimulação da proliferação tumoral bem como pela secreção do componente monoclonal IgM, através da expressão do ligando do CD40 (CD154) e do factor de estimulação dos linfócitos B (BLYS) (Merchionne *et al.*, 2010).

O envolvimento ganglionar caracteriza-se pela infiltração hilar e paracortical, poupando os seios marginais e subcapsulares. O padrão de infiltração da medula pode ser nodular, intersticial ou, mais frequentemente, trabecular (Ansell *et al.*, 2010).

Segundo a classificação da WHO deve ser determinado o perfil imunofenotípico do clone de células da MW por citometria de fluxo, que é geralmente positivo para imunoglobulinas monoclonais de cadeias leves κ , IgM, CD19 e CD20, e negativo para CD5, CD10 e CD23. Contudo pode ocorrer alguma variabilidade, existindo expressão de outros antígenos, nomeadamente CD52, CD79b, CD11c, CD25, CD38, FMC7, BCL-2 e CD22. Por outro lado, alguns doentes com MW expressam CD5, CD10 e CD23 (Merchionne *et al.*, 2010).

4.4.3. Diagnóstico Diferencial

A presença de células B com diferenciação linfoplasmocitária na MO, bem como a existência de proteínas IgM monoclonais séricas, não são critérios patognomónicos da MW, já que também são observados noutras doenças linfoproliferativas das células B. O diagnóstico diferencial da MW inclui: Linfoma Esplénico da Zona Marginal, MGUS, MM, LLC e LCM (Neparidze *et al.*, 2009). Pangalis *et al.* (2005) alerta para o facto da eliminação do critério que referia a existência de um valor mínimo de IgM monoclonal, na definição actual da MW, vir a dificultar o seu diagnóstico. Deve ser feita uma análise cuidada dos parâmetros clínicos, morfológicos, histopatológicos, imunofenotípicos e genéticos, principalmente em doentes com valores baixos de IgM.

Como já referido, os indivíduos assintomáticos que apresentam produção de proteínas IgM monoclonais, mas nos quais se verifica a invasão de menos de 10% da MO são classificados como tendo MGUS IgM, constituindo este o diagnóstico diferencial mais comum (Vijay e Gertz, 2007).

O MM com produção de IgM constitui uma entidade clínica rara, distinta da MW. É fundamental distinguir estas duas patologias já que a terapêutica e o prognóstico são bastante diferentes. Se para além da presença de gamapatia monoclonal IgM e da proliferação das células plasmáticas na biópsia da MO, existirem também sintomas clínicos compatíveis com o MM (hipercalcémia, disfunção renal, anemia e lesões ósseas líticas), é feito o diagnóstico de MM com produção de IgM (Schuster *et al.*, 2010).

4.8. Tratamento

A abordagem ideal nos doentes recentemente diagnosticados com MW deve incluir:

- Confirmação do diagnóstico;
- Estratificação do risco e determinação da necessidade de tratamento;
- Seleção da terapêutica inicial mais apropriada;
- Escolha de terapêutica adicional se a resposta inicial é inadequada ou se a doença progride apesar da terapêutica (Stephen *et al.*, 2010).

Visto que a doença permanece incurável com a terapêutica actual e que tanto a clínica como as causas de morte variam substancialmente, a decisão de iniciar o tratamento, bem como qual a terapêutica a implementar constituem, muitas vezes, decisões difíceis. No entanto, há um consenso geral de que apenas os doentes sintomáticos ou os que apresentem sinais de que a doença está a evoluir, devem iniciar tratamento, independentemente do valor

sérico da proteína monoclonal. Isto diz respeito a todos os doentes que apresentam (Neparidze e Dhodapkar, 2009; Issa *et al.*, 2011):

- Nível de hemoglobina inferior a 10 g/dL;
- Contagem de plaquetas inferior a $100 \times 10^9/L$;
- Sintomas B (febre recorrente, sudorese nocturna, perda de peso);
- Adenopatias ou organomegalias;
- Síndrome de hiperviscosidade;
- Crioglobulinémia sintomática;
- Neuropatia periférica;
- Nefropatia relacionada com a MW;
- Amiloidose relacionada com a MW;
- Anemia hemolítica auto-imune e/ou trombocitopenia;
- Anemia hemolítica por aglutininas a frio.

Os doentes assintomáticos não são inicialmente tratados, devendo permanecer em observação regular devido ao risco de evolução para MW (*watch-and-wait*). Os indivíduos com MGUS IgM devem fazer uma electroforese de proteínas no soro anualmente, enquanto os que apresentam MW indolente, devem ser examinados de seis em seis meses (Ansell *et al.*, 2010). A anemia progressiva constitui a indicação mais frequente para iniciar tratamento (Vijay e Gertz, 2007).

As opções terapêuticas actuais incluem análogos nucleosídeos (cladribina ou fludarabina), agentes alquilantes (clorambucil ou ciclofosfamida) e o anticorpo monoclonal anti-CD20 rituximab, que pode ser administrado sozinho ou em associação com os restantes fármacos. Novos agentes estão em estudo tais como os inibidores do proteasoma (bortezomib e carfilzomib), inibidores da proteína cinase C (enzastaurin), novos anticorpos humanizados

anti-CD20 (ofatumumab) e novos agentes alquilantes (bendamustina) (Issa *et al*, 2011). A quimioterapia em alta dose e o TCE hematopoiéticas estão também a tornar-se opções terapêuticas válidas (Neparidze e Dhodapkar, 2009).

Actualmente não existe evidência de que algum dos regimes terapêuticos seja mais eficaz que os restantes, pelo que se torna difícil eleger uma terapêutica de primeira linha. Neparidze e Dhodapkar (2009) referem como solução a individualização do tratamento consoante as características do doente, isto é, presença de citopenias, necessidade de controlo rápido da doença, idade e possibilidade de realizar transplante de células estaminais.

Já Stephen *et al*. (2010) propõem um algoritmo para a estratificação da doença e conseqüente tratamento segundo o risco identificado, baseado em aspectos clínicos (sintomas de hiperviscosidade, sintomas constitucionais, adenopatias e/ou esplenomegália, presença de neuropatia sintomática ou sem resposta à terapêutica e anemia hemolítica) e laboratoriais (concentração de hemoglobina, contagem de plaquetas e % de infiltração linfocitária):

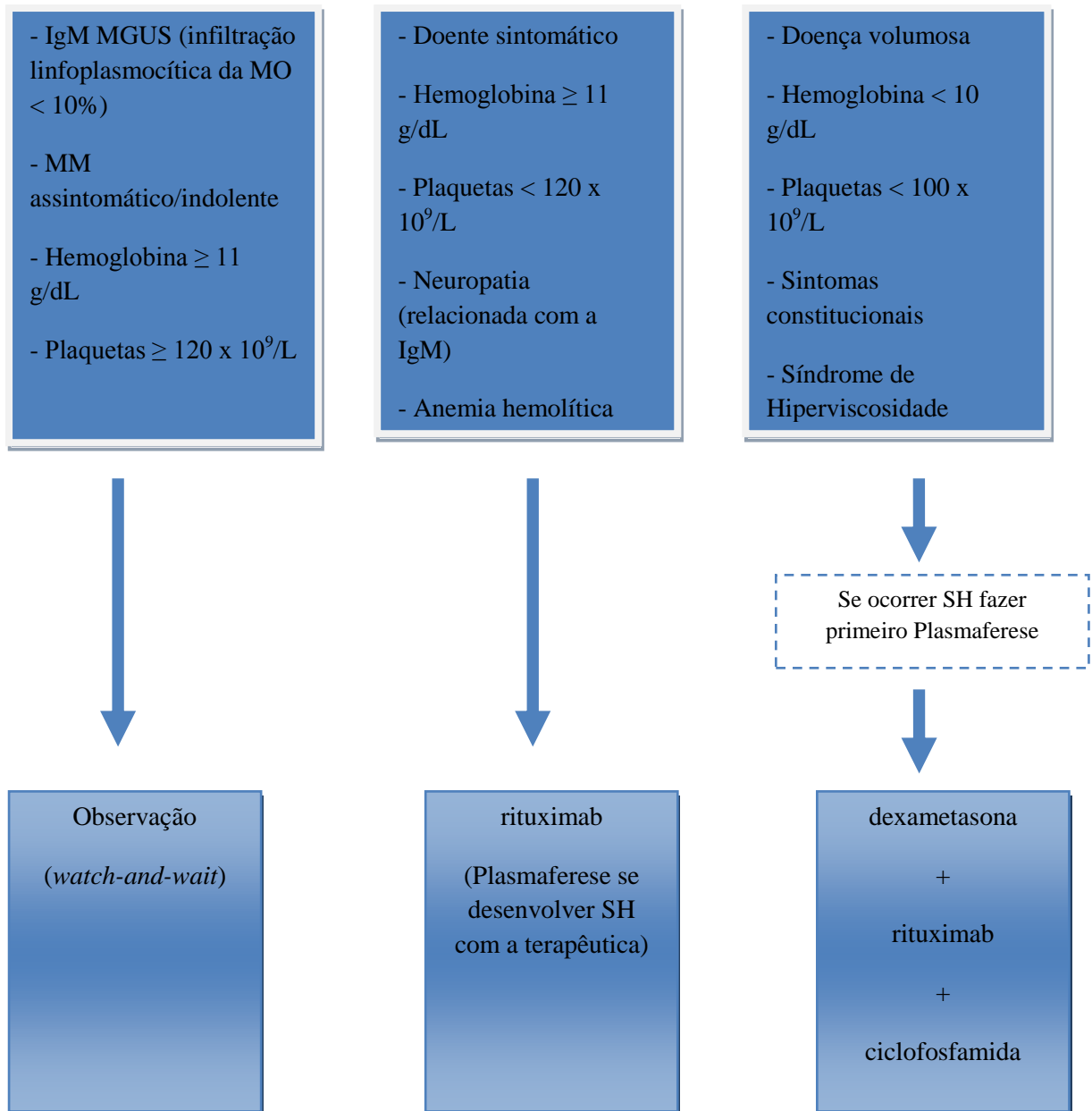


Figura 12 – Algoritmo de tratamento da MW (adaptado de Ansell et al., 2010).

4.9. Prognóstico

Vários estudos têm vindo a identificar variáveis clínicas e laboratoriais que se encontram associadas a menor taxa de sobrevivência. Recentemente foi proposto o IPSS para os doentes com MW sintomática, que se baseia nas seguintes características: idade superior a 65 anos, hemoglobina inferior ou igual a 11,5 g/dL, contagem de plaquetas inferior ou igual a

100 x10⁹/L, β_2m superior a 3 mg/dL e concentração sérica de IgM monoclonal superior a 7 g/dL. Estes dados permitem dividir os doentes em três grupos de risco, baixo (presença de um factor de risco, excepto a idade), intermédio (dois factores de risco ou idade > 65 anos) e alto risco (mais de dois factores de risco). As taxas de sobrevivência 5 anos após o diagnóstico são de 87%, 68% e 36%, respectivamente (Vijay e Gertz, 2007; Kastritis *et al.*, 2010). É importante lembrar que a MW é geralmente diagnosticada em doentes com idade avançada, pelo que cerca de metade acaba por morrer de causas não relacionadas com a MW (Vijay e Gertz, 2007; Ansell *et al.*, 2010).

Kastritis *et al.* (2010) sugerem que os níveis séricos de LDH podem também constituir um factor prognóstico para esta doença, já que o mesmo se verifica para alguns linfomas agressivos de células B (LCM e linfoma folicular) e MM, nos quais níveis elevados de LDH refletem uma doença mais agressiva. Segundo este estudo, a associação dos valores da LDH com o IPSS tem particular interesse na caracterização de indivíduos com doença mais avançada, permitindo a identificação de um subgrupo com pior prognóstico, cuja taxa de sobrevivência é inferior a 3 anos. Os doentes situados no grupo de alto risco, que não apresentavam elevação da LDH, revelaram uma sobrevivência semelhante à daqueles que se incluíam no grupo intermédio. Por outro lado, esta associação permite ainda prever a causa de morte já que, no grupo de alto risco que apresentava elevação da LDH, apenas 10% dos doentes morreram de causas não relacionadas com a MW. Nos doentes sem esta alteração a percentagem sobe para 40%.

5. Outras Gamopatias Monoclonais

5.1. Amiloidose Sistêmica Primária de cadeias leves (AL)

A Amiloidose Sistêmica é uma doença progressiva rara, na qual as proteínas alteram a sua conformação devido a mutações específicas, agregando-se e formando fibrilhas insolúveis com deposição extra-celular patológica em vários tecidos: coração, rim, fígado, tecidos moles e sistema nervoso periférico. Isto conduz a disfunção orgânica e mesmo à morte, principalmente devido ao envolvimento cardíaco, que surge em 50% dos casos (Comenzo, 2009; Silva *et al.*, 2010). A deposição do material fibrillar ocorre devido a interações com alguns dos componentes da matriz, como os glicosaminoglicanos e os constituintes da membrana celular. Estas interações promovem a formação de oligómeros de cadeias leves, que são tóxicos para as células, levando à consequente disfunção dos tecidos (Palladini e Merlini, 2009). Estes vão, por sua vez, formar as fibrilhas de amilóide, que podem ser derivadas de mais de 25 tipos de proteína diferentes.

Os vários tipos de Amiloidose são classificados consoante a natureza bioquímica da proteína amiloidogénica. A nomenclatura utilizada é AX, onde o A diz respeito à Amiloidose e o X representa a proteína do material fibrillar. O tipo mais comum de Amiloidose Sistêmica é a Amiloidose de cadeias leves (AL, onde o L significa *Light chain*), na qual a proteína amiloidogénica é composta por cadeias leves monoclonais (cadeias λ , em 75% dos casos), resultantes de uma discrasia de células plasmáticas, como a MW ou o MM (Silva *et al.*, 2010; Lewis e Neilson, 2011; Seldin e Skinner, 2011).

A incidência desta patologia ronda os 8 a 10 casos por milhão de pessoas, por ano. O diagnóstico é feito numa idade média de 63 anos e a sobrevivência média, sem tratamento,

varia entre os 12 e os 18 meses, consoante os estudos (Cohen e Comenzo, 2010; Kumar *et al.*, 2011).

A Amiloidose tipo AL apresenta características clínicas diferentes das do MM mas, alguns doentes podem apresentar simultaneamente características de ambas as patologias. Por outro lado, um doente pode ter inicialmente sintomatologia típica de Amiloidose tipo AL e desenvolver depois uma clínica mais sugestiva de MM e vice-versa. A “progressão” de Amiloidose tipo AL para MM é bastante rara, provavelmente devido à baixa esperança de vida dos doentes com esta doença. Num estudo citado por Madan *et al.* (2010), no qual foram analisados 1596 doentes com Amiloidose tipo AL por um período de 35 anos, apenas 6 progrediram para MM. Por outro lado, outros estudos apontam para que em 10% a 15% dos casos seja feito o diagnóstico de Amiloidose tipo AL num doente previamente diagnosticado com MM, enquanto 38% dos doentes com MM apresentam depósitos de amilóide tipo AL ocultos. Apesar de na Amiloidose tipo AL os órgãos mais afectados serem o coração e o rim, a existência de síndrome do túnel cárpico pode alertar para esta patologia em doentes com MM (Madan *et al.*, 2010; Lewis e Neilson, 2011). As células plasmáticas da Amiloidose, contrariamente às do MM, produzem cadeias leves anormalmente configuradas que são responsáveis pelo aumento da actividade dos proteasomas, tornando as células particularmente vulneráveis à inibição dos mesmos (Palladini e Merlini, 2009).

As células plasmáticas clonais encontradas nesta patologia apresentam algumas anomalias citogenéticas, tais como t(11;14), ganho de 11q e de 1q, e deleção de 13q. Num estudo efectuado em doentes com Amiloidose tipo AL, citado em Cohen e Comenzo (2010), a t(11;14) encontrava-se associada a menor taxa de sobrevivência, contrariamente ao que se verifica no MM, no qual está relacionada com melhor prognóstico. Por outro lado, foi identificada a sobre-expressão da ciclina D1 nas células plasmáticas de 50% dos doentes com

Amiloidose tipo AL, estando esta associada a características particulares como, maior frequência de componente M, constituído exclusivamente por cadeias leves κ (sem Ig intactas), aumento dos valores dos biomarcadores cardíacos e diminuição na taxa de sobrevivência (Cohen e Comenzo, 2010).

Fadiga e perda de peso são sintomas comuns, no entanto só se começa a considerar este diagnóstico quando surgem sintomas nos órgão-alvo. O rim é o órgão mais frequentemente afectado, em 70% a 80% dos doentes. A Amiloidose renal manifesta-se por proteinúria geralmente associada a Síndrome Nefrótico, com hipoalbuminémia significativa, hipercolesterolemia secundária e edema ou anasarca.

O coração é o segundo órgão mais atingido, em 50% a 60% dos casos, constituindo a sua afecção, como já referido, a principal causa de morte (Seldin e Skinner, 2011). As manifestações cardíacas incluem fadiga, dispneia progressiva, disfunção diastólica, hipertrofia ventricular esquerda na ausência de HTA (Figura 13) e baixa voltagem no Electrocardiograma. As troponinas I ou T e os peptídeos natriuréticos do tipo B são marcadores altamente sensíveis do envolvimento cardíaco e, se os seus valores forem normais, pode excluir-se a presença de amiloidose cardíaca significativa (Cohen e Comenzo, 2010).

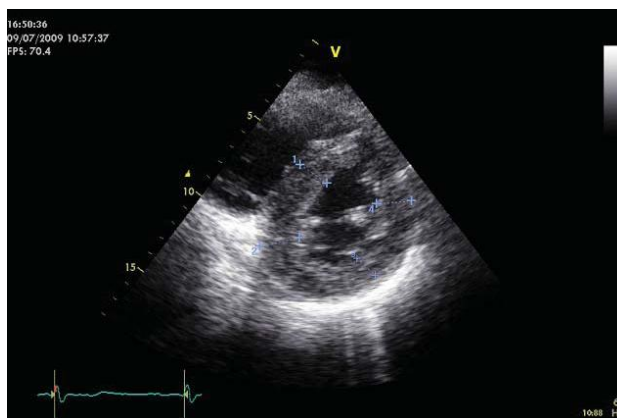


Figura 13 – Hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo, documentada por ecocardiograma (adaptado de Silva *et al.*, 2010).

Se o Sistema Nervoso for atingido, pode ocorrer neuropatia sensorial periférica e/ou disfunção autonômica com alterações da motilidade GI (saciedade precoce, diarreia e obstipação). A macroglossia, traduzindo-se numa língua aumentada, indentada e imóvel é patognomônica de Amiloidose, mas apenas surge em 10% dos doentes. Alterações hepáticas incluem colestase e hepatomegália. O baço é também frequentemente afectado, podendo ocorrer hiposplenismo funcional na ausência de esplenomegália significativa. Outras manifestações incluem equimoses cutâneas, distrofia ungueal, alopecia e artropatias (Seldin e Skinner, 2011).

A confirmação do diagnóstico assenta na demonstração tecidular da substância amilóide, sendo a biópsia da gordura abdominal ou da gordura rectal a técnica de eleição. No entanto, caso esta não confirme a presença de depósitos de amilóide, embora a hipótese de diagnóstico permaneça provável, deve ser feita biópsia dos órgãos que apresentem envolvimento patológico (órgãos-alvo). O tecido biopsado deve demonstrar deposição de substância amilóide que, ao corar com vermelho de Congo, exibe uma birrefringência verde sob luz polarizada (Figura 14) (Chee *et al.*, 2010).

Deve ainda ser confirmada a existência de discrasia plasmocitária monoclonal através da identificação da proteína monoclonal no soro e/ou urina, da identificação das células plasmáticas monoclonais na MO e/ou de evidência que a substância amilóide é constituída por fragmentos de cadeias leves, por estudos de imunohistoquímica e/ou imunofluorescência para as cadeias leves κ e λ (Silva *et al.*, 2010).

Quanto ao estudo do doente, a identificação inequívoca da proteína que forma as fibrilhas de amilóide é essencial para a escolha do tratamento e seu prognóstico (Palladini e Merlini, 2009). Deve ainda avaliar-se a extensão da doença orgânica, particularmente do envolvimento cardíaco, que acaba por funcionar como factor de prognóstico, bem como de avaliação da taxa de resposta à terapêutica (Comenzo, 2009; Cohen e Comenzo, 2010).

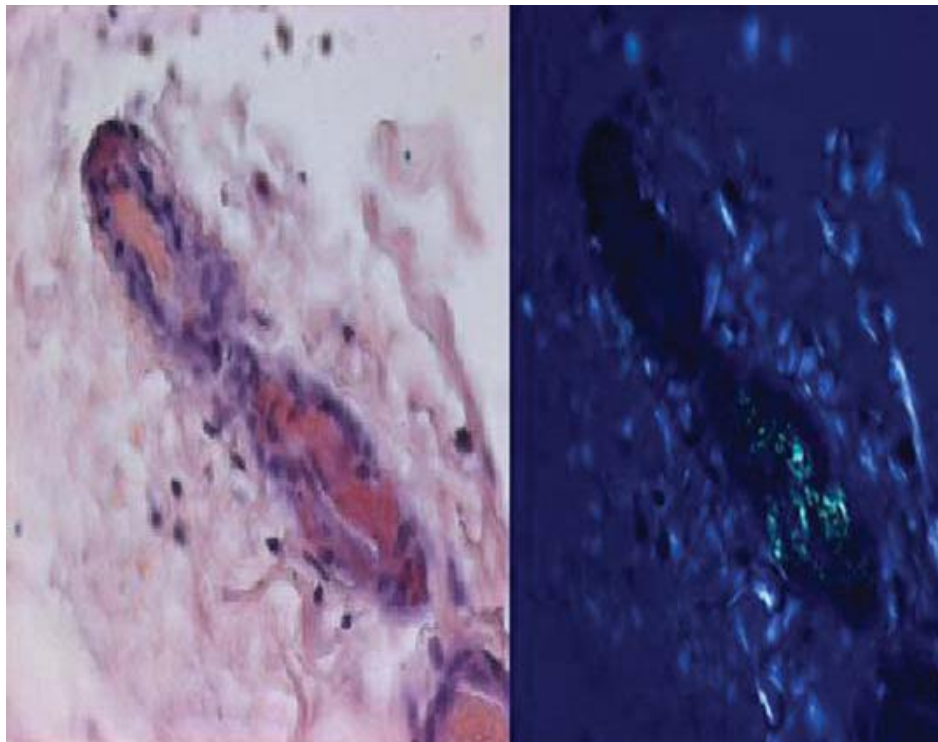


Figura 14 – Biópsia de gordura abdominal evidenciando múltiplos depósitos de substância amilóide. À esquerda visualizam-se os depósitos positivos para a coloração com Vermelho de Congo enquanto, à direita, se observa a birrefringência verde, ao microscópio de luz polarizada (adaptado de Silva *et al.*, 2010).

O objectivo do tratamento da Amiloidose tipo AL consiste na redução ou, se possível, eliminação, do clone de células plasmáticas responsável pelo suprimento das cadeias leves livres, na tentativa de melhorar a disfunção orgânica, prolongando a sobrevivência. Com os esquemas terapêuticos actuais, a melhoria desta disfunção é atingida mais comumente no rim e no fígado (Cohen e Comenzo, 2010). No entanto, a doença permanece incurável, não existindo ainda uma terapêutica ótima (Madan *et al.*, 2010). Praticamente todos os doentes são tratados com quimioterapia citotóxica como, por exemplo, dexametasona em alta dose combinada com melfalano, que constitui a terapêutica de primeira linha, juntamente com talidomida, ou com talidomida e ciclofosfamida. Melfalano em alta dose seguido de TCE autólogo constitui a terapêutica de segunda linha não sendo, no entanto, aplicável em mais de um quarto dos doentes (Palladini e Mellini, 2009; Chee *et al.*, 2010; Cohen *et al.*, 2010). O tratamento desta patologia tem vindo a acompanhar os avanços feitos na terapêutica do MM, pelo que melhorou consideravelmente nos últimos 10 anos, principalmente devido ao desenvolvimento de novos fármacos como a lenalidomida, o bortezomib e a pomalidomida (Chee *et al.*, 2010; Kumar *et al.*, 2011).

Segundo o estudo realizado por Kumar *et al.* (2011) o diagnóstico precoce, a melhoria na estratificação do risco e posterior terapêutica dirigida à doença, bem como no tratamento de suporte, vieram aumentar a sobrevivência destes doentes nas últimas 3 décadas. No entanto, o risco de morte precoce permanece elevado e cerca de 50% dos doentes acaba por morrer no primeiro ano após o diagnóstico, principalmente devido a causas cardíacas, o que continua a prejudicar o seu *outcome*.

5.2. **Plasmocitoma Solitário**

O Plasmocitoma Solitário (PS) representa menos de 5% de todas as Gamopatias Monoclonais (Kumar *et al.*, 2011), resultando da proliferação de células plasmáticas monoclonais que são idênticas às células constituintes do MM, tanto genética como imunofenotipicamente. Contrariamente ao MM, o PS é uma doença localizada (Jawad e Scully, 2009), atinge indivíduos mais jovens e a sobrevivência é superior ou igual a 10 anos (Munshi *et al.*, 2011).

Observam-se duas formas distintas de PS: o Plasmocitoma Solitário Ósseo (PSO) e o Plasmocitoma Solitário Extra-medular (PSE). O primeiro (Figura 15) representa cerca de 70% dos Plasmocitomas, consistindo numa lesão osteolítica única que pode envolver qualquer parte do esqueleto axial, localizando-se mais frequentemente nas vértebras, costelas e pélvis. Atinge mais homens que mulheres, numa proporção de 2:1, e a média da idade de incidência é de 55 anos. O seu diagnóstico é feito através da biópsia da lesão, que revela células plasmáticas monoclonais que não chegam a atingir a MO. Os exames imagiológicos do esqueleto (Radiografia e RM) não revelam quaisquer outras lesões líticas, não existindo também evidência de doença sistémica, nomeadamente anemia, hipercalcémia ou IR (Kumar *et al.*, 2011). A terapêutica preconizada inclui radioterapia local de dosagem moderada (40-50 Gy) e cirurgia, quando necessário. No entanto, entre 70 a 75% dos doentes com PSO acabam por evoluir para MM após o tratamento, sendo esta percentagem menor para o PSE (30%). Isto sugere que o PSO possa representar, em alguns casos, uma manifestação inicial do MM (Rodríguez-Caballero *et al.*, 2011; Kumar *et al.*, 2011). A idade superior ou igual a 60 anos é, até agora, o único factor identificado que se correlaciona com a progressão da doença, pelo que todos os doentes com PSO devem continuar a ser seguidos após o tratamento, na tentativa

de identificar precocemente uma possível evolução para MM (Jawad e Scully, 2009; Kumar *et al.*, 2011).

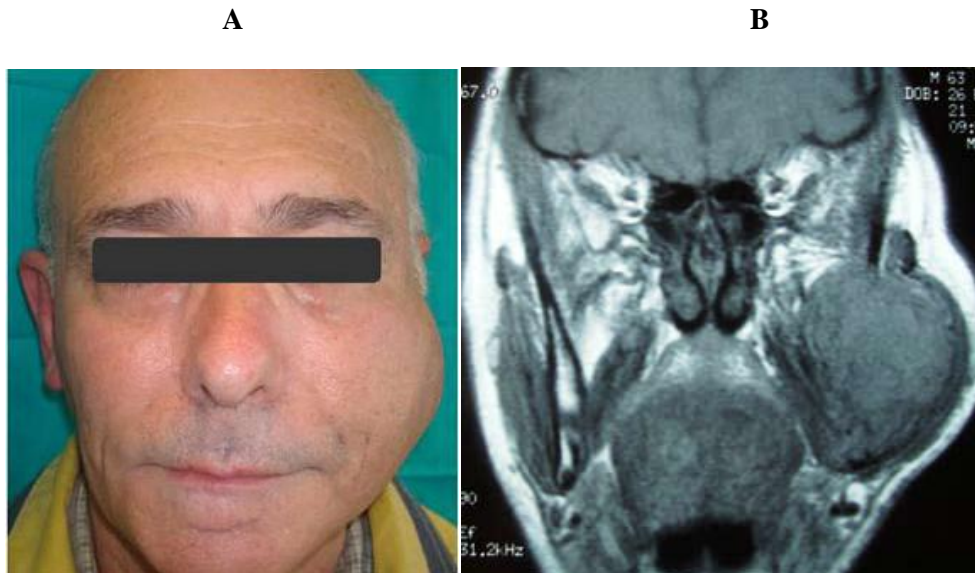


Figura 15 – Plasmocitoma Solitário Ósseo (PSO). (A) evidência um PSO que se estende do ângulo mandibular esquerdo à região da parótida; (B) representa a imagem de Ressonância Magnética (adaptado de Rodríguez-Caballero *et al.*, 2011).

O PSE consiste num aglomerado difuso de células plasmáticas monoclonais, que pode formar uma massa circunscrita. É também uma patologia rara, representando 3 a 5% das neoplasias das células plasmáticas (Taheri *et al.*, 2010). Dependendo da localização, o diagnóstico diferencial pode incluir alguns tipos de linfoma e carcinoma. A localização mais frequente tem sido objecto de discussão, visto que alguns estudos descrevem um atingimento do tracto respiratório superior (tecido linfóide submucoso da oronasofaringe e seios paranasais) em cerca de 80% dos casos (Prasad *et al.*, 2011), enquanto outros afirmam que este mesmo valor inclui a cabeça e o pescoço (Figura 16) (Taheri *et al.*, 2010). O PSE pode ocorrer também em gânglios linfáticos, pele, mama, testículo e tiróide (Goel *et al.*, 2010). A presença de células plasmáticas monoclonais com localização extra-medular pode também

estar associada à presença de MM. Para o distinguir do PSE é necessário analisar o aspirado da MO. O doente com PSE apresenta uma percentagem de células plasmáticas inferior a 5%, sem discrasia, não se observando quaisquer alterações do esqueleto (Taheri *et al.*, 2010). Para diagnosticar esta patologia podemos ainda recorrer à biopsia do tecido lesado e, mais recentemente, à citologia por aspiração com agulha fina (Goel *et al.*, 2010). O tratamento inclui radioterapia local, cirurgia e, em alguns casos, quimioterapia, nomeadamente no PSE com atingimento pulmonar (Taheri *et al.*, 2010).

O PS pode estar associado a um componente M em cerca de 25% dos casos. Ao existir, este componente deve desaparecer após o tratamento (Taheri *et al.*, 2010; Munshi *et al.*, 2011).

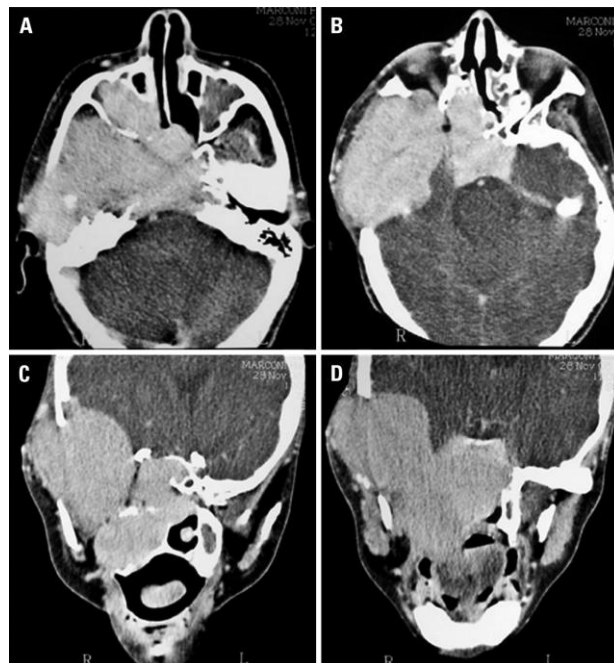


Figura 16 - Imagens de Tomografia Computorizada de um Plasmocitoma Solitário Extra-medular (PSE) da cabeça e pescoço. As incidências axial (A e B) e coronal (C e D) revelam um PSE da cabeça e pescoço que atinge a grande asa direita do esfenóide, nasofaringe, cavidade nasal, clivus, seios esfenoidais e maxilares, e fossas cranianas média e anterior (adaptado de Oliveira *et al.*, 2011).

5.3. Síndrome de POEMS

A Síndrome de POEMS, também conhecida por Síndrome de Crow-Fukase, Síndrome de Takatsuki ou Mieloma Osteoesclerótico, é uma doença paraneoplásica e multissistémica rara, que se encontra associada a uma discrasia das células plasmáticas. O acrónimo POEMS traduz as seguintes características clínicas: *Polineuropatia*, *Organomegália*, *Endocrinopatia*, componente *M* ou gamapatia *Monoclonal* e alterações cutâneas (*Skin changes*) (Özden *et al.*, 2008; Chee *et al.*, 2010). A incidência da doença é superior nas 5^a e 6^a décadas de vida (Liang *et al.*, 2009).

Pouco ainda se conhece sobre os mecanismos patogénicos desta doença. No entanto, foram documentados níveis elevados de VEGF, IL-1 β , IL-6 e TNF- α , nestes doentes. Os valores de VEGF encontram-se particularmente aumentados, relacionando-se com a actividade da doença. Como o VEGF é responsável pelo aumento da permeabilidade vascular e da angiogénese, julga-se que possa justificar alguns dos achados clínicos encontrados, como as organomegalias, os edemas e os hemangiomas cutâneos (Liang *et al.*, 2009; Munshi *et al.*, 2011). Aneuploidia e deleções do cromossoma 13 foram também descritas (Chee *et al.*, 2010).

A característica clínica mais relevante desta Síndrome é a polineuropatia crónica, que cursa inicialmente com défices sensoriais, afectando de seguida, e predominantemente, os nervos motores. Trata-se de uma polineuropatia grave que é distal, bilateral, simétrica e progressiva. O electromiograma demonstra uma neuropatia desmielinizante com degeneração axonal. Os pares cranianos são poupados, ocorrendo apenas papiledema (Özden *et al.*, 2008; Decaux *et al.*, 2009).

Contrariamente ao que se verifica no MM, a hepatomegália e as adenopatias são frequentes, surgindo em 66% dos doentes, enquanto a esplenomegália atinge apenas 33%. As

adenopatias assemelham-se, sob o ponto de vista histológico, à doença de Castleman, na qual ocorre uma produção excessiva de IL-6. Entre 11% a 30% dos doentes apresentam doença de Castleman ou doença de Castleman-like (Decaux *et al.*, 2009, Munshi *et al.*, 2011).

As manifestações endócrinas atingem 84% dos doentes, sendo o hipogonadismo a alteração mais frequente. Este traduz-se em amenorreia, nas mulheres, e ginecomastia, atrofia testicular e impotência, nos homens. A hiperprolactinémia, que surge por perda do controlo inibitório do hipotálamo, associa-se a alterações do Sistema Nervoso Central, como o papiledema e a elevação da pressão do líquido cefalorraquídeo, bem como do seu conteúdo proteico. As alterações da tiróide constituem a segunda alteração endócrina mais frequente, caracterizando-se por hipotiroidismo. A Diabetes Mellitus tipo 2 é a terceira endocrinopatia mais frequente, atingindo 33% dos doentes. Pode ainda surgir insuficiência da supra-renal.

As alterações cutâneas incluem hiperpigmentação, hipertricose (Figura 17), espessamento cutâneo, *flushing*, acrocianose e *clubbing* ungueal. Ascite e derrame pleural surgem num terço dos doentes. A hipertensão pulmonar constitui a manifestação respiratória mais frequente. A fadiga é também uma queixa comum, podendo ser mediada pelo aumento das citocinas pró-inflamatórias ou ser devida a doença respiratória. Estes doentes apresentam, ainda, um risco acrescido de vir a desenvolver trombose venosa e/ou arterial, o que sucede em cerca de 20% dos casos (Chee *et al.*, 2010; Munshi *et al.*, 2011).

Relativamente aos resultados dos exames complementares, a trombocitose é relativamente comum, podendo também ser observada policitémia. O componente M é geralmente pequeno quando detectado por electroforese (cerca de 1,1 g/dL) e raramente ultrapassa os 3 g/dL (Chee *et al.*, 2010). IgA- λ e IgG- λ são as proteínas mais frequentemente encontradas (Liang *et al.*, 2009). A infiltração da MO por células plasmáticas é geralmente

inferior a 5%, e as lesões osteoescleróticas ocorrem em aproximadamente 95% dos doentes (Chee *et al.*, 2010).



Figura 17 – Manifestações cutâneas de hipertricose (adaptado de Özden *et al.*, 2008).



Figura 18 – Imagem radiológica de osteosclerose. A radiografia cervical oblíqua revela um aumento da densidade do corpo vertebral de C6 (adaptado de Özden *et al.*, 2008).

Embora os critérios de diagnóstico ainda não se encontrem totalmente definidos, a maioria dos autores considera a doença plasmoproliferativa monoclonal e a polineuropatia como critérios *major*. Os critérios *minor* incluem a presença de lesões ósseas escleróticas, doença de Castleman, organomegalias, edemas periféricos, ascite e outros derrames, alterações cutâneas e papiledema (Tabela 6). Para ser feito o diagnóstico é necessária a presença de dois critérios *major* e de pelo menos um critério *minor*. Devido à elevada prevalência da Diabetes Mellitus e das alterações da tireóide, estes dois parâmetros não constituem critérios *minor* por si só (Dispenzieri, 2005). Outras características importantes para a suspeição do diagnóstico incluem valores aumentados de VEGF, trombocitose, policitemia, fadiga e *clubbing* (Liang *et al.*, 2009).

Tabela 6 - Critérios de diagnóstico da Síndrome de POEMS

Critérios Major	<ul style="list-style-type: none"> - Polineuropatia - Doença plasmoproliferativa monoclonal
Critérios Minor	<ul style="list-style-type: none"> - Lesões ósseas escleróticas - Doença de Castleman - Organomegalias (esplenomegália, hepatomegália ou adenopatias) - Edema (edemas periféricos, derrame pleural ou ascite) - Endocrinopatia (alterações da supra-renal, tireóide, paratireóide, hipófise, gônadas e pâncreas) - Alterações cutâneas (hiperpigmentação, hipertricose, <i>flushing</i>, hemangiomas, unhas brancas) - Papiledema
Associações Conhecidas	<ul style="list-style-type: none"> - Clubbing - Perda de peso - Trombocitose - Policitemia - Hiperhidrose

Associações Prováveis

- Hipertensão Pulmonar
- Doença pulmonar restritiva
- Diáteses trombóticas
- Artralgias
- Cardiomiopatia (disfunção sistólica)
- Febre
- Diminuição dos valores de Vitamina B12
- Diarreia

(adaptado de Dispenzieri, 2005).

Como a neuropatia periférica acaba por dominar o quadro clínico, por vezes estes doentes são falsamente diagnosticados com Polineuropatia Desmielinizante Inflamatória Crónica ou, menos frequentemente, com Guillain-Barré. A forma mais fácil de distinguir o Síndrome de POEMS destas patologias é através da medição do VEGF plasmático e da pesquisa de existência de outros sintomas característicos da doença.

Por outro lado, embora a maioria dos doentes apresente um Mieloma Osteoesclerótico, a infiltração da MO por células plasmáticas é sempre inferior ou igual a 5%, e o componente monoclonal é quase sempre constituído por cadeias leves λ , como já referido. A anemia, a hipercalcémia e a IR são achados raros. Tudo isto, juntamente com o facto da taxa de sobrevivência ser bastante superior, permite distinguir esta Síndrome do MM (Chee *et al.*, 2010).

A Síndrome de POEMS não apresenta ainda uma terapêutica padrão. Cerca de 40% dos doentes responde a baixas doses de melfalano com corticosteróides, ou ciclofosfamida com corticosteróides. A radioterapia e a quimioterapia de alta dose com melfalano seguida de TCE autólogo podem também ser usadas, devendo esta última constituir a terapêutica de primeira linha nos doentes jovens. Mais recentemente começou a ser utilizado o bevacizumab, um anti-corpo anti-VEGF. Sem a cura da discrasia das células plasmáticas, as recidivas são comuns (Özden *et al.*, 2008; Chee *et al.*, 2010).

Esta é uma doença crónica, cuja sobrevivência média varia de 33 meses a cerca de 14 anos. A sintomatologia respiratória encontra-se associada a pior prognóstico e, dois anos após o diagnóstico, cerca de 25% dos doentes acaba por desenvolver este tipo de sintomas, nomeadamente hipertensão pulmonar e doença pulmonar restritiva. *Clubbing* ungueal e sobrecarga de volume extra-vascular com derrames, edemas e ascite traduzem também uma diminuição da sobrevivência (Liang *et al.*, 2009; Chee *et al.*, 2010).

5.4. Doença das Cadeias Pesadas

A Doença das Cadeias Pesadas é uma doença proliferativa rara das células B, que se caracteriza pela presença sérica de cadeias pesadas incompletas e monoclonais séricas, sem ocorrer a produção das cadeias leves associadas.

Foram identificadas deleções na região variável das cadeias pesadas das Ig, em todos os casos estudados até à data, excepto num. Estas alterações genéticas poderão ser responsáveis pela produção da cadeia pesada anormal (Corcos *et al.*, 2011).

Quanto à clínica, esta depende do isótipo em causa. Até ao momento foram descritas Doença das Cadeias Pesadas α , γ e μ . A Doença das Cadeias Pesadas α ou Doença de Seligmann é a mais frequente, com mais de 400 casos diagnosticados. Atinge maioritariamente indivíduos jovens do Médio Oriente e da região Mediterrânea, encontrando-se associada a uma neoplasia conhecida como “linfoma do Mediterrâneo”. Esta patologia caracteriza-se por uma infiltração da lâmina própria do intestino delgado, condicionando má absorção, diarreia crónica e perda de peso, bem como adenopatias mesentéricas e para-aórticas. Não se encontram cadeias leves, nem no soro, nem na urina. A evolução clínica é muito variável e o tratamento inclui quimioterapia, ou quimioterapia associada a antibioterapia. A Doença das Cadeias Pesadas α associa-se também à doença imunoproliferativa do intestino delgado, que constitui uma variante do linfoma da zona marginal extranodal. Esta associa-se à infecção por *Campylobacter jejuni*, pelo que 30% a 70% dos doentes apresentam remissões completas após antibioterapia.

A Doença das Cadeias Pesadas γ ou Doença de Franklin é a segunda mais frequente e manifesta-se como um linfoma linfoplasmocitário agressivo. Atinge doentes de várias faixas etárias e localizações geográficas, caracterizando-se por adenopatias, febre, anemia, mal-estar

geral, hepatoesplenomegália e fraqueza. O edema palatino, que resulta do envolvimento dos gânglios linfáticos do anel de Waldeyer, constitui a manifestação mais característica. O componente M encontra-se presente no sangue ou urina e o diagnóstico é feito pela presença deste, que reage com anticorpos anti-IgG, mas não com anticorpos anti-cadeia leve. A maioria dos doentes apresenta uma deterioração progressiva, acabando por morrer de infecção. Alguns sobrevivem até 5 anos com quimioterapia.

A Doença das Cadeias Pesadas μ é a mais rara, podendo surgir associada à LLC. No entanto, estes doentes apresentam vacúolos nos linfócitos malignos e excretam cadeias leves κ na urina, o que permite distinguir as duas patologias. As células neoplásicas aparentam ter um defeito na síntese das cadeias leves e pesadas, já que surgem ambos os tipos de cadeias no seu citoplasma (Corcos *et al.*, 2011; Munshi *et al.*, 2011).

6. Conclusão

As Gamopatias Monoclonais incluem doenças com origem em células B ou em células plasmáticas, e constituem um grupo de patologias de difícil diagnóstico, visto afectarem vários tecidos diferentes e cursarem com sintomatologia inespecífica.

O diagnóstico diferencial das Gamopatias Monoclonais inclui várias entidades, entre as quais se destacam o MM assintomático e sintomático, a MGUS, a MW e, ainda, a Amiloidose do tipo AL, o PS (PSO e PSE), a Síndrome de POEMS e a Doença das Cadeias Pesadas.

Devido à variedade de mecanismos biológicos e manifestações clínicas atribuídas a cada uma destas doenças, a identificação da proteína monoclonal constitui, em muitos dos casos, o primeiro passo para o diagnóstico. No entanto, o diagnóstico diferencial/definitivo entre estas patologias é baseado na clínica com recurso a diversos exames complementares de diagnóstico. Os critérios de diagnóstico das diversas Gamopatias Monoclonais encontram-se descritos na Tabela 7.

No entanto, ainda pouco se conhece acerca dos mecanismos biológicos que estão por detrás, não só das patologias em si, mas também dos seus possíveis precursores. São necessários novos estudos que acompanhem a história natural destas doenças, nomeadamente no que diz respeito à predisposição hereditária, que é particularmente importante para tentarmos perceber a patogénese de doenças raras como as Gamopatias Monoclonais. Actualmente, este tipo de estudos já permitiu concluir que tanto o MM como a MW seriam, na maioria dos casos, precedidos por MGUS, e que o factor hereditariedade desempenha um papel importante nesta evolução.

Tabela 7 - Critérios de diagnóstico das várias Gamopatias Monoclonais

Gamapatia Monoclonal	Critérios de diagnóstico
Mieloma Múltiplo (sintomático)	<ul style="list-style-type: none"> - Plasmocitose medular $\geq 10\%$ ou evidência de um plasmocitoma; - Presença de uma proteína monoclonal sérica e/ou urinária (excepto nos doentes com MM não-secretor); - Presença de lesões orgânicas (anemia, hipercalecemia, IR, lesões ósseas) devido a doença plasmoproliferativa.
Mieloma Múltiplo (assintomático ou indolente)	<ul style="list-style-type: none"> - Plasmocitose medular $\geq 10\%$ e/ou proteína monoclonal sérica com concentração ≥ 3 g/dL; - Ausência de lesão orgânica devido a doença plasmoproliferativa.
Gamapatia Monoclonal de Significado Indeterminado	<ul style="list-style-type: none"> - Plasmocitose medular $< 10\%$; - Proteína monoclonal sérica < 3 g/dl; - Ausência de lesão orgânica devido a doença plasmoproliferativa.
Macroglobulinemia de Waldenström	<ul style="list-style-type: none"> - Gamapatia Monoclonal IgM (independentemente do valor do componente M); - Infiltração linfoplasmocitária da MO $\geq 10\%$; - Evidência de anemia, sintomas constitucionais, hiperviscosidade, adenopatias ou hepatoesplenomegália atribuível à doença linfoproliferativa.
Amiloidose do tipo AL	<ul style="list-style-type: none"> - Presença de um Síndrome sistémico devido à deposição de amilóide (renal, cardíaco, nervoso periférico, hepático ou GI); - Demonstração tecidual da substância amilóide através da coloração positiva com vermelho de Congo; - Presença de proteína amiloidogénica composta por cadeias leves monoclonais; - Presença de uma discrasia plasmocitária monoclonal.
Plasmocitoma Solitário	<ul style="list-style-type: none"> - Lesão solitária óssea, cuja biopsia revela células plasmáticas monoclonais; - MO normal, sem evidência de células plasmáticas monoclonais; - Ausência de outras lesões ósseas na radiografia ou RM do

Ósseo	<p>esqueleto;</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ausência de lesão orgânica devido a doença plasmoproliferativa.
Plasmocitoma Solitário Extra-medular	<ul style="list-style-type: none"> - Lesão solitária dos tecidos moles, cuja biopsia revela células plasmáticas monoclonais; - Plasmocitose medular < 5%, sem discrasia; - Ausência de lesões ósseas na radiografia ou RM do esqueleto; - Ausência de lesão orgânica devido a doença plasmoproliferativa.
Síndrome de POEMS	<ul style="list-style-type: none"> - Dois critérios major obrigatórios (doença plasmoproliferativa monoclonal e polineuropatia); - Pelo menos um critério minor (lesões ósseas escleróticas, doença de Castleman, organomegalias, endocrinopatia, edemas periféricos, ascite e outros derrames, alterações cutâneas e papiledema).
Doença das Cadeias Pesadas	<ul style="list-style-type: none"> - Presença de cadeias pesadas incompletas e monoclonais séricas, sem ocorrer a produção das cadeias livres associadas

Bibliografia

1. Anderson KC, Carrasco RD (2011) Pathogenesis of Myeloma. *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.* 6:249-274.
2. Ansell SM, Kyle RA, Reeder CB, Fonseca R, Mikhael JR, Morice WG, Bergsagel PL, Buadi FK, Colgan JP, Dingli D, Dispenzieri A, Greipp P, Habermann TM, Hayman SR, Inwards DJ, Johnston PB, Kumar SK, Lacy MQ, Lust JÁ, Markovic SN, Micallef INM, Nowakowski GS, Porrata LF, Roy V, Russel SJ, Short KED, Stewart AK, Thompson CA, Witzig TE, Zeldenrust SR, Dalton RJ, Rajkumar SV, Gertz MA (2010) Diagnosis and Management of Waldenström's Macroglobulinemia: Mayo Stratification of Macroglobulinemia and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Guidelines. *Mayo Clin Proc.* 85(9):824-833.
3. Avet-Loiseau H (2010) Ultra High-Risk Myeloma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010(1):489-493.
4. Bergsagel PL, Kuehl WM, Zhan F, Saywer J, Barlogie B, Jr Shaughnessy J (2005) Cyclin D dysregulation: an early and unifying pathogenic event in multiple myeloma. *Blood* 106:296-303.
5. Bladé J, Cibeira MT, Larrea CF, Rosiñol L (2010) Multiple myeloma. *Annals of Oncology* 21(7):313-319.
6. Bommert K, Bargou RC, Stühmer MC (2006) Signalling and survival pathways in multiple myeloma. *Eur J Cancer* 42(11):1574-1580.
7. Calvo KR, Landren O, Roccaro AM, Ghobrial IM (2011) Role of microRNAs From Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance to Multiple Myeloma. *Semin Hematol* 48:39-45.
8. Chee CE, Dispenzieri A, Gertz MA (2010) Amyloidosis and POEMS Syndrome. *Expert Opin Pharmacother* 11(9):1501-1514.
9. Chi J, Ballabio E, Chen X, Kušec R, Taylor S, Hay D, Tramonti D, Saunders NJ, Littlewood T, Pezzella F, Boulwood J, Wainscoat JS, Hatton CSR, Lawrie CH (2011) MicroRNA expression in multiple myeloma is associated with genetic subtype, isotype and survival. *Biology Direct* 6:23.
10. Cohen AD, Comenzo RL (2010) Systemic Light-Chain Amyloidosis: Advances in Diagnosis, Prognosis, and Therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010:287-294.
11. Comenzo RL (2009) How I treat amyloidosis. *Blood* 114:3147-3157.
12. Cook L, Macdonald DHC (2007) Management of paraproteinaemia. *Postgrad Med J* 83:217-233.

13. Corcos D, Osborn MJ, Matheson LS (2011) B-cell receptors and heavy chain diseases: guilty by association? *Blood* 117(26):6991-6998.
14. Decaux O, Laurat E, Perlat A, Cazalets C, Jego P, Grosbois B (2009) Systemic manifestations of monoclonal gammopathy. *European Journal of Internal Medicine* 20:457-461.
15. Dimopoulos MA, Terpos E (2010) Multiple myeloma. *Annals of Oncology* 21(7):143-150.
16. Dispenzieri A (2005) POEMS Syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005:360-367.
17. Goel G, Rai S, Naik R, Gupta A, Baliga P, Sinha R (2010) Cytodiagnosis of Extramedullary Plasmacytoma. *Acta Cytol* 54:255-258.
18. Harousseau JL, Dreyling M (2010) Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 21(5):155-157.
19. Hideshima T, Bergsagel PL, Kuehl WM, Anderson KC (2004) Advances in biology of multiple myeloma: clinical applications. *Blood* 104:607-618.
20. Hose D, Rème T, Hielscher T, Moreaux J, Messner T, Seckinger A, Benner A, Shaughnessy Jr JD, Barlogie B, Zhou Y, Hillengass J, Bertsch U, Neben K, Möhler T, Rossi JF, Jauch A, Klein B, Goldschmidt H (2011) Proliferation is a central independent prognostic factor and target for personalized and risk-adapted treatment in multiple myeloma. *Haematologica* 96(1):87-95.
21. Huff CA, Matsui W (2008) Multiple Myeloma Cancer Stem Cells. *J Clin Oncol* 26:2895-2900.
22. Hunter ZR, Manning RJ, Hanzis C, Ciccarelli BT, Loakimidis L, Patterson CJ, Lewicki MC, Tseng H, Gong P, Liu X, Zhou Y, Yang G, Sun J, Xu L, Sheehy P, Morra M, Treon SP (2010) IgA and IgG hypogammaglobulinemia in Waldenström's macroglobulinemia. *Haematologica* 95(3):470-475.
23. Issa GC, Ghobrial IM, Roccaro AM (2011) Novel Agents in Waldenström macroglobulinemia. *Clin Invesig (Lond)* 1(6):815-824.
24. Jawad UM, Scully SP (2009) Skeletal Plasmacytoma: Progression of disease and impact of local treatment; an analysis of SEER database. *Journal of Hematology & Oncology* 2:41.
25. Kastritis E, Kyrtsionis M, Hadjiharissi E, Symeonidis A, Michalis E, Repoussis P, Tsatalas C, Michael M, Sioni A, Kartasis Z, Stefanoudaki E, Voulgarelis M, Delimpasi S, Gavriatopoulou M, Koulieris E, Gika D, Zomas A, Roussou P, Anagnostopoulos N, Economopoulos T, Terpos E, Zervas K, Dimopoulos MA (2010) Validation of the International Prognostic Scoring System (IPSS) for Waldenström's

- macroglobulinemia (WM) and the importance of serum lactate dehydrogenase (LDH). *Leukemia Research* 34:1340-1343.
26. Katzel JA, Hari P, Vesole DH (2007) Multiple Myeloma: charging towards a bright future. *CA Cancer J Clin* 57:301-318.
 27. Katzman JA (2009) Screening Panels for Monoclonal Gammopathies: Time to Change. *Clin Biochem Rev* 30:105-111.
 28. Klein B, Tarte K, Jourdan M, Mathouk K, Moreaux J, Jourdan E, Legouffe E, Vos JD, Rossic JF (2003) Survival and Proliferation Factors of Normal and Malignant Plasma Cells. *International Journal of Hematology* 78(2):106-113.
 29. Korde N, Kristinsson SY, Landren O (2011) Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering multiple myeloma (SMM): novel biological insights and development of early treatment strategies. *Blood* 117(21):5573-5581.
 30. Kristinsson SY, Björkholm M, Schulman S, Landgren O (2011) Hypercoagulability in Multiple Myeloma and Its Precursor State, Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *Seminars in Hematology* 48(1):46-54.
 31. Kumar SK, Gertz MA, Lacy MQ, Dingli D, Hayman SR, Buadi FK, Short-Detweiller K, Zeldenrust SR, Leung N, Greipp PR, Lust JA, Russel SJ, Kyle RA, Rajkumar SV, Dispenzieri A (2011) Recent Improvements in Survival in Primary Systemic Amyloidosis and the Importance of an Early Mortality Risk Score. *Mayo Clin Proc* 86(1):12-18.
 32. Kumar P, Sharma SC, Saika UN, Kumar N, Vyas S , Angurana SL (2011) Solitary Plasmacytoma of the Proximal Tibia in an Adolescent. *Pediatr Blood Cancer* 56:158-160.
 33. Küppers R (2005) Mechanisms of B-Cell Lymphoma Pathogenesis. *Nature Reviews* 5:251-262.
 34. Kyle RA, Rajkumar SV (2006) Monoclonal gammopathy of undetermined significance. *British Journal of Haematology* 134:572-589.
 35. Kyle RA, Benson J, Larson D, Therneau T, Dispenzieri A, Melton III LJ, Rajkumar SV (2009) IgM Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance and Smoldering Waldenström's Macroglobulinemia. *Clinical Lymphoma & Myeloma* 9(1):17-18.
 36. Kyle RA, Durie BGM, Rajkumar SV, Landgren O, Blade J, Merlini G, Kröger N, Einsele H, Vesole DH, Dimopoulos M, Miguel JS, Avet-Loiseau H, Hajek R, Chen WM, Anderson KC, Ludwig H, Sonneveld P, Pavlovsky S, Palumbo A, Richardson PG, Barlogie B, Greipp P, Vescio R, Turesson I, Westin J, Boccadoro M (2010) Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering

- (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia* 24:1121-1127.
37. Jordan III WE, Emmons R, Vogl D, Morris GJ (2011) Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance Versus Smoldering Myeloma: Is Active Surveillance Enough? *Seminars in Oncology* 38(3):327-334.
 38. Landgren O (2010) Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance and Smoldering Myeloma: New Insights into Pathophysiology and Epidemiology. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010(1):295-302.
 39. Landgren O, Waxman AJ (2010) Multiple Myeloma Precursor Disease. *JAMA* 304(21):2397-2404.
 40. Landgren O, Kyle RA, Rajkumar SV (2011) From Myeloma Precursor Disease to Multiple Myeloma: New Diagnostic Concepts and Opportunities for Early Intervention. *Clin Cancer Res*; 17(6):1243-1252.
 41. Lewis JB, Neilson EG (2011) Glomerular Diseases. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th Edition (Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, ed), pp 2334-2354. McGraw-Hill.
 42. Liang C, Gonzalez M, Patel R, Meehan S, Kamino H, Franks-Jr AG (2009) POEMS syndrome (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy, and skin changes). *Dermatology Online Journal* 15(8):9.
 43. Madan S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Buadi F, Hayman SR, Zeldenrust SR, Rajkumar SV, Gertz MA, Kumar SK (2010) Clinical Features and Treatment Response of Light Chain (AL) Amyloidosis Diagnosed in Patients With Previous Diagnosis of Multiple Myeloma. *Mayo Clin Proc* 85(3):232-238.
 44. McMaster ML, Caporaso N (2007) Waldenström macroglobulinaemia and IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance: emerging understanding of a potential precursor condition. *British Journal of Haematology* 139:663-671.
 45. McMaster ML, Kristinsson SY, Turesson I, Bjorkholm M, Landgren O (2009) Novel aspects pertaining to the relationship of Waldenström macroglobulinemia, IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS), polyclonal gammopathy and hypoglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma* 9(1):19-22.
 46. McMaster ML, Landgren O (2010) Prevalence, Clinical Aspects, and Natural History of IgM MGUS. *Cytometry Part B* 78B (Suppl. 1):91-97.
 47. Merchionne F, Procaccio P, Dammacco F (2011) Waldenström's Macroglobulinemia, An Overview of its clinical, biochemical, immunological and therapeutic features and our series of 121 patients collected in a single center. *Crit Rev Oncol/Hematol* 80(1):87-99.

48. Minter AR, Simpson H, Weiss BW, Landgren O (2011) Bone Disease From Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance to Multiple Myeloma: Pathogenesis, Interventions, and Future Opportunities. *Seminars in Hematology* 48(1):55-65.
49. Munshi NC, Longo DL, Anderson KC (2011) Plasma Cell Disorders. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th Edition (Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, ed), pp 936-944. McGraw-Hill.
50. Nau KC, Lewis WD (2008) Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician* 78(7):853-859.
51. Neparidze N, Dhodapkar MV (2009) Waldenström's Macroglobulinemia: Recent Advances in Biology and Therapy. *Clinical Advances in Hematology & Oncology* 7(10):677-690.
52. Ögmundsdóttir HM, Einarsdóttir HK, Steingrimsdóttir H, Haraldsdóttir V (2009) Familial Predisposition to Monoclonal Gammopathy of Unknown Significance, Waldenström's Macroglobulinemia, and Multiple Myeloma. *Clinical Lymphoma & Myeloma* 9(1):27-29.
53. Oliveira RJ, Reis F, Taneja AK, Queiroz LS, Zanardi VA (2011) Plasmacytoma of head and neck as initial presentation of multiple myeloma. *Arq Neuropsiquiatr* 69(1):139-140.
54. Özden A, Süleyman Z, Seven G, Arat M, Akin A, Sener Ö, Kuzu I, Keven K, Ensari A, Erden A, Tan E (2008) POEMS syndrome: A case report. *Turk J Gastroenterol* 19(4):276-280.
55. Palladini G, Merlini G (2009) Current treatment of AL amyloidosis. *Haematologica* 94(8):1044-1048.
56. Pangalis GA, Kyrtsionis M, Kontopidou FN, Siakantaris MP, Dimopoulou MN, Vassilakopoulos TP, Tzenou T, Kokoris S, Dimitriadou E, Kalpadakis C, Tsalimalma K, Tsaftaris P, Panayiotidis P, Angelopoulou MK (2005) Differential Diagnosis of Waldenström's Macroglobulinemia and Other B-Cell Disorders. *Clinical Lymphoma* 5(4):235-240.
57. Prasad R, Verma SK, Sodhi R (2011) Multiple myeloma with lung plasmacytoma. *Lung India* 28(2):136-138.
58. Rajkumar SV, Kyle RA, Buadi FK (2010) Advances in the Diagnosis, Classification, Risk Stratification, and Management of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance: Implications for Recategorizing Disease Entities in the Presence of Evolving Scientific Evidence. *Mayo Clin Proc.* 85(10):945-948.
59. Rajkumar SV (2011) Multiple myeloma: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am. J. Hematol.* 86:57-65.

60. Rodríguez-Caballero B, Sanchez-Santolino S, García-Montesinos-Perea B, Garcia-Reija MF, Gómez-Román J, Saiz-Bustillo R (2011) Mandibular solitary plasmacytoma of the jaw: A case report. *Oral Medicine and Pathology* 16(5):647-650.
61. Sacco A, Issa GC, Zhang Y, Liu Y, Maiso P, Ghobrial IM, Roccaro AM (2010) Epigenetic modifications as key regulators of Waldenström's macroglobulinemia biology. *Journal of Hematology & Oncology* 3:38.
62. Selding DC, Skinner M (2011) Amyloidosis. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th Edition* (Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, ed), pp 945-950. McGraw-Hill.
63. Shuster SR, Rajikumar SV, Dispenzieri A, Morice W, Aspitia AM, Ansell S, Kyle R, Mikhael J (2010) IgM multiple myeloma: Disease definition, prognosis, and differentiation from Waldenström's macroglobulinemia. *Am. J. Hematol.* 85:853-855.
64. Silva D, Sargento L, Varela MG, Brito D, Lopes MG (2010) Por detrás da síndrome da insuficiência cardíaca: o diagnóstico de amiloidose AL. A propósito de dois casos clínicos [124]. *Rev Port Cardiol* 29(11):1751-1760.
65. Silva RL, Monteiro A, Veiga J (2011) Non-secretory Multiple Myeloma Relapsing as Extramedullary Liver Plasmacytomas. *J Gastrointestin Liver Dis* 20(1):81-83.
66. Steingrimsdottir H, Haraldsdottir V, Olafsson Í, Gudnason V, Ogmundsdottir HM (2007) Monoclonal gammopathy: natural history studied with a retrospective approach. *Haematologica* 92:1131-1134.
67. Stone MJ (2009) Waldenström's macroglobulinemia: Hyperviscosity Syndrome and Cryoglobulinemia. *Clinical Lymphoma & Myeloma* 9(1): 97-99.
68. Stone MJ, Pascual V (2010) Pathophysiology of Waldenström's macroglobulinemia. *Haematologica* 95(3): 359-364.
69. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW (2008) WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.
70. Taheri ZM, Mohammadi F, Karbasi M, Seyfollahi L, Kahkoei S, Ghadiany M, Fayazi N, Mansouri D (2010) Primary Pulmonary Plasmacytoma with Diffuse Alveolar Consolidation: A Case Report. *Pathology Research International*.
71. Terpos E, Dimopoulos MA (2005) Myeloma bone disease: pathophysiology and management. *Annals of Oncology* 16: 1223–1231.
72. Vacca A, Scavelli C, Roccaro AM, Pietro GD, Dammacco F (2004) Genetic and epigenetic mechanisms of multiple myeloma. *Drug Discovery Today: Disease Mechanisms* 1(3):357-364.
73. Vijay A, Gertz MA (2007) Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 109:5096-5103.

74. Wach M, Cioch M, Hus M, Jawniak D, Legiec W, Malek M, Manko J, Walter-Croneck A, Wasik-Szczepanek E, Dmoszynska A (2011) Treatment of multiple myeloma patients with autologous stem cell transplantation- a fresh analysis. *Folia Histochemica et Cytobiologica* 49(2):248-254.
75. Wadhera RK, Rajkumar SV (2010) Prevalence of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance: A Systematic Review. *Mayo Clin Proc.* 85(10):933-942.
76. Waxman AJ, Mink PJ, Devesa SS, Anderson WF, Weiss BM, Kristinsson SY, McGlynn KA, Landgren O (2010) Racial disparities in incidence and outcome in multiple myeloma: a population-based study. *Blood* 116:5501-5506.
77. Weiss BM, Minter A, Abadie J, Howard R, Ascencao J, Schechter GP, Kuehl M, Landgren O (2011) Patterns of monoclonal immunoglobulins and serum free light chains are significantly different in black compared to white monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) patients. *Am. J. Hematol.* 86:475-478.
78. Zingone A, Kuehl WM (2011) Pathogenesis of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance and Progression to Multiple Myeloma. *Seminars in Hematology* 48(1):4-12.