

Síndrome de hiperviscosidade em paciente com mieloma múltiplo

Hyperviscosity syndrome in multiple myeloma patients

Francisco Lennon Marques da Silva¹, Baibilbiwari Horsfall¹, Alana Gomes de Souza², Sandy Rabelo Lima³, Patrícia Cristine Bezerra Tavares Mauriz¹, Viviane Chaves Pereira¹

RESUMO

O mieloma múltiplo é uma neoplasia progressiva e incurável de células B, caracterizado pela proliferação desregulada e clonal de plasmócitos na medula óssea. A síndrome de hiperviscosidade é uma das complicações relacionadas às gamopatias monoclonais, sendo considerada emergência oncológica. O objetivo deste estudo foi descrever o quadro clínico de um paciente diagnosticado com mieloma múltiplo que apresentou síndrome de hiperviscosidade, avaliando a prevalência de sinais e sintomas, bem como características fisiopatológicas dessa entidade clínica. Foi revisado o prontuário de um paciente internado na enfermaria da Clínica Médica do Hospital Regional do Cariri (CE) no período de junho a julho de 2018. Além disso, foi realizada revisão de literatura em base de dados (PubMed®) direcionada ao tema proposto. O diagnóstico de mieloma múltiplo foi comprovado por mielograma, sendo prontamente iniciada a corticoterapia e avaliada a resposta clínica após essa terapêutica. Apesar de incomum e menos frequentemente relacionada ao mieloma múltiplo, a síndrome de hiperviscosidade está relacionada a uma grande taxa de mortalidade quando apresenta diagnóstico tardio. A terapia de primeira linha indicada para a síndrome de hiperviscosidade foi a plasmaferese, no entanto, as condições clínicas (instabilidade hemodinâmica) impossibilitaram sua realização. O desfecho deste caso foi o óbito do paciente. Concluiu-se que o diagnóstico precoce e a intervenção terapêutica estão diretamente relacionados à ocorrência de menor incidência de complicações relacionadas ao mieloma múltiplo e à síndrome de hiperviscosidade.

Descritores: Viscosidade sanguínea; Paraproteinemias; Mieloma múltiplo; Diagnóstico precoce; Relatos de casos

ABSTRACT

Multiple myeloma is a progressive and incurable B-cell neoplasm characterized by unregulated and clonal proliferation of plasmocytes in the bone marrow. Hyperviscosity syndrome is one of the complications related to monoclonal gammopathies and is considered an oncological emergency. The aim of this study was to describe the clinical condition of a patient diagnosed with multiple myeloma who presented hyperviscosity syndrome, evaluating the prevalence of symptoms and signs, as well as the pathophysiological characteristics of this clinical entity. The medical records of a patient admitted to the Internal Medicine ward of the *Hospital Regional do Cariri* (CE) from June to July of 2018 were reviewed. In addition, we conducted a literature review in a database (PubMed®) directed to the theme proposed. The diagnosis of multiple myeloma was confirmed by myelogram, and corticosteroid therapy was promptly initiated and the clinical response was evaluated after this therapy. Although uncommon and less frequently related to multiple myeloma, hyperviscosity syndrome is related to a high mortality rate when diagnosed late. The first line therapy indicated to hyperviscosity syndrome was plasmapheresis; however, the clinical conditions (hemodynamic instability) precluded its performance. The outcome of this case was the patient's death. Thus, it was concluded that early diagnosis and therapeutic intervention are directly related to the occurrence of lower incidence of complications related to multiple myeloma and hyperviscosity syndrome.

Keywords: Blood viscosity; Paraproteinemias; Multiple myeloma; Early diagnosis; Case reports

¹ Universidade Federal do Cariri, Juazeiro do Norte, CE, Brasil.

² Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil.

³ Universidade Estadual do Rio Grande do Norte, Mossoró, RN, Brasil.

Data de submissão: 22/9/2020. **Data de aceite:** 21/10/2020.

Autor correspondente: Francisco Lennon Marques da Silva. Rua Trairi, 765, apto. 202 – Petrópolis – Natal, RN, Brasil – Tel.: 55 (84) 99620-9082 – E-mail: lennonmarques08@hotmail.com

Fonte de auxílio à pesquisa: nenhuma. **Conflitos de interesse:** nenhum.

Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa: este estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Cariri, com o número do parecer 3.125.933 e CAAE 03937318.4.0000.5698.

Contribuição dos autores:

Concepção e delineamento do projeto: FLMS.

Coleta, análise e interpretação de dados FLMS.

Redação e revisão crítica do manuscrito FLMS, BH, AGS, SRL, PCBTM e VCP.

Aprovação da versão final do manuscrito a ser publicada: FLMS, BH, AGS, SRL, PCBTM e VCP.

INTRODUÇÃO

O mieloma múltiplo (MM) é caracterizado pela proliferação neoplásica de plasmócitos, produzindo uma imunoglobulina monoclonal. As células plasmáticas proliferam na medula óssea, resultando em extensa destruição esquelética, com lesões osteolíticas, osteopenia e/ou fraturas patológicas. A maioria dos pacientes com MM apresenta sinais ou sintomas relacionados à infiltração de células plasmáticas no osso ou em outros órgãos ou ao dano renal causado pelo excesso de cadeias leves. Uma das características do MM é o comprometimento do esqueleto em diversos lugares, podendo se propagar também para os linfonodos e para localizações extralinfonodais, como a pele. A MIP1 α e o ativador do receptor do ligante NF- κ B (RANKL) são citocinas produzidas por plasmócitos neoplásicos, capazes de ativar os osteoclastos, induzindo, então, a destruição óssea. A interleucina 6 (IL-6), produzida pelas células tumorais e estromais normais na medula, influencia na proliferação e na sobrevivência das células de mieloma. O MM apresenta incidência elevada em negros e adultos de meia-idade. Sua prevalência é maior a partir da quinta década de vida, principalmente entre 50 e 60 anos. A sobrevivência dos pacientes pode variar de alguns meses até mais de uma década. Na prática clínica, quando no mínimo dois dos três critérios a seguir estão presentes, pode ser realizado o diagnóstico de MM: lesões ósseas; presença sérica ou urinária de imunoglobulina monoclonal (proteína M) e excesso de plasmócitos na medula (geralmente acima de 10%).

A síndrome de hiperviscosidade (SH) é uma emergência oncológica vista em diversas condições clínicas, ocorrendo principalmente nas hipergamaglobulinemias monoclonais. Pacientes com gamopatias policlonais geralmente apresentam doenças autoimunes subjacentes, como artrite reumatoide, síndrome de Sjögren e hepatopatia crônica ativa. É causada por hipergamaglobulinemia monoclonal, que pode ser observada no MM e na macroglobulinemia de Waldenström (MW), possuindo prevalência de 2% a 6% e 10% a 30%, respectivamente.¹

Para o diagnóstico de SH, é necessária a avaliação da viscosidade sérica, que é medida em centipoise (cP), a qual relaciona a viscosidade da substância em relação à água. A viscosidade plasmática é normalmente de 1,4 a 1,8cP, e um valor maior que 4cP é consistente com SHV. Cada proteína monoclonal possui um tamanho, capacidade de polimerização e forma, e isso estará diretamente relacionado à origem da SH. As proteínas monoclonais mais frequentemente responsáveis pela hiperviscosidade são imunoglobulina (Ig) G, IgA (relacionadas ao MM) e IgM (relacionada à macroglobulinemia de Waldenström). Devido à sua estrutura

pentamérica, a IgM é mais frequentemente envolvida do que IgG e IgA, que são monoméricas ou diméricas. Apesar de não haver um corte preciso, sinais clínicos de hiperviscosidade geralmente aparecem em valores acima de 4cP ou 5cP, que correspondem esquematicamente a nível de IgM \geq 30g/L, nível de IgG \geq 40g/L e nível de IgA de \geq 60g/L. As imunoglobulinas IgG e IgA, relacionadas ao MM, apresentam menor tamanho e são responsáveis pela origem da síndrome quando ocorre o acúmulo mais acentuado.²

O aumento na viscosidade causa redução do fluxo sanguíneo, provocando diminuição da circulação microvascular e, conseqüentemente, hipoperfusão tecidual. Além disso, o excesso de proteínas circulantes interfere na agregação plaquetária, predispondo à ocorrência de sangramentos mucosos. A intensidade dos sintomas clínicos está diretamente relacionada ao nível de viscosidade sérica, com sintomas progressivamente mais graves ocorrendo à medida que a viscosidade sérica do paciente aumenta.¹

Especialmente nos pacientes com MM, outros fatores são responsáveis por afetar a viscosidade do sangue. A anemia tende a reduzir a viscosidade, enquanto a hipoproteinemia aumenta a viscosidade, diminuindo a deformabilidade das hemácias e aumentando os níveis séricos de fibrinogênio e triglicérides. A proteinúria maciça, evidenciada em alguns pacientes com mieloma, pode aumentar a viscosidade sérica. A acidose, principalmente quando induzida por lactato e piruvato, é comum em pacientes com mieloma e disfunção renal, podendo colaborar com o aumento da viscosidade sanguínea. Assim, pacientes com níveis elevados de paraproteína apresentam diversos fatores que colaboram para o aumento da viscosidade do sangue total ou hiperviscosidade sintomática.¹

As características clínicas da SH combinam sintomas constitucionais (fadiga), com distúrbios hemorrágicos (epistaxe e gengivorragia), distúrbios oculares (declínio da acuidade visual; diplopia; anormalidades de fundo de olho, como veias da retina distendidas, tortuosas ou trombóticas; hemorragia retiniana e edema papilar) e distúrbios neurológicos (cefaleia; tonturas; ataxia; sonolência; convulsões; coma e acidente vascular cerebral). Em raras ocasiões, a hipervolemia pode levar à ocorrência de insuficiência cardíaca, bem como a casos de priapismo.^{1,3}

O diagnóstico da SH exige alto grau de suspeição clínica, sendo necessários achados clínicos e evidências laboratoriais de aumento dos níveis séricos de proteína e hiperviscosidade para confirmação. A alta viscosidade sérica está diretamente relacionada à gravidade dos sintomas clínicos. O exame fundoscópico é uma ferra-

menta valiosa para visualizar as alterações decorrentes da síndrome. Outros testes devem incluir hemograma completo, análises químicas completas do soro, perfil de coagulação e exame de urina. A relação de proteína-albumina elevada, juntamente da proteinúria significativa na urinálise de rotina, sugere gamopatia subjacente. A formação de Rouleaux em um esfregaço de sangue periférico é altamente sugestiva de estase sérica.⁴

O manejo da SH, após estabelecido o diagnóstico, pode prevenir complicações potencialmente fatais e compreende medidas de suporte e plasmaferese. O tratamento de suporte inclui ressuscitação com fluidos intravenosos, pois a depleção de volume pode resultar no aumento dos níveis de proteína sérica.⁵

A plasmaferese pode reduzir a viscosidade sérica em 20% a 30% por sessão e ser realizada diariamente até atingir os objetivos clínicos. O objetivo principal do tratamento é a resolução dos sintomas e a não normalização da viscosidade sérica.⁶ Se a plasmaferese não puder ser instituída prontamente, a flebotomia intravenosa, em conjunto com a hidratação, pode temporizar os sintomas. O tratamento adicional da SH deve se centrar no tratamento definitivo da doença subjacente. Nos pacientes com MM, ele envolve a administração de quimioterapia urgente.

Dessa forma, objetivo do presente estudo é relatar o caso clínico de um paciente diagnosticado com MM e SH.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 56 anos, casado, católico, agricultor e analfabeto. Natural e procedente de Barbalha (CE). Diagnosticado com hipertensão arterial sistêmica (HAS) há 1 ano. Admitido em 1º de junho de 2017 na enfermaria de clínica médica do Hospital Regional do Cariri (CE) com dor em região lombossacra, com irradiação para membro inferior esquerdo iniciada há aproximadamente 1 ano, em caráter mecânico, atribuído a trauma provocado por acidente automobilístico, porém apresentando piora progressiva com importante redução da mobilidade. Quatro dias antes da admissão hospitalar, o paciente passou a apresentar sonolência excessiva e síndrome astênica, havendo piora acentuada e progressiva, com surgimento de vômitos e melena. Associado ao quadro, apresentava síndrome consumptiva, com perda ponderal de 17kg no período de 4 meses que antecederam o primeiro atendimento médico. Dois dias antes da admissão hospitalar, evoluiu com piora dos sintomas iniciais, motivando a procura de atendimento médico. Pela possibilidade de evento cerebrovascular, como justificativa para o rebaixamento do nível de consciência, foi realizada tomografia computadorizada de crânio, que não revelou alterações significativas.

Na admissão, apresentava-se astênico, com acentuada palidez cutâneo-mucosa, consciente e desorientado. Além da manutenção da melena, o paciente apresentava-se em síndrome anêmica com baixos índices hematimétricos (Tabela 1), sendo prescritos concentrados de hemácias, além de ter sido iniciada propeidética para hemorragia digestiva. Por isso, em associação com a síndrome consumptiva, foi iniciado o rastreio para neoplasia, com tomografias de tórax e abdome, além de endoscopia digestiva alta. As tomografias de tórax e abdome com contraste evidenciaram heterogeneidade óssea difusa, sem a presença de lesões líticas evidentes, podendo corresponder à infiltração neoplásica.

Durante os primeiros 6 dias de internação hospitalar, o paciente evoluiu com piora de níveis hematimétricos, com necessidade constante de transfusão de hemácias, chegando a um total de 11 concentrados (transfusão maciça), além da reposição parenteral de ferro, na tentativa de poupar hemotransfusões.

Diante do não esclarecimento do quadro com tomografias contrastadas e endoscopia digestiva alta, foi levantada a possibilidade de MM, no entanto, pela ausência de hipercalcemia (Tabela 2) e lesões ósseas características, foi realizado inventário ósseo radiográfico, evidenciando lesões líticas em porção distal do rádio de membros superiores. Por isso, solicitou-se avaliação do hematologista, para realização de mielograma, tendo em vista a confirmação do MM. Em 18 de junho, foi realizado o mielograma, que mostrou infiltração de medula óssea por, pelo menos, 24% de plasmócitos atípicos. A eletroforese de proteínas evidenciou pico monoclonal em gamaglobulinas e a beta2-microglobulina elevada (8.757ng/mL).

Após realização do mielograma, o paciente manteve-se em curva de piora progressiva, iniciando injúria renal aguda dialítica, associada à instabilidade hemodinâmica e ao rebaixamento do nível de consciência, com necessidade de ventilação mecânica, droga vasoativa e admissão em unidade de terapia intensiva. Foram solicitadas, assim, as dosagens de proteínas totais e frações, sendo evidenciado aumento expressivo delas, quando levantada a possibilidade de SH. Confirmou-se o diagnóstico de SH (hipergamaglobulinemia associada a sangramento mucoso) por MM, com indicação da realização de plasmaferese, no entanto, o paciente não apresentava condições clínico-hemodinâmicas para sua realização. Foi, então, iniciada a corticoterapia com dexametasona (40mg/dia a cada 4 dias) como parte do tratamento da doença de base, iniciada em 20 de junho. Embora não utilizada a terapêutica de primeira linha, após o uso do corticoide, houve declínio na quantidade de proteínas (Tabela 3).

Tabela 1. Níveis de hemoglobina

	Dia do exame														
	1 de junho	2 de junho	3 de junho	4 de junho	5 de junho	15 de junho	16 de junho	17 de junho	18 de junho	19 de junho	21 de junho	22 de junho	23 de junho	24 de junho	25 de junho
Hb, g/dL	4,0	5,1	6,1	5,2	6,9	6,1	5,5	6,1	7,8	6,3	5,2	6,7	6,7	8,5	8,0

Hb: hemoglobina.

Tabela 2. Níveis de cálcio

	14 de junho	16 de junho	17 de junho	24 de junho	25 de junho
Cálcio iônico, mmol/L		1,19	1,17	1,33	1,19
Cálcio total corrigido mg/dL	9,6	9,6			

Tabela 3. Dosagem de proteínas antes e após a corticoterapia paciente

	15 de junho	21 de junho
Proteínas totais, g/dL	12,4	5,4
Albumina, g/dL	2,1	1,5
Globulina, g/dL	10,3	3,9

O paciente evoluiu com progressão da piora clínica, tendo apresentado obstrução intestinal secundária à isquemia intestinal, bem como perfuração de cólon transverso. Por isso, em 24 de junho, foi realizada enterectomia de aproximadamente 20cm da válvula íleo-cecal com realização de enteroanastomose primária término-terminal e rafia de perfuração de transverso.

Após realização de procedimento cirúrgico por isquemia intestinal, o paciente manteve piora clínica, com crescente dependência de droga vasoativa para manutenção de estabilidade hemodinâmica, impossibilitando a realização da plasmaferese e a continuidade da hemodiálise. Baseado no contexto do caso, na particularidade do paciente, em 4 de julho, após conversa familiar, optou-se por linha de cuidados paliativos exclusivos e suporte na terminalidade de vida.

Em 7 de julho de 2017, o paciente faleceu.

DISCUSSÃO

O MM corresponde a um espectro de doenças que vão desde a gamopatia monoclonal de significado indeterminado, passando pelo mieloma indolente até o MM clássico, que necessita de terapêutica e seguimento adequados.¹ O tratamento do MM está baseado de acordo com sua estratificação de risco, sendo o Sistema de Estadiamento de Durie-Salmon⁷ e o Sistema Internacional de Estadiamento⁸ (ISS, sigla do inglês *International Staging System*) os mais utilizados. O paciente estudado, pelo ISS, com beta2-microglobulina de 8,757mg/L enquadra-se no estágio III, o que conferiria a ele sobrevida

média de 43 meses – bem inferior aos demais grupos. Não foi possível o estadiamento pelo Sistema de Durie-Salmon, pela não realização da imunoeletroforese de proteínas para quantificação de imunoglobulinas.

No que diz respeito à terapia do MM, o paciente do estudo não apresentava condições clínicas para o transplante autólogo de *stem cells*. Por isso, a terapia de escolha recomendada seria a dexametasona em associação ao bortezomibe e à lenalidomida ou ciclofosfamida. Pela indisponibilidade no hospital assistencial e pela rapidez na evolução do quadro, a dexametasona foi a única droga a ser realizada e, mesmo assim, houve resposta com melhora laboratorial.

A SH é uma emergência oncológica que envolve distúrbio neurológico, alterações visuais e hemorragias. A hipergamaglobulinemia aumenta a viscosidade sérica, sendo a causa mais comum da síndrome de hiperviscosidade.³ O caso relatado neste estudo foi de um paciente diagnosticado com MM que evoluiu com SH secundária à hipergamaglobulinemia, que, inicialmente, não foi a primeira hipótese levantada. A ocorrência de sinais e sintomas inespecíficos, como o rebaixamento do nível de consciência, leva a um menor grau de suspeição, pois condições como a sepse e outros distúrbios metabólicos podem manifestar quadro clínico semelhante.

Por poder se manifestar com sintomas vaso-oclusivos, a SH apresenta elevado grau de morbidade e mortalidade dos pacientes acometidos.⁴ O paciente do caso apresentou isquemia intestinal com necessidade de ressecção de alças intestinais necrosadas, o que implica em redução da área de absorção. Além disso, essa síndrome está diretamente relacionada ao aumento do risco de sangramento, o que possibilita ainda mais a descompensação clínica desses pacientes. O paciente do caso apresentava síndrome anêmica associada à redução persistente dos níveis hematimétricos e refratária às hemotransfusões, o que está diretamente relacionada à piora clínica do paciente.

Por se tratar de uma emergência oncológica, a SH merece tratamento imediato, sendo a plasmáfereze a medida de escolha, fazendo a remoção das paraproteínas em excesso e realizando a troca terapêutica do plasma. Os sintomas de hiperviscosidade podem ser revertidos desde que não existam oclusões trombóticas dos vasos sanguíneos.⁴ No estudo, a plasmáfereze não pode ser realizada por ausência de condições clínicas (estabilidade hemodinâmica), o que pode ter colaborado para a evolução desfavorável do paciente.

A terapêutica utilizada no paciente do estudo foi a pulsoterapia com corticoide, que é parte da terapia do MM e atua também na SH pelo controle da patologia de base.⁶ No caso, houve uma resposta laboratorial após o corticoide, manifestada pela queda no valor das proteínas, havendo redução da hiperviscosidade. No entanto, a resposta, muitas vezes, não ocorre de forma rápida, como acontece com a realização da plasmáfereze. O paciente do presente estudo possuía como complicação uma apresentação atípica inicial de MM já com mau prognóstico (altos níveis de beta2-microglobulina), o que não propiciou um diagnóstico tão precoce, evoluindo para complicações inerentes, como a SH. Além disso, mesmo após o diagnóstico, o paciente apresentou piora clínica importante, com sobreposição de complicações (rebaixamento do nível de consciência, hemorragia digestiva, insuficiência respiratória e isquemia intestinal), o que impossibilitou a realização da terapêutica específica de primeira linha para a SH, que é a plasmáfereze. Com isso, associado aos diversos fatores metabólicos, infecciosos e neoplásicos, o paciente apresentou desfecho negativo, culminando no óbito.

Dessa forma, percebe-se a importância de um diagnóstico precoce, com instituição da terapêutica adequada, na modificação do curso da SH. Além disso, a quimioterapia específica para a doença deve ser iniciada simultaneamente à plasmáfereze, estando associada a uma maior probabilidade de recuperação da função renal em pacientes com mieloma e insuficiência renal. Assim, o diagnóstico e a terapêutica precoces apresentam relevante contribuição na redução da morbimortalidade dos pacientes portadores de discrasias plasmocitárias.

REFERÊNCIAS

1. Mehta J, Singhal S. Hyperviscosity syndrome in plasma cell dyscrasias. *Semin Thromb Hemost.* 2003;29(5):467-71. doi: 10.1055/s-2003-44554
2. Somer T. Rheology of paraproteinaemias and the plasma hyperviscosity syndrome. *Baillieres Clin Haematol.* 1987;1(3):695-723. doi: 10.1016/s0950-3536(87)80021-5
3. Kwaan HC, Bongu A. The hyperviscosity syndromes. *Semin Thromb Hemost.* 1999;25(2):199-208. doi: 10.1055/s-2007-994921. PMID: 10357087.
4. Rogers AP, Estes M. Hyperviscosity syndrome. National Library of Medicine, National Institutes of Health, 2021 [cited 2022 Jan 26]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK518963/?report=printable>
5. Stone MJ. Waldenström's macroglobulinemia: hyperviscosity syndrome and cryoglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma.* 2009; 9(1):97-9. doi: 10.3816/CLM.2009.n.026
6. Stone MJ, Bogen SA. Evidence-based focused review of management of hyperviscosity syndrome. *Blood.* 2012;119(10):2205-8. doi: 10.1182/blood-2011-04-347690
7. Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. *Cancer.* 1975;36(3):842-54. doi: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197509\)36:3<842::aid-cnrc2820360303>3.0.co;2-u](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197509)36:3<842::aid-cnrc2820360303>3.0.co;2-u)
8. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2005;23(15):3412-20. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.242>