

## Fratura patológica como manifestação clínica inicial de mieloma múltiplo

*Pathological fracture as the initial clinical manifestation of multiple myeloma*

*Running title: Multiple myeloma evidenced by fracture*

Iandra de Freitas Oliveira<sup>1\*</sup>, Marcelo Dias Castro<sup>1</sup>, Leda Marília Fonseca Lucinda<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Faculdade de Medicina de Barbacena. Barbacena, MG, Brasil.

<sup>2</sup> Universidade Federal de Juiz de Fora

**\*Endereço para correspondência:** Iandra de Freitas Oliveira. Praça Presidente Antônio Carlos, número 8, Bairro São Sebastião, Barbacena – MG. CEP: 36202-336, Barbacena, Minas Gerais, Brasil. CEP: 36.202-336. Telefone: +55 32 99107 1794. E-mail: iandra\_eva@hotmail.com. **Conflitos de interesse:** Nada a declarar.

Submetido: 30/11/2021

Aceito: 22/03/2022

### RESUMO

**Introdução:** De etiologia controversa, o mieloma múltiplo é uma neoplasia de plasmócitos produtores de imunoglobulina monoclonal que se proliferam preferencialmente na medula óssea, sua ocorrência é relativamente incomum, correspondendo a cerca de 1 a 2% de todos os cânceres, com incidência prevista de 7 em 100.000 por ano, discreta predominância no sexo masculino (1,4:1), e idade média ao diagnóstico de 63 anos. Os critérios diagnósticos compreendem presença de proteína monoclonal no soro e/ou urina, plasmocitose medular ( $\geq 10\%$ ) e dano orgânico relacionado ao mieloma múltiplo. **Objetivos:** Relatar caso de um paciente com mieloma múltiplo que evoluiu com hipercalemia. **Materiais e Métodos:** Relato de caso com revisão da literatura e análise de prontuário, parecer CEP nº 4.291.668. **Descrição do caso:** Paciente do sexo masculino, 70 anos de idade, com quadro de

lombalgia intensa e persistente há 3 meses foi submetido à investigação diagnóstica através de radiografia e ressonância magnética, que demonstrou imagem compatível com fratura patológica de corpo vertebral. O mielograma evidenciou infiltração plasmocítica de 66% e, à eletroforese de proteínas séricas, presença de gamopatia monoclonal, determinando mieloma múltiplo. Evoluiu com quadro de prostração e descompensação metabólica, sendo conduzido ao serviço de emergência, e encaminhado para centro de terapia intensiva devido à hipercalcemia maligna sintomática. Apesar da terapêutica instituída, o paciente progrediu para o óbito. **Conclusão:** A desmineralização óssea induzida pela neoplasia esta estritamente relacionada à hipercalcemia e ocasionalmente evolui com fratura patológica. A hipercalcemia está presente em mais de 10% dos pacientes no momento do diagnóstico de mieloma múltiplo requerendo abordagem terapêutica de emergência, e correlacionando-se com pior prognóstico.

**Palavras-chave:** Mieloma múltiplo. Hipercalcemia. Fraturas Espontâneas.

## ABSTRACT

**Introduction:** Multiple myeloma is a neoplasm of monoclonal immunoglobulin-producing plasma cells that preferentially proliferate in the bone marrow. It is a neoplasm with controversial etiology and uncommon occurrence, about 1 to 2% of all cancers, predicted incidence of 7 in 100,000 per year, a slight male predominance (1.4:1), and the mean age at diagnosis is 63 years old. Diagnostic criteria include the presence of monoclonal protein in serum and/or urine, bone marrow plasmacytosis ( $\geq 10\%$ ) and organ damage related to multiple myeloma. **Aim:** The objective of this study is to report a case of a patient with multiple myeloma who developed hypercalcemia. **Materials and Methods:** Case report with review of the literature and analysis of medical records. This study was reviewed and approved by the Barbacena College of Medicine Research Ethics Committee (Reference Number: 4.291.668). **Case description:** Male patient, 70 years old, with severe and persistent low back pain for 3 months. The diagnostic investigation was conducted using radiography and magnetic resonance imaging, which analysis was compatible with a pathological fracture of the vertebral body. The myelogram showed plasmacytic infiltration of 66% and the serum protein electrophoresis indicated the presence of monoclonal gammopathy. In combination, this results helped to determine a case of multiple myeloma. The patient evolved with prostration and metabolic decompensation, he was conducted to the emergency department and referred to the intensive care unit due to symptomatic malignant hypercalcemia. Despite the therapy, the patient progressed to death. **Conclusion:** Neoplasm-induced bone demineralization is strictly related to hypercalcemia and occasionally evolves with pathological fracture. Hypercalcemia is present in more than 10% of patients at the time of diagnosis of multiple myeloma, it requires an emergency therapeutic approach and it is related to a worse prognosis.

**Keywords:** Multiple myeloma. Hypercalcemia. Pathological Fractures

## INTRODUÇÃO

De etiologia controversa<sup>1</sup>, o mieloma múltiplo é tipicamente caracterizado pela proliferação neoplásica de plasmócitos produtores de imunoglobulina monoclonal<sup>2</sup>. A ocorrência de mieloma múltiplo é relativamente incomum, correspondendo a cerca de 1 a 2% de todos os cânceres<sup>1</sup>, com incidência prevista de 7 em 100.000 por ano<sup>3</sup>, discreta predominância no sexo masculino (1,4:1)<sup>4</sup> e idade média ao diagnóstico de 63 anos<sup>2,4</sup>.

A infiltração de células plasmáticas determina a apresentação da doença<sup>4</sup>, que inclui hipercalcemia (cálcio > 11 g/dl) secundária a doença óssea, lesão renal (por deposição de imunoglobulina), anemia (hemoglobina < 10) e comprometimento ósseo evidenciado por dor (manifestação clínica mais frequente ao diagnóstico), lesões osteolíticas, osteopenia e ainda fraturas patológicas<sup>3,5</sup>. Os critérios diagnósticos compreendem presença de proteína monoclonal no soro e/ou urina, plasmocitose medular ( $\geq 10\%$ ) e dano orgânico relacionado ao mieloma múltiplo<sup>4,5</sup>.

O International Staging System (ISS) é um sistema de estadiamento baseado nos níveis séricos de  $\beta 2$ -microglobulina e albumina, marcadores

laboratoriais de atividade de doença, sendo o meio mais utilizado hodiernamente para estratificar os pacientes com mieloma múltiplo e estimar a sobrevida destes<sup>6,7</sup>. O Durie-Salmon Staging System (DSS) assim como o ISS, subdivide os pacientes em três grupos, mas considera os valores de hemoglobina, cálcio sérico, creatinina, níveis de paraproteína e a extensão das lesões líticas ósseas, e ainda identifica as anormalidades citogenéticas, ao método de hibridização *in situ* fluorescente (FISH), enquanto fator prognóstico do mieloma múltiplo, nesse sentido o DSS supera o ISS sugerindo a necessidade de revisão deste<sup>4-6</sup>.

A abordagem terapêutica com Dexametasona associada à Talidomida, Bortezomib ou Lenalidomida seguida de transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas é o tratamento de primeira linha para pacientes abaixo de 69 anos de idade, com status de boa performance e sem comorbidades<sup>6,7</sup>. Os pacientes não elegíveis ao transplante podem receber tratamento com agentes alquilantes<sup>7</sup>.

Os pacientes com mieloma múltiplo frequentemente evoluem com complicações relacionadas à doença, que incluem hipercalcemia, insuficiência renal, infecção e lesões ósseas<sup>6-8</sup>.

Este trabalho tem por objetivo relatar o caso clínico de um paciente com hipercalcemia maligna que evoluiu com desfecho desfavorável.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um relato de caso com revisão da literatura, a partir da análise de prontuário, parecer CEP nº 4.291.668.

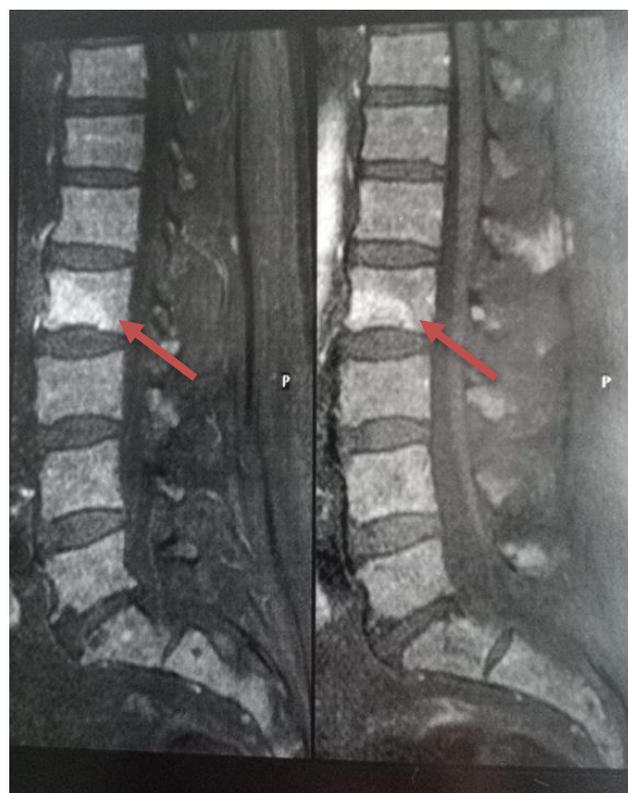
## DESCRIÇÃO DO CASO

Paciente masculino, 70 anos de idade, leucoderma, com quadro de lombalgia intensa e persistente há 3 meses. Foi realizada investigação diagnóstica da lombalgia através de radiografia e ressonância magnética (**Figura 1**) que demonstrou imagem compatível com fratura patológica de corpo vertebral da segunda vértebra lombar. Seguindo com a investigação, o mielograma evidenciou infiltração plasmocítica de 66% e, a eletroforese de proteínas séricas indicou a presença de gamopatia monoclonal, compatível com mieloma múltiplo.

O paciente evoluiu com quadro de prostração e confusão mental, sendo conduzido por familiares ao serviço de emergência, e encaminhado para centro de terapia intensiva devido à

hipercalcemia maligna sintomática. Na admissão apresentava níveis de cálcio e creatinina de 15,3 mg/dL e 2,26 mg/dL respectivamente.

Durante a internação o paciente evoluiu com instabilidade hemodinâmica e piora da função renal, sendo que apesar da terapêutica instituída o paciente progrediu com choque refratário e falência orgânica múltipla, vindo a óbito 20 dias após a internação.



**Figura 1** - Ressonância magnética da coluna lombossacra demonstrando alteração de sinal da medular óssea das vértebras lombares e sacrais, caracterizada por marcado hipossinal na sequência T1 com discretas áreas de hipersinal de permeio, destacando área nodular com realce no corpo vertebral de L2, marcado pelas setas, sugerindo infiltração neoplásica da medular óssea.

## DISCUSSÃO

As lesões osteolíticas relacionadas ao mieloma múltiplo ocasionalmente se apresentam com fratura patológica<sup>5</sup>. Acometem preferencialmente o esqueleto axial<sup>5,6</sup>, com quatro maneiras distintas de envolvimento: lesão solitária (plasmocitoma), envolvimento esquelético difuso (mielomatose), osteopenia esquelética difusa e mieloma esclerosante<sup>8</sup>. Estudos radiográficos convencionais comumente são utilizados na avaliação inicial, entretanto a ressonância magnética e a tomografia computadorizada apresentam maior acurácia para detecção de lesões<sup>8,9</sup>. Sendo que o tratamento ortopédico é baseado na localização da fratura e na *performance status* do paciente<sup>8</sup>.

A hipercalcemia associada à malignidade é descrita em 20 a 30% dos pacientes com câncer em alguma etapa da doença<sup>9</sup>, podendo evoluir com insuficiência renal, alteração mental progressiva, coma e morte, sendo que as alterações na função renal e no trato gastrointestinal corroboram para a desidratação e agravam o quadro<sup>8,9</sup>.

A hipercalcemia está estritamente relacionada à hiperatividade osteoclástica induzida pelas células tumorais, associada à supressão acentuada da

atividade osteoblástica<sup>8,9</sup>, estando presente em mais de 10% dos pacientes no momento do diagnóstico de mieloma múltiplo requerendo abordagem terapêutica de emergência, e correlacionando-se com pior prognóstico<sup>9</sup>. A abordagem da hipercalcemia preferencialmente envolve hidratação com solução salina e bifosfonatos e, é orientada pelo valor de cálcio total corrigido para albumina, velocidade de instalação do quadro e manifestações clínicas<sup>9,10</sup>. É uma emergência oncológica que merece intervenção precoce e agressiva nos casos severos e quando se desenvolve rapidamente ou em níveis acima de 14 mg/dL (> 3,5 mmol/L), independentemente de sintomas<sup>10</sup>.

## CONCLUSÃO

Deve-se suspeitar de mieloma múltiplo naqueles pacientes com dor óssea persistente ou localizada, embora seja uma entidade clínica rara. No caso reportado, o paciente apresentou uma fratura patológica como manifestação inicial do mieloma múltiplo, e evoluiu com quadro rapidamente progressivo e disfunção orgânica, mediante associação com hipercalcemia, sendo esta relativamente comum em pacientes com

câncer, correlacionando-se com pior prognóstico.

## REFERÊNCIAS

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(1):7-30.

2. Lakshman A, Alhaj Moustafa M, Rajkumar SV, et al. Natural history of t(11;14) multiple myeloma. *Leukemia.* 2018;32(1):131-138.

3. Bansal R, Rakshit S, Kumar S. Doença extramedular no mieloma múltiplo. *Blood Cancer Journal.* 2021;11(9):1-8.

4. Turesson I, et al. Epidemiologia do mieloma em rápida mudança na população em geral: aumento da incidência, pacientes mais velhos e sobrevida mais longa. *European journal of hematology.* 2018;101(2):237-244.

5. Fernández de Larrea C, Kyle RA, Durie BG, et al. Plasma cell leukemia: consensus statement on diagnostic requirements, response criteria and treatment recommendations by the International Myeloma Working Group. *Leukemia.* 2013;27(4):780-791.

6. Costa LJ, Usmani SZ. Definindo e gerenciando mieloma múltiplo de alto risco: conceitos atuais. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network.* 2020;18(12):1730-1737.

7. Mateos MV, et al. Daratumumabe mais bortezomibe, melfalano e prednisona para mieloma não tratado. *New England Journal of Medicine.* 2018;378(6):518-528.

8. Terpos E, Christoulas D, Gavriatopoulou M. Biology and treatment of myeloma related bone disease. *Metabolism.* 2018;80:80-90.

9. Kameo SY, Souza DF, Nogueira JF, Santos LC, Amorim BF. Urgências e

Emergências Oncológicas: Revisão Integrativa da Literatura. *Rev. bras. cancerol.* 2018;64(4):541-550.

10. Maier JD, Levine SN. Hipercalcemia em unidade de terapia intensiva: uma revisão da fisiopatologia, diagnóstico e terapia moderna. *Jornal de medicina de terapia intensiva.* 2015;30(5):235-252.