

MIELOMUL MULTIPLU

Definiție :

Mielomul multiplu (MM) reprezintă proliferarea malignă a celulelor plasmocitare derivate dintr-o singură clonă.

Tumora, produșii ei, și reacția organismului gazdă, determină disfuncții ale organelor, dureri sau fracturi ale oaselor, insuficiență renală, susceptabilitate la infecții, anemie, hipercalcemie, anormalii ale coagulării, simptome neurologice, și manifestări de hipervâscozitate.

Etiologie :

- Cauza MM nu este cunoscută. A apărut la cei expuși la radiațiile nucleare, în al Doilea Război Mondial, după o latență de 20 de ani.
- Sunt modificări cromozomiale multiple la pacienții cu MM; deleția 13q14, deleția 17p13, și 11q anomalie predominantă.
- Supraexpresia myc sau genele ras, mutația p 53 și Rb-1 s-au constatat în câteva cazuri.
- MM s-a observat în rândul agricultorilor, tâmplarilor, tăbăcarilor, și la cei expuși la produse petroliere.

Patogeneză :

- Primul pas în patogeneza MM este dezvoltarea clonei MGUS.
- Evenimentul patogenetic la aproape toți pacienții MGUS este considerat a fi apariția translocăției Cr. primare sau hiperdiploidie.
- Cele mai multe din cazurile rămase de MGUS au dovezi de hiperdiploidie.
- Mecanismul pentru evoluția MGUS spre MM nu este bine înțeles.
- Modificări în micromediul MO, inclusiv inducerea angiogenezei, și modificările citokinelor sunt implicate în tranziția MGUS spre MM.
- Mutațiile RAS, metilarea p16, mutația p53, anomalii myc, și translocății secundare sunt asociate tranziției spre boala simptomatică.

- Se sugerează că a doua modificare responsabilă pentru progresie este un eveniment aleatoriu, și nu o consecință a modificărilor cumulative.
- S-au detectat anomalii ale celulelor plasmocitare și ale micromediului în boală progresivă.
- Micromediul MO suferă modificări odată cu progresia bolii: inducerea angiogenezei, suprimarea imunității mediate celular, bucle paracrine implicând citokine ca și IL-6 și factorul de creștere a endoteliului vascular (VEGF).
- S-a constatat creștere treptată a gradului angiogenezei MO, de la MGUS la MM simptomatic.

Patogeneza manifestărilor clinice :

Durerile osoase : sunt cele mai frecvente simptome în MM, se constată la 70% din pacienți, afectând spatele și coastele.

Spre deosebire de durerea din carcinomul metastatic, care se acutizează noaptea, durerea în MM este precipitată de mișcare.

Durerea localizată persistentă la un pacient cu MM, semnifică fractură patologică.

Leziunile osoase : sunt cauzate de proliferarea celulelor tumorale, activarea osteoclastelor care distrug osul, și supresia osteoblaștilor care formează osul nou/regenerat.

Osteoclastele răspund la factorii de activare a osteoclastului produși de celulele MM.

- Producția acestor F. scade după administrarea glucocorticoizilor și a interferonului (IFN).
- Leziunile osoase sunt litice, și rareori sunt asociate cu formarea osului nou osteoblastic.
- În urma lizei osoase rezultă mobilizarea calciului din oase, și complicațiile hipercalcemiei .
- Leziunile osoase localizate se pot extinde până devin leziuni de masă, care pot fi palpate, la nivelul craniului, claviculelor și sternului, prăbușirea vertebrelor determină compresia măduvei spinării.

Susceptibilitatea infecțioasă are câteva cauze :

- Pacienții cu MM au hipogamaglobulinemia difuză dacă excludem CM.

Hipogamaglobulinemia este asociată cu scăderea producției și cu creșterea distrugerii Atc. normali.

Funcțiile celulei T în MM în general sunt normale.

- Conținutul în lizozim al granulocitelor este scăzut, iar migrarea granulocitară este mai înceată.
- Există anomalii în funcțiile complementului la pacienții cu MM.

Insuficiența renală apare la aproape 25% dintre pacienți.

Factorii care contribuie la aceasta sunt :

- hipercalcemia, cea mai comună cauză a insuficienței renale
- depozite glomerulare de amiloid
- infecții recurente
- hiperuricemie
- utilizarea frecventă a antiinflamatoarelor nesteroidiene pentru controlul durerii
- utilizarea de substanță de contrast iodată
- infiltrații ocazionale ale rinichilor cu celulele mielomatoase.

Deteriorarea tubulară asociată cu excreția de lanțuri ușoare este prezentă.

Proteinuria nu este acompaniată de hipertensiune, iar proteinele sunt aproape toate lanțuri ușoare.

În urină este puțină albumină, deoarece funcția glomerulară este de obicei normală.

Disfuncția renală cauzată de boala lanțurilor ușoare, nefropatia cu lanțuri ușoare, și amiloidoza sunt parțial reversibile cu tratament.

Anemia apare la 80% din pacienții cu MM.

- Este normocitară și normocromă, datorată înlocuirii MO normale prin extinderea celulelor tumorale și inhibarea hematopoiezei de către factorii tumorali.
- Poate să apară o hemoliză ușoară și anemie megaloblastică datorită deficienței de acid folic sau Vit. B12.
- Granulocitopenia și trombocitopenia sunt rare.

Anormaliile de coagulare pot fi datorate disfuncției trombocitelor prin acoperirea cu Atc. sau prin interacțiunea CM cu F. de coagulare.

Tromboza venoasă profundă apare în cazul folosirii Talidomidei sau Lenalidomidei, în combinație cu Dexametazona.

Fenomenul Raynaud și circulație defectuoasă apar dacă CM formează crioglobuline.

Hipervâscozitatea este prezentă în MM.

Simptomele neurologice apar la puțini pacienți și au mai multe cauze:

- **Hipercalcemia** poate produce letargie, slăbiciune, depresie și confuzie.
- **Hipervâscozitatea** poate produce dureri de cap, oboseală, tulburări de vedere și retinopatie.

Caracteristici clinice :

- Pacientul cu MM se prezintă cu dureri în zona inferioară a spatelui, agravate prin ortostatism.
- Anemia este frecventă la prezentarea inițială.

► **Boala osoasă :**

- Boala osoasă este caracterizată prin hipercalcemie, leziuni osteolitice osoase, fracturi patologice ale scheletului axial, fracturi prin tasarea coloanei vertebrale și osteoporoză.
- Durerile osoase în zona hematopoiezei active, precum vertebre, pelvis, coaste și oasele lungi .
- Leziunile litice osoase pot fi observate pe Rgr. clasice, sunt bine definite, cu margini sferoidale și netede.

Hipercalcemia și insuficiența renală :

- Metabolismului osos anormal determină hipercalcemie, și simptome asociate la 25% din pacienții cu MM .
- Insuficiența renală cronică cât și cea acută apare la aproape 1/2 din pacienții .
- Rinichiul mielomatos apare prin daune tubulare exercitate de lanț ușor ale Ig (proteine Bence Jones).

Creatinina serică este $\geq 2\text{mg/dL}$ la 1/3 din pacienți în momentul dg.

- Aproximativ 3% din pacienții MM au deficit al proteinei M în ser sau urină la IF, și sunt MM nonsecretor.

La examenul obiectiv se constată :

- Paloare, sindrom hemoragipar.
- Prezența de tumori osoase (frecvent la nivelul oaselor calotei craniene).
- Rar se constata: hepatosplenomegalie, adenopatii, interesarea pleurei și a plămânului.

Simptomele date de plasmocitoamele extramedulare, sunt localizate cel mai adesea în sfera ORL: rinofaringe, sinusuri, sau în : stomac, ganglioni limfatici, meninge, etc.

Date de laborator :

- **Anemia** este moderată, normocromă și normocitară.

Pe frotiu apar hematii aglutinate, în "fișicuri" sau "rulouri".

- **VSH** este accelerat în majoritatea cazurilor.
- Numărul de **leucocite** este normal sau scăzut, pe frotiu se pot vedea plasmocite.
- Numărul de **trombocite** este normal sau scăzut.
- **MO** este de obicei hipercelulară.

Plasmocitoza este variabilă, fiind cuprinsă între 10 - 90%.

- **Plasmocitul mielomatos** este o celulă de 15-30 u, rotundă sau ovală, cu nucleul rotund dispus excentric, cu nucleu sau nucleoli multipli.

Nu are dispoziția cromatinei caracteristică plasmocitului normal (în "spică de roată") și apare un halou clar perinuclear.

Citoplasmă este bazofilă. Se pot observa sferule hialine (corpusculii Russel), vacuole ce dau celulei aspectul de "mură" (celulele Mott), sau plasmocite în flacără.

- La BOM se evidențiază infiltrate nodulare cu plasmocite sau placcarde de plasmocite, (infiltrate plasmocitic sau plasmoblastic).

Anomaliile proteinelor serice :

- În 1-2% din cazuri, MM este "nesecretor".

În restul cazurilor se constată hiperproteinemie.

În 85 - 90% din cazuri proteina M este o Ig întreagă, în restul de cazuri fiind doar lanțurile ușoare.

- Electroforeza proteinelor serice și imunoelectroforeza, precum și nivelul cantitativ de Ig sunt importante pentru precizarea dg., alături de testul FLC serice, elfo și imunoelfo urinară.

Alte anomalii bioumorale :

- Hiperuricemie în 50% din cazuri, hipercalcemie în 35% din cazuri.
- Fosfataza alcalină serică (FAS) normală sau ușor crescută.
- Alterarea testelor de coagulare (timpul de trombină).
- Creșterea LDH în formele cu interesări extramedulare.
- Creșterea proteinei C reactive
- $\beta 2$ microglobulina crește în concordanță cu volumul tumoral și în insuficiența renală.

Anomalii scheletice detectate radiologic sau scintigrafic evidențiază în 1% din cazuri osteoscleroză, în 25% din cazuri osteoporoză.

În 80% din cazuri: leziuni osteolitice, la nivelul calotei craniene, coastelor, sternului, claviculele, omoplații, vertebrele, oasele bazinului, epifizele proximale ale femurului și humerusului.

Dimensiunile leziunilor osteolitice variază de la câțiva mm la câțiva cm, au marginile bine delimitate, fără osteogeneză marginală.

Mai rar apare **plasmocitomul solitar osos**: leziune osoasă voluminoasă, polilobată.

Diagnostic :

- **Dg. de suspiciune al MM** are în vedere manifestările clinice în legătură cu insuficiența renală, compresiune spinală, hipercalcemia severă sau sindromul de hipervâscozitate (sângerări gastrointestinale, greață, vertij, tulburări de vedere, și afectarea psihică).
- **Tetrada comună** pentru a defini afectarea organelor în MM este **CRAB**:
C = Hipercalcemie, **R** = Insuficiență renală, **A** = Anemie, **B** = Leziuni litice osoase (CRAB - Calcium, Renal insufficiency, Anemia, Bone lesions).
- **Triada clasică a MM este:** plasmocitoza medulară ($> 10\%$), leziunile litice osoase și prezența CM în sânge și/sau urină.

Diagnosticul diferențial

Criterii de diagnostic pentru MM, variante ale mielomului

Gamapatiile monoclonale cu semnificație necunoscută (MGUS)

Proteina serică M < 30 g/L

Celule plasmocitare în MO < 10%

Nici o dovadă a altei tulburări proliferative a celulelor B

Fără mielom care să afecteze organe sau țesuturi

Mielomul asimptomatic (mielom indolent)

Proteina serică M \geq 30 g/L și/sau

Celule plasmocitare clonale în MO \geq 10%

Fără mielom care să afecteze organe sau țesuturi

Mielom multiplu simptomatic :

Proteina M în ser și/sau urină

Celule plasmocitare clonale în MO sau plasmocitom

Mielom care să afecteze organe sau țesuturi

Mielomul nonsecretor :

Fără proteină M în ser și/sau urină la imunofixare

Plasmocitoză clonală în MO $\geq 10\%$ sau plasmocitom

Mielom care să afecteze organe sau țesuturi

Plasmocitom solitar al osului :

Fără proteină M în ser și/sau urină

Zonă unică de distrucție osoasă datorită celulelor clonale plasmocitare

MO necompatibilă cu MM

Examinare scheletică normală (RMN al coloanei vertebrale și a pelvisului)

Fără leziuni ale organelor sau a țesuturilor

A.Alte boli care evoluează cu gamapatie monoclonală:

1.GM esențială simptomatică, în cazul prezenței de Auto Atc.:

- Boală von Willebrand câștigată
- Atc. antieritrocitari
- Atc. antitrombină
- Atc. antiinsulinici
- Atc. antireceptori acetilcolinergici

2.GM secundare :

a) Boli diverse care se pot asocia cu GM :

- colagenoze
- boli cutanate: pyoderma gangrenosum, mucinoza papulară, psoriazis
- boli endocrine: hiperparatiroidism
- boala Gaucher
- hepatita cronică, ciroza
- boli infecțioase: tbc, SIDA, endocardita bacteriană, infecțiile cu CMV, infecțiile cu Corynebacterium
- neuropatii
- boli renale

b) Neoplazii non-B :

- cancere solide
- boli mieloproliferative acute sau cronice

c) Neoplazii B –LLC, LNH :

B. Boli asociate cu plasmocitoză :

- TBC
- Sifilis
- Cancere metastatice
- Boli de colagen
- Reacții la medicamente

C. Boli asociate cu leziuni osteolitice :

- Metastazele osoase (leziunile osteolitice sunt înconjugate de o reacție osteoblastică)
- Hiperparatiroidism

Sistemul de stadializare : pentru pacienții cu MM (Tabelul 3) este un sistem cu rol predictiv pentru supraviețuire care se bazează pe teste clinice și de laborator.

Sistemul de stadializare Durie - Salmon se bazează pe încărcătura tumorală totală, se corelează mai puțin cu prognosticul.

Pacienții în stadiul I A au o supraviețuire medie > 5 ani, iar cei în stadiul III B aproximativ 15 luni.

Sistem de stadializare a mielomului, sistemul de stadializare Durie-Salmon

Stadiu	Criteriu	Încărcătura tumorală x 10 ¹² celule/m ²
<i>I</i>	<i>Toate criteriile de mai jos:</i>	
	1. Hemoglobina >100 g/L (> 10 g/dL) 2. Calciu seric < 3 mmol/L (< 12 mg/dL) 3. Examinarea osoasă x -ray sau leziuni solitare 4. Nivel scăzut al componentei M a. Nivel IgG < 50 g/L (< 5 g/dL) b. Nivel IgA < 30 g/L (< 3 g/dL) c. Lanțuri ușoare urinare < 4 g / 24 h	< 0.6 (scăzut)
<i>II</i>	<i>Criterii intermediare pentru stadiul I și III</i>	0.6-1.20 (intermediar)
<i>III</i>	<i>Unul sau mai multe din criteriile de mai jos:</i>	
	1. Hemoglobina < 85 g/L (< 8.5 g/dL) 2. Calciu seric > 3 mmol/L (>12 mg/dL) 3. Leziuni litice osoase avansate 4. Nivel ridicat al componentei M a. Nivelul IgG > 70 g/L (> 7 g/dL) b. Nivelul IgA > 50 g/L (> 5 g/dL) c. Lanțuri ușoare urinare > 12 g / 24 h	>1.20 (ridicat)

Tratament :

Supraviețuirea medie pentru pacienții dg. cu MM între 1996 și 2006 a fost de aproximativ 45 de luni.

Utilizarea agenților noi a determinat îmbunătățiri, astfel supraviețuirea la 3 ani, are o rată de aproximativ 90 %.

MM rămâne încă o boală incurabilă.

Masuri de ordin general :

- evitarea eforturilor fizice mari.
- mobilizare în funcție de toleranță.

Antialgice:

- antiinflamatoare nesteroidiene
- antialgice majore la nevoie

Bifosfonații – clodronat - Bonefos; pamidronat-Aredia, acid Zolendronic-Zometa.

Bifosfonații, o clasă de substanțe care se absorb la nivelul matricei osoase, inhibă activitatea osteoclastului, împiedică distrucția osoasă, favorizează remineralizarea osteonului, reduc incidența fracturilor patologice.

Bifosfonații au și efect antitumoral, producând apoptoza celulelor mielomatoase.

Tratamentul hipercalcemiei: hidratare, saluretice, corticoizi în doze mari, calcitonină.

Tratamentul anemiei :Transfuzii, Eritropoietină

Tratamentul hiperuricemiei: Allopurinol: 300 mg/zi.

Tratamentul hipervâscozității: plasmafereză.

Tratamentul insuficienței renale cronice:

- asigurarea unei diureze corespunzătoare
- combaterea hipercalcemiei, hiperuricemiei și a infecțiilor urinare
- combaterea sindromului de hipervâscozitate
- eventual dializa
- tratamentul antiproliferativ

Tratamentul insuficienței renale acute:

- hidratare intravenoasă
- alcalinizare
- forțarea diurezei
- plasmafereză
- în caz de eșec, dializă

Chimioterapia :

a) Melfalanul

Se poate asocia corticoterapia.

b) Ciclofosfamida nu prezintă rezistență încrucișată cu Melfalanul.

c) Polichimioterapia :

- **Schema VMCP:** se repetă la 4 - 6 săptămâni

- Vincristin
- Melfalan
- Ciclofosfamida
- Prednison

- **Schema VAD :**

- Vincristin
- Doxorubicin
- Dexametazonă

Transplantul de MO (TMO) este o alternativă de tratament, mai ales la tineri și în formele refractare.

Transplantul alogenic (AloTMO) este aplicabil la tineri (< 55 ani) în prezența unui donator compatibil, doar o proporție mică din pacienți (5-10%) pot beneficia de această procedură.

Transplantul autolog (AutoTMO), este aplicabil la persoane < 65 ani, este precedat de chimioterapie în doză mare (Melfalan 140 - 200mg/m²) cu sau fără iradiere corporeală totală (8 - 10 Gy).

În ultimii ani s-au obținut rezultate bune după tratament cu **Thalidomida**, cu efect antiangiogenic.

Un alt agent antiangiogenic folosit în prezent cu rezultate bune este **Lenalidomida**.

Atât în cazul mieloamelor refractare cât și în tratamentul de primă linie se utilizează în prezent inhibitori ai proteozomilor Bortezomib –Velcade, Carfilzomib și anticorpi Daratumumab.

Se recomandă:

Pacienții < 65 de ani: tratament cu Bortezomib, Lenalidomida, Thalidomida sau VAD, urmate de doze mari de Melphalan și autotransplant de celule stem.

Pacienții > 65 de ani : tratament cu Bortezomib, Lenalidomida, Thalidomida sau combinații ale acestora, sau Melphalan-Prednison, VAD etc.

Introducerea de HDT și Auto-TMO în anii 1980, a demonstrat o îmbunătățire a ratelor de răspuns.

Definiția răspunsului la tratament :

1.Remisiune completă :

- dispariția CM, menținută cel puțin 6 săptămâni
- plasmocitoză medulară < 5%
- lipsa progresiunii leziunilor osteolitice
- dispariția plasmocitoamelor extramedulare

2.Remisiune parțială :

- reducerea cu > 50% a proteinei M, cel puțin 6 săpt.
- reducerea proteinuriei Bence - Jones la valori < 10% din valorile inițiale, sau la valori < 200mg / 24 ore
- reducerea cu > 50% a volumului plasmocitoamelor extramedulare
- lipsa progresiunii leziunilor osteolitice

3.Faza de "platou":

- lipsa progresiunii bolii după un răspuns inițial: proteina M, plasmocitoza, leziunile osteolitice, *staționare*, timp de cel puțin 6 luni.