



Mieloma Múltiplo em Jovens Adultos **Um estudo de caso**

Versão final após defesa

Mariana Silva Lourenço

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(mestrado integrado)

Orientadora: Doutora Sofia Isabel Sousa Afonso

agosto de 2024

Declaração de Integridade

Eu, Mariana Silva Lourenço, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 41902 do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 07/08/2024

Mariana Silva Lourenço

Dedicatória

Aos meus pais.

Agradecimentos

À minha orientadora, a Dra. Sofia Afonso, por toda a ajuda e disponibilidade ao longo do desenvolvimento deste trabalho, que foram essenciais para a conclusão deste trabalho.

Aos meus pais, os meus pais por todo o apoio e incentivo que me deram durante o meu curso e especialmente neste ano.

Ao meu Pedro, que para além de ser o meu melhor amigo e me ter apoiado em todas as circunstâncias, ajudou-me muito durante todas as fases deste trabalho.

Ao Sérgio, por ter sido o meu porto seguro.

Ao João, por ter partilhado comigo o meu interesse pela área da hematologia, por me ter inspirado no tema desta tese e por toda a ajuda na realização deste trabalho.

Aos meus amigos, João Mário, Mafalda, Mariana Oliveira, Mariana Peixoto e Marta por terem partilhado várias sessões de trabalho comigo e por todas as palavras reconfortantes que me ofereceram ao longo do caminho.

Resumo

Introdução: O Mieloma Múltiplo é a segunda neoplasia hematológica mais frequente e afeta predominantemente indivíduos com mais de 65 anos, com uma idade média ao diagnóstico de 69 anos. Esta doença resulta no aparecimento de lesões de órgão-alvo, conhecidas pelo acrónimo CRAB, que correspondem a hipercalcemia, lesão renal, anemia e lesões ósseas. Segundo diversos estudos, o mieloma múltiplo em pacientes jovens apresenta características clínicas distintas em comparação com a população mais velha com a mesma doença, por isso é necessária investigação adicional de abordagens terapêuticas adaptadas.

Objetivo: Este estudo tem como objetivo explorar um caso clínico de mieloma múltiplo de um paciente jovem, contextualizando-o com uma revisão abrangente da literatura sobre a doença nessa faixa etária.

Método: Como metodologia para a realização deste trabalho foi utilizado o motor de busca PubMed e foram ainda recolhidas algumas informações a partir de certas obras como por exemplo, Harrison's Principles of Internal Medicine. Foram impostos limites temporais na pesquisa de artigos, à exceção dos artigos referenciados na discussão deste trabalho, os quais não obedeceram a nenhum limite temporal. A prioridade foram sempre os artigos mais recentes.

Desenvolvimento: O mieloma múltiplo representa a proliferação maligna de plasmócitos originados de um único clone. Nos últimos anos, têm surgido inovações significativas na terapêutica do mieloma múltiplo, resultando num aumento considerável da sobrevida dos pacientes. Os pacientes jovens com a doença estão sub-representados na literatura, e há evidências de que apresentam certas características clínicas distintas ao diagnóstico, como a presença de mieloma múltiplo em fases mais precoces, maior incidência de doença de cadeias leves e de doença extramedular. Neste trabalho foi estudado o caso de um doente de 41 anos que apresentava doença extramedular, anemia e doença óssea ao diagnóstico. O facto de as terapêuticas administradas não serem as atualmente em vigor, aliado à presença de doença extramedular e à baixa tolerância a certos fármacos utilizados, pode ter tido uma influência negativa na sobrevida deste doente.

Conclusão: O mieloma múltiplo em doentes jovens pode constituir uma entidade distinta, caracterizada por manifestações clínicas específicas. Assim, é crucial realizar

estudos adicionais sobre o mieloma múltiplo em jovens adultos, incluindo a estratificação dos doentes de acordo com o R-ISS, o estudo das anomalias citogenéticas mais prevalentes e o impacto dos novos esquemas terapêuticos nesta população.

Palavras-chave

Mieloma Múltiplo;Adulto Jovem;Caso Clínico;Tratamento;Sobrevivida

Abstract

Introduction: Multiple Myeloma is the second most common hematological malignancy, primarily affecting individuals over 65 years old, with an average onset age of 69 years. This disease manifests through specific target organ lesions, collectively known by the acronym CRAB, which stands for hypercalcemia, renal failure, anemia, and bone lesions. Various studies indicate that multiple myeloma presents distinct clinical characteristics in younger patients compared to older individuals with the same condition, highlighting the need for tailored therapeutic approaches for these younger patients.

Objective: This study aims to explore a clinical case of multiple myeloma in a young patient and contextualize it within a comprehensive review of the literature on the disease in this age group.

Method: The methodology involved utilizing the PubMed search engine and consulting medical manuals, such as Harrison's Principles of Internal Medicine. Temporal limits were applied to the search for articles, with the exception of those referenced in the discussion section, which were not time restricted. Priority was given to the most recent publications.

Discussion: Multiple myeloma is characterized by the malignant proliferation of plasma cells originating from a single clone. In recent years, significant advancements in therapy have considerably increased patient survival rates. However, young patients with multiple myeloma are underrepresented in the literature. Evidence suggests they exhibit distinct clinical characteristics at diagnosis, such as earlier-stage disease, a higher incidence of light chain disease, and extramedullary disease. This study examines a 41-year-old patient who presented with extramedullary disease, anemia, and bone disease at diagnosis. The patient's survival may have been negatively impacted by the use of outdated therapies, the presence of extramedullary disease, and low tolerance to certain medications.

Conclusion: Multiple myeloma in young patients may constitute a distinct clinical entity characterized by specific manifestations. Therefore, it is crucial to conduct further studies on multiple myeloma in young adults, including patient stratification according to the Revised International Staging System (R-ISS), investigation of prevalent

cytogenetic abnormalities, and evaluation of the impact of new therapeutic regimens on this population.

Keywords

Multiple Myeloma; Young Adult; Clinical Case; Treatment; Survival

Índice

1 Introdução	1
2 Métodos	2
3 Contextualização teórica	3
3.1 Epidemiologia	3
3.2 Patogénese	4
3.3 Estados Precursores de Mieloma Múltiplo	5
3.3.1 Gamapatia de Significado Indeterminado (MGUS)	5
3.3.2 Mieloma Múltiplo Indolente (SMM)	7
3.4 Achados Clínicos	8
3.4.1 Plasmocitomas associados ao Mieloma Múltiplo	10
3.5 Abordagem Inicial e Diagnóstico	11
3.5.1 Estadiamento da doença	12
3.6 Gestão do doente	14
3.6.1 Cuidados de Suporte	17
4 Descrição do Caso Clínico	20
5 Discussão	27
5.1 Mieloma Múltiplo em Doentes Jovens	27
5.2 Relação com o caso em estudo	28
6 Conclusão	31
7 Referências bibliográficas	33
8 Anexos	39
8.1 Anexo I: Parecer da Comissão de Ética para a saúde	39

Lista de Figuras

Figura 1. – Taxa de incidência global de Mieloma Múltiplo	3
Figura 2 - Abordagem ao doente com SMM	8
Figura 3 - Esquemas de tratamento recomendados para pacientes na primeira recaída de MM	16
Figura 4 - Esquemas de tratamento recomendados para pacientes a partir da segunda recaída de MM	16

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Métodos complementares de diagnóstico realizados na abordagem inicial do MM	11
Tabela 2 - Critérios de Diagnóstico do MM	12
Tabela 3 - Sistema de estadiamento de Durie Salmon	13
Tabela 4 - Sistema de estadiamento ISS	14
Tabela 5 - Sistema de estadiamento R-ISS	14
Tabela 6 - Medidas preventivas específicas para certos tratamentos	18
Tabela 7 - Modelo de avaliação de risco de TEV do IMWG e tratamento	19
Tabela 8 - Resultados anómalos do estudo analítico realizado aquando do internamento a 01/11/2013	21
Tabela 9 - Resultados anómalos dos estudos realizados para diagnóstico e caracterização de MM	22
Tabela 10 - Resultados dos estudos realizados para caracterização da terceira recaída de MM de FJL	25

Lista de Acrónimos

AINEs	Anti-Inflamatórios Não Esteroides
C	Ciclofosfamida
CE	Concentrado Eritrocitário
CHUC	Centro Hospitalar Universitário de Coimbra
CHUCB	Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira
CP	Concentrado Plaquetário
CPH	Células Progenitoras Hematopoiéticas
CRAB	Hipercalecémia, Lesão Renal; Anemia e Lesões Ósseas
D	Dexametasona
Dara	Daratumab
DE	Doença Estável
ECOG PS	<i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Score</i>
EMA	Agência Europeia do Medicamento
EMD	Doença Extramedular
FISH	<i>Fluorescence In Situ Hybridization</i>
G-CSF	Fator estimulador de Colónias de Granulócitos
Ig	Imunoglobulina
IGH	Cadeia Pesada da Imunoglobulina
IL-6	Interleucina 6
IMWG	<i>International Myeloma Working Group</i>
ISS	<i>International Staging System</i>
K	Carfilzomib
LDH	Lactato Desidrogenase
M	Monoclonal
MAG	Glicoproteína Associada à Mielina
MDE	Eventos Definidores de Mieloma
MBRP	Muito Boa Resposta Parcial
MGUS	Gamapatia de Significado Indeterminado
MM	Mieloma Múltiplo
MP	Melfalano
MW	Macroglobulinemia de <i>Waldenström</i>
PCR	Proteína C reativa
PET	Tomografia de Emissão de Positrões
QT	Quimioterapia
R	Lenalidomida
RCB	Recetores de Células B
R-ISS	<i>Revised International Staging System</i>
RM	Ressonância Magnética
RP	Resposta Parcial
RT	Radioterapia
SMM	Mieloma Múltiplo Indolente
T	Talidomida
TAC	Tomografia Axial Computorizada
TAPH	Transplante Autólogo de Progenitores Hematopoiéticos

TC	Tomografia Computorizada
TEV	Tromboembolismo Venoso
UMA	Unidade Maço Ano
V	Bortezomib

1. Introdução

O Mieloma Múltiplo (MM) é a segunda neoplasia hematológica mais frequente, correspondendo a cerca de 2% de todos os casos de cancro no mundo. Esta doença caracteriza-se pela proliferação descontrolada de plasmócitos malignos na medula óssea, que secretam anticorpos monoclonais e/ou cadeias leves livres de imunoglobulinas. Este fenómeno resulta no aparecimento de lesões de órgão-alvo, conhecidas pelo acrónimo CRAB, que correspondem a hipercalcemia, lesão renal, anemia e lesões ósseas. Adicionalmente, esta condição afeta predominantemente indivíduos com mais de 65 anos, com uma idade média de 69 anos. (1–10)

Apesar desta doença afetar geralmente indivíduos em idades mais avançadas, aproximadamente 10% de todos os casos de MM ocorrem em doentes com idade inferior a 50 anos. De acordo com diversos estudos, os casos de MM em pacientes jovens apresentam características clínicas distintas em comparação com a população mais velha com a mesma doença, reforçando a necessidade de investigação de abordagens terapêuticas adaptadas. (11–17)

Apesar das melhorias contínuas no tratamento do MM, ainda não foram estabelecidas guidelines de cuidados específicos para este grupo populacional. Com a sobrevivência global da doença a aumentar graças à implementação de esquemas terapêuticos contemporâneos (que introduziram os agentes imunomoduladores, os inibidores do proteossoma e os anticorpos monoclonais), pacientes jovens com MM passam a enfrentar desafios únicos, como a preservação da fertilidade, uma vez que certos fármacos usados nos esquemas terapêuticos desta doença podem causar infertilidade. Além disso, a manutenção de uma boa qualidade de vida é crucial, pois estes indivíduos estão frequentemente no auge de suas vidas profissionais e pessoais. Portanto, há uma urgência crescente na comunidade médica para desenvolver diretrizes específicas que atendam às necessidades únicas dessa população, garantindo tratamentos eficazes sem comprometer a sua qualidade de vida a longo prazo. (11,13,18)

Este estudo tem como objetivo explorar um caso clínico de MM de um paciente jovem, contextualizando-o com uma revisão abrangente da literatura sobre o MM nessa faixa etária. Serão comparados diversos aspetos da doença, incluindo manifestações clínicas, prognóstico e respostas ao tratamento. Adicionalmente, este trabalho visa identificar, na literatura, as particularidades do MM nessa população, abordando também as limitações dos estudos existentes sobre o assunto e propondo sugestões para as superar.

2. Métodos

Para a realização desta revisão bibliográfica, foram utilizados essencialmente os motores de busca *PubMed* e *ClinicalKey*.

A pesquisa da informação compreendeu-se entre setembro de 2023 a abril de 2024 nas bases de dados previamente mencionadas utilizando as seguintes palavras-chave: “*Multiple myeloma; epidemiology; clinical manifestations; diagnosis; prognosis; treatment; pathogenesis*”. Selecionaram-se artigos publicados a partir do ano 2017 em inglês e em português.

Adicionalmente, foram também pesquisados artigos utilizando a palavra-chave “*Multiple Myeloma young patients*” sem limite temporal.

Além disso, foram utilizados dados apresentados no site da *International Myeloma Foundation* e do *Cancer Today* e das obras *Cecil Essentials of Medicine*, *Harrison's Principles of Internal Medicine*, *The MD Anderson Manual of Medical Oncology*, *Williams Hematology* e *Pathophysiology of Blood Disorders*.

Para a descrição do caso clínico foi recolhida informação registada no processo clínico do doente. A recolha da informação foi efetuada após obtido o parecer por parte da Comissão de Ética do Hospital responsável pelo processo clínico, com dispensa de consentimento informado.

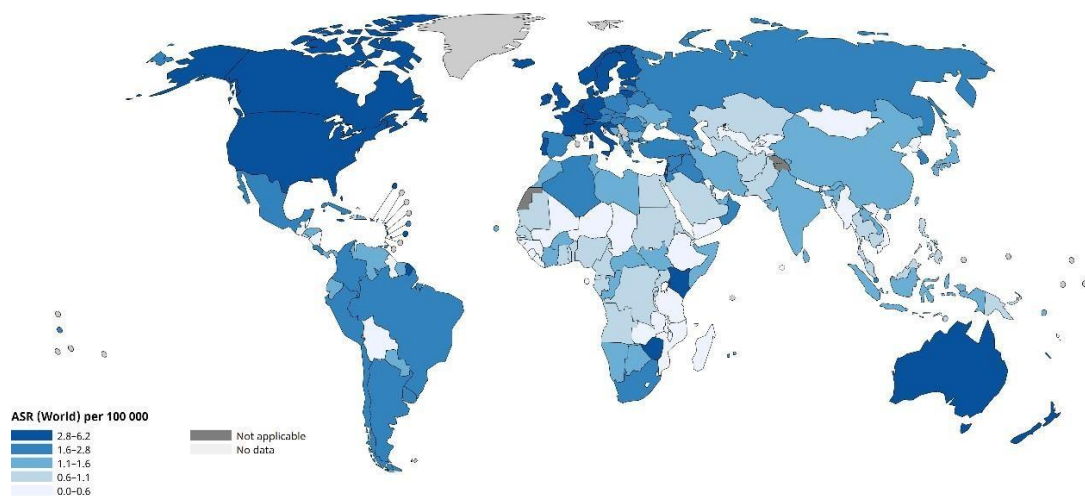
3. Contextualização Teórica

3.1 Epidemiologia

O Mieloma Múltiplo (MM) representa a segunda causa mais comum de neoplasia hematológica, constituindo aproximadamente 1,8% de todos os casos de cancro do mundo. (5–8,19) Esta doença é mais comum em países desenvolvidos (nomeadamente, a Austrália, a Nova Zelândia, a Europa Ocidental e os países da América do Norte), tal como é evidenciado na Figura 1, que pretende ilustrar as taxas de incidências padronizadas por idade por 100 000 habitantes de casos de Mieloma Múltiplo para ambos os sexos e para todas as idades. (8,20) Essa disparidade pode ser atribuída à maior esperança média de vida e ao nível superior de cuidados médicos nessas regiões geográficas. (6)

A taxa de incidência ajustada à idade em Portugal e no mundo, de acordo com a Organização Mundial de Saúde e a Agência Internacional de Investigação em Cancro em 2022, era de aproximadamente 3,4 e 1,8 casos por 100.000 habitantes por ano, respetivamente.(20)

Figura 1 - Taxa de incidência global de Mieloma Múltiplo



All rights reserved. The designations employed and the presentation of the material in this publication do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization / International Agency for Research on Cancer concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate borderlines for which there may not yet be full agreement.

Cancer TODAY | IARC
<https://gco.iarc.who.int/today>
Data version: Globocan 2022 - 08.02.2024
© All Rights Reserved 2024

International Agency
for Research on Cancer
World Health
Organization

Taxa de incidência padronizada por idade por 100 000 habitantes em 2022 de casos de Mieloma Múltiplo para ambos os sexos e para todas as idades. Retirado de (20)

Além disso, essas mesmas entidades constataram que em Portugal e no mundo, no ano de 2022, a taxa de mortalidade ajustada à idade foi de 2,0 e 1,1 mortes por 100.000 habitantes, respetivamente.(21)

A idade média ao diagnóstico desta neoplasia é de 69 anos e apenas 4% dos casos ocorre em pacientes com idade inferior a 45 anos. (6,17,22) Esta doença afeta mais homens do que mulheres e é duas vezes mais prevalente nos indivíduos de origem africana do que naqueles com ascendência europeia. Nesses indivíduos a idade de apresentação da doença é também inferior. Para além da idade, sexo e raça, certos autores referem que obesidade, história pessoal e familiar de doença autoimune, doenças inflamatórias ou ainda infeções e exposição a radiação e pesticidas poderão estar associados a um maior risco de MM. (3,5–8)

3.2 Patogénese

O MM é uma neoplasia que tem origem nos plasmócitos. Os plasmócitos são células B diferenciadas responsáveis pela produção de anticorpos, que, por sua vez, desempenham um papel crucial na manutenção da imunidade humoral. (2,3,6,7,23–27)

As células B derivam de células progenitoras hematopoiéticas (CPH) e passam por diversas fases de desenvolvimento no fígado fetal ou na medula óssea. Durante esse processo, ocorre a reorganização do DNA, mediada pelas proteínas RAG, também conhecida como recombinação V(D)J ou recombinação somática, resultando na expressão de recetores de células B (RCB) na superfície celular. Após esse processo, os linfócitos B imaturos, deixam a medula óssea e migram para tecidos linfoides secundários, passando a designar-se linfócitos B maduros. Nesses tecidos, os antígenos são reconhecidos pelos RCB e pelos recetores *toll-like*, que por sua vez são responsáveis pela ativação das células B. Este processo, principalmente no caso das reações imunitárias primárias, pode ser independente de células T, resultando em plasmócitos de vida curta e células B de memória. No caso das reações secundárias, as células B de memória deslocam-se para o centro germinativo, onde, com o auxílio de células T, ocorre a seleção de células B de elevada afinidade. Durante esse processo de seleção, as células B passam por alterações somáticas de dois tipos: a hipermutação somática e a recombinação de mudança de classe (mudança de isótopo). Deste modo, as células selecionadas diferenciam-se em células de memória ou plasmablastos que, ao migrarem para a medula óssea, dão origem aos plasmócitos de longa duração. Diversos estudos vieram a confirmar que algumas das alterações responsáveis pela formação de células de mieloma derivam de anormalidades na hipermutação somática e na troca de classe da cadeia pesada da imunoglobulina (IGH), dando origem a células que secretam imunoglobulina monoclonal ou paraproteína. (1,2,6,23,26)

Os eventos genéticos primários que ocorrem nas gamopatias podem ser de dois tipos: translocações de IGH e hiperdiploidia. As translocações de IGH e a hiperdiploidia são alterações clonais, uma vez que afetam todas as células tumorais. As translocações de IGH frequentemente afetam os cromossomos 4, 6, 11, 16 e 20 e estão associados à desregulação de ciclinas do grupo D e de genes como o da proteína do retinoblastoma. Consequentemente, a transição da fase G₁ para S do ciclo celular é

comprometida, resultando na superexpressão de oncogenes que, por sua vez, promovem o crescimento descontrolado das células plasmáticas malignas. A hiperdiploidia envolve trissomias dos cromossomos 3,5,7,9,11,15,19 e 21 e está associada a um melhor prognóstico. Os eventos genéticos primários ocorrem nas fases iniciais do desenvolvimento do MM, incluindo a gamapatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS) e o mieloma múltiplo assintomático (SMM), desempenhando um papel crucial na transformação das células normais em células cancerosas e no estabelecimento da doença. As células da MGUS compartilham várias semelhanças com as do MM, incluindo uma prevalência semelhante de hiperdiploidia e dos três rearranjos primários de IGH, t(6;14), t(11;14) e t(14;16). (3,6,7,23,26)

Os eventos genéticos secundários no MM são complexos e incluem anormalidades adicionais de número de cópias, como ganhos (duplicações), perdas (deleções), outras translocações e mutações somáticas, e frequentemente estão associados à progressão da doença. As anormalidades mais frequentes relativamente ao número de cópias subclonais incluem a deleção do braço longo do cromossomo 13 (del(13q)), o ganho do braço longo do cromossomo 1 (ganho 1q), a deleção do braço longo do cromossomo 14 (del(14q)), a deleção do braço curto do cromossomo 17 (del(17p)), e a deleção do braço curto do cromossomo 1 (del(1p)). Essas alterações resultam em mutações em diversos genes supressores tumorais como o TP53, o CDKN2A e o FAM46C, e em proto-oncogenes, como o RAS e o MYC. Estes eventos genéticos impulsionam a progressão da doença e geralmente são encontrados com maior frequência no SMM, no MM e na leucemia de células plasmocitárias. (1,3,6,7,23)

Estes eventos secundários colaboram com os eventos primários para gerar um fenótipo maligno, que abrange translocações secundárias, variações no número de cópias, perda de heterozigotia, mutações adquiridas e modificações epigenéticas. Para além destes processos, é crucial que as células estabeleçam uma interação íntima com o microambiente da medula que é composto por uma rede complexa de células estromais, células do sistema imunitário, vasos sanguíneos e matriz extracelular. Essas interações podem ser mediadas com diversas moléculas de adesão, recetores e citocinas que não só promovem a sobrevivência das células de MM, como também a sua proliferação e até resistência a fármacos. (1,3,7,23)

Durante a progressão, as células do mieloma podem adquirir a capacidade de crescer sem o suporte do microambiente da medula óssea e podem passar a ocupar outros tecidos ou circular no sangue. (26)

3.3 Estados Precursores de Mieloma Múltiplo

3.3.1 Gamapatia de Significado Indeterminado (MGUS)

A MGUS é uma condição pré-maligna precursora de diversas discrasias de plasmócitos, como MM, Macroglobulinemia de *Waldenström* (MW), plasmocitoma solitário, leucemia de células

plasmocitárias e amiloidose de cadeias leves e é caracterizada pela expansão clonal de plasmócitos de uma forma assintomática. Para além disso, esta condição é definida pela presença de menos de 3g/dl de proteína monoclonal (M) no soro e de uma invasão de menos de 10% de plasmócitos na medula óssea, na ausência de disfunção orgânica, como os sinais e sintomas CRAB (hipercalcémia, insuficiência renal, anemia e lesões ósseas), ou outros eventos definidores de mieloma. (2,6,28)

Esta condição afeta aproximadamente 5% da população acima de 70 anos, e tanto a prevalência quanto a incidência aumentam com o avanço da idade. (1,28) Adicionalmente, tal como no MM, homens e indivíduos de ascendência africana são os mais afetados. (3,23,28)

Tal como no MM, a paraproteína é denominada tendo em conta a classe de cadeia pesada, que pode ser IgG, IgM, IgA, IgD e IgE, e a classe de cadeias leves, que pode ser κ (kappa) ou λ (lambda). No entanto, é habitual classificar-se a MGUS em três grupos distintos: não-IgM (IgG, IgA, IgD), que é o mais frequente; IgM, que corresponde a cerca de 15% dos casos; e o de cadeias leves, que é o subtipo mais raro. MGUS IgM tem maior risco de dar origem a MW; MGUS não-IgM tem maior risco de progressão para MM e MGUS de cadeias leves é um precursor de MM de cadeias leves e de amiloidose. (29–31) Desse modo, o risco de progressão de MGUS a uma doença proliferativa e maligna de plasmócitos é de cerca de 1% por ano. (1–9,16,23,26,28–30,32,33)

Tal como foi mencionado anteriormente, a MGUS é uma condição assintomática, pelo que o seu diagnóstico é frequentemente realizado de forma incidental. A abordagem primária na MGUS consiste na exclusão de MM, de amiloidose de cadeias leves e de outras condições malignas. (3,28–31)

Após o estabelecimento do diagnóstico de MGUS, é crucial definir-se o risco de progressão da doença para que seja garantida uma adequada vigilância do paciente. Assim é importante ter em consideração o tipo e o valor da proteína M no soro e ainda o valor do rácio das cadeias leves livres (valor normal entre 0,26 e 1,65). Dessa forma, pacientes com os três fatores de risco (MGUS IgA ou IgM, um valor de paraproteína no soro superior a 1,5 g/dl, e um rácio de cadeias leves anormal) são considerados de alto risco, apresentando uma probabilidade de progressão de 58% em 20 anos. Em contraste, na ausência desses fatores de risco, o risco de progressão é de apenas 5% no mesmo período. (6,28–31)

A vigilância de pacientes de baixo risco é realizada semestralmente no primeiro ano e posteriormente de dois em dois anos. Esta não inclui a realização de avaliação medular, nem a realização de exames de imagiologia óssea, mas apenas hemograma completo; estudos bioquímicos incluindo creatinina e cálcio, albumina, beta2-microglobulina, lactato desidrogenase (LDH); imunofixação, proteinograma, e doseamento sérico de imunoglobulinas; doseamento das cadeias leves e cadeias leves livres no soro; urina de 24h e doseamento da proteinúria de *Bence Jones*. Já em pacientes de risco elevado, a vigilância é realizada a cada 3 a 4 meses até a doença estabilizar, depois semestralmente nos dois primeiros anos e por fim anualmente se não for

registada qualquer evidência de progressão. Contrariamente ao grupo de pacientes de baixo risco, estes pacientes realizam avaliação medular inicial e controlo imagiológico ósseo regular. (28,31)

3.3.2 Mieloma Múltiplo Indolente (SMM)

SMM é, tal como a MGUS, uma condição assintomática. Em contraste, o SMM é definido pela presença de uma concentração de paraproteína no soro superior a 3g/dl e/ou uma invasão medular de plasmócitos clonais entre os 10% e os 60%, sem sintomas CRAB associados ou outros eventos definidores de mieloma ou ainda amiloidose. Adicionalmente, é relevante mencionar que existe ainda um subtipo de SMM de cadeias leves que ocorre por um excesso monoclonal de cadeias leves livres sem a expressão de imunoglobulina de cadeia pesada. Este subtipo é caracterizado por uma concentração de cadeias leves livres monoclonais na urina ou proteinúria de *Bence Jones* igual ou superior a 500 mg/24 horas. (3,6,32,34)

Esta patologia representa aproximadamente 15% de todos os casos de MM recém-diagnosticados e possui um risco de progressão para MM de 10% nos primeiros 5 anos, 3% nos 5 anos subsequentes, e 1,5% anualmente nos anos seguintes. (32)

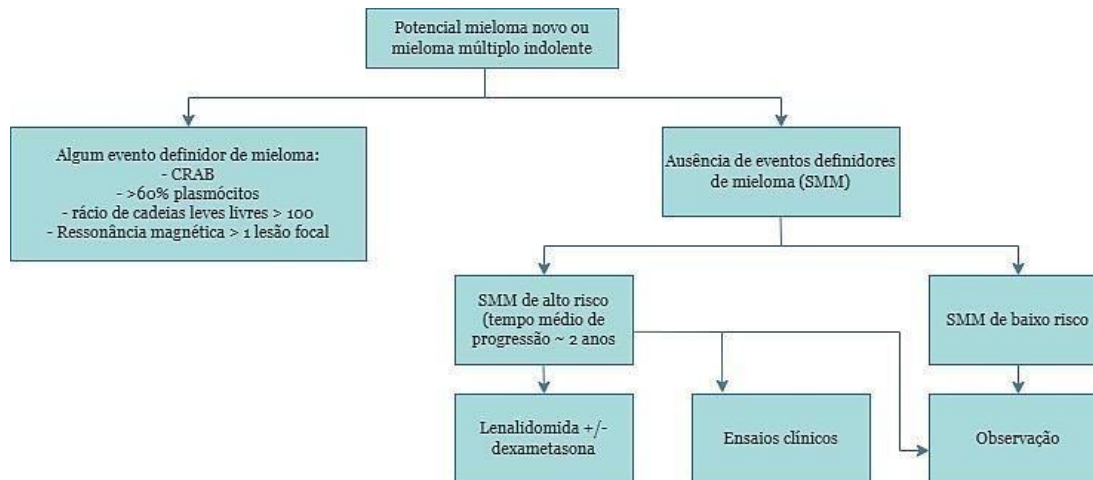
O diagnóstico do SMM é realizado de forma incidental e a sua avaliação é realizada da mesma forma que na MGUS. Para além disso, é sempre necessário excluir qualquer outra causa não relacionada com discrasias de plasmócitos que possa explicar eventuais resultados fora dos parâmetros de normalidade, obtidos aquando do estudo da doença. Adicionalmente é sempre necessário recorrer-se à imagiologia óssea para exclusão da presença de lesões osteolíticas. Para que esta condição seja confirmada é também necessária a realização de avaliação medular, que, tal como já foi referido, deve revelar uma concentração de plasmócitos clonais na medula óssea entre os 10% e os 60%. (3,6,32,34)

De modo a inferir o prognóstico da doença, está ainda recomendada a realização de estudos de *fluorescence in situ hybridization* (FISH) da medula óssea de modo a possivelmente identificar alterações citogenéticas de alto risco nas células de mieloma.(32,34)

O risco de progressão de SMM a MM é estimado através dos critérios de 2018 da *Mayo Clinic*. Assim, consideram-se fatores de alto risco: uma invasão de plasmócitos monoclonais na medula óssea superior a 20%, um nível de proteína M no soro superior a 2 g/dl e um rácio de cadeias leves livres no soro superior a 20. A presença de mais do que um desses fatores (SMM de alto risco) está habitualmente associada a um tempo médio de progressão de cerca de 2 anos. Para além destes fatores, em 2020, o *International Myeloma Working Group* (IMWG) considerou a presença das anormalidades citogenéticas, detetadas por FISH, t(4;14), t(14;16), +1q, ou del13q/monossomia 13, preditores adicionais de progressão. (32,34)

Em pacientes de baixo e intermédio risco de progressão, é apenas aconselhada a realização de vigilância periódica a cada 3 a 4 meses a longo prazo. No entanto, para pacientes com SMM de alto risco, é recomendada a terapia com lenalidomida isolada ou em combinação com uma dose baixa de dexametasona por dois anos, seguida de avaliação de resposta. No caso de aumento dos níveis da paraproteína a terapêutica deve ser reinstituída (Fig.2). (32)

Figura 2 - Abordagem ao doente com SMM



Abreviaturas: CRAB: hipercalcemia, lesão renal, anemia, lesões ósseas; SMM: mieloma múltiplo indolente. Adaptado de:(32)

3.4 Achados Clínicos

Os pacientes que com MM sintomático geralmente exibem pelo menos um dos sinais e sintomas CRAB, que corresponde a hipercalcemia, doença renal, anemia e presença de lesões ósseas. (1,3–10,13,24,25,35)

O achado mais comum de MM é a anemia que é encontrada em mais de 70% dos casos e é habitualmente normocítica e normocrômica. Esta não só está relacionada com o grau de infiltração da medula óssea por células de mieloma, como também pela diminuição dos níveis de eritropoietina, como consequência de doença renal. Para além disso, este achado está normalmente associado a queixas de fraqueza e cansaço. (3,6,7)

A presença de lesões líticas é uma das características mais comuns do MM. Isso geralmente resulta do aumento da reabsorção óssea devido à inibição da função dos osteoblastos e à estimulação da função dos osteoclastos. Esta condição promove a destruição óssea, levando ao aparecimento de fraturas patológicas, dores ósseas e hipercalcemia. (1,3,6–8,26) Além disso, a dor óssea localizada pode ocorrer devido a plasmocitomas, que se apresentam como massas expansivas que podem comprimir a medula espinhal ou as raízes nervosas. (7,36)

A lesão renal afeta entre 30% a 50% dos doentes com MM ao diagnóstico. Este fenómeno deve-se a duas causas principais: a nefropatia por cilindros de mieloma (ou rim de mieloma) e

hipercalcemia. No caso da nefropatia por mieloma, o excesso de cadeias leves livres ultrapassa a capacidade de absorção tubular, resultando na formação de cilindros no túbulo contornado distal do nefrônio. Esses cilindros formam-se pela ligação das cadeias leves precipitadas às mucoproteínas de *Tamm-Horsfall*, secretadas pelas células da ansa ascendente de *Henle*, podendo obstruir tanto o túbulo contornado distal, como algumas partes do ducto coletor. Essa obstrução desencadeia uma reação que promove inflamação e fibrose intersticial (nefrite intersticial). Quanto maior for a concentração urinária de cadeias leves livres, maior é a taxa de formação de cilindros. Adicionalmente, as cadeias leves livres lambda estão associadas a maior nefrotoxicidade do que as do tipo *kappa*. Já no caso da hipercalcemia, que está presente em cerca de 15% dos pacientes ao diagnóstico, ocorre depleção de volume, natriurese e vasoconstrição renal, aumentando o risco de instauração de azotemia pré-renal que, se não for imediatamente tratada, pode causar lesão renal aguda. Para além disso, a deposição intratubular de cálcio aparenta possuir um efeito sinérgico com a toxicidade das cadeias leves livres. (1,3,6,7,37) É importante mencionar que a lesão renal está associada a um prognóstico desfavorável, uma vez que causa a utilização de terapias em doses subótimas, períodos de hospitalização prolongados e, consequentemente, um aumento do risco de infecção. (7)

Devido à proliferação descontrolada de plasmócitos malignos, a função normal das células B encontra-se comprometida, suprimindo a imunidade humoral e, consequentemente aumentando o risco de infecções. Para além disso, os pacientes podem também apresentar hipogamaglobulinemia, que é particularmente responsável por aumentar a suscetibilidade a microrganismos encapsulados como *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*. É ainda importante mencionar que certos agentes terapêuticos usados nesta patologia e outros fatores individuais como idade e comorbilidades têm também influência na imunidade do paciente com MM. (1,3,6,7)

A neuropatia periférica é um sintoma comum no MM, é principalmente sensorial, manifestando-se com parestesias nas extremidades (mãos e pés) e, em alguns casos, dor. Este sintoma está relacionado com os anticorpos do isótopo IgM que podem ter especificidade para a glicoproteína associada à mielina (MAG). Esses anticorpos atuam sobre a MAG, o que, por sua vez, conduz a danos na mielina dos nervos periféricos. Para além disso, certos fármacos usados no tratamento do MM, como os inibidores do proteossoma e os agentes imunomoduladores estão também associados ao aparecimento desta condição. (6,7,37)

Outra manifestação rara é a síndrome de hiperviscosidade que ocorre em menos de 10% dos indivíduos com MM e é considerada uma emergência oncológica. Esta condição corresponde à tríade de défices neurológicos, sangramento cutâneo e das mucosas e défices visuais. Esta síndrome ocorre, no caso das gamopatias monoclonais como MM e MW, pelo excesso de produção de imunoglobulinas anormais no sangue, que aumenta significativamente a viscosidade do sangue. Perante o aparecimento desta síndrome, a realização de plasmaferese é uma medida eficaz para reduzir rapidamente a viscosidade do sangue. (6,7)

A trombocitopenia não é uma manifestação comum no MM em comparação com outras doenças linfoproliferativas, mesmo quando há uma infiltração extensa da medula óssea. Isso pode ser atribuído, possivelmente, à atividade trombopoética da interleucina-6 (IL-6), secretada pelas células estromais da medula óssea. (7) No entanto, quando a trombocitopenia ocorre no contexto do MM, geralmente é uma consequência da terapia instituída, especialmente com medicamentos como os inibidores do proteossoma, os agentes imunomoduladores e agentes alquilantes. (3,4,6,7,9)

3.4.1 Plasmocitomas associados ao Mieloma Múltiplo

Por vezes, os plasmócitos clonais podem extravasar-se da medula óssea, levando ao envolvimento de outras estruturas. Assim, as células clonais adquirem a habilidade de sobreviver e proliferar independentemente do microambiente da medula óssea, à custa de alterações genéticas de alto risco. (7,24,26,38)

Dessa forma, quando ocorre a disseminação hematogênica dessas células malignas, podem-se formar plasmocitomas extramedulares. Os locais mais comuns de doença extramedular (EMD) variam conforme a fase do MM. No diagnóstico inicial, são mais frequentes na pele e nos tecidos moles, enquanto nas recaídas, os locais típicos incluem fígado, rins, nódulos linfáticos, sistema nervoso central, peito, pleura e pericárdio. Algumas alterações genéticas associadas ao envolvimento extramedular no MM foram identificadas. Estas incluem a deleção 17p, a expressão nuclear de p53, a maior incidência de t(4;14), e a deleção de p53. (23,24,26,36,38,39)

Para além dos plasmocitomas extramedulares, podem surgir plasmocitomas ósseos resultantes da formação de tumores devido à invasão das células de mieloma em ossos afetados por lesões líticas causadas pelo MM. Os locais mais frequentemente envolvidos, nesta condição, são o peito, a região paravertebral, o crânio e a pélvis. (24,36)

Cerca de 15% a 20% dos pacientes apresentam plasmocitomas ao diagnóstico e aproximadamente 30% desenvolverão plasmocitomas em recaídas. A incidência de plasmocitomas ósseos é superior à dos plasmocitomas extramedulares, e ambas têm aumentado ao longo dos anos devido à utilização recente de técnicas de imagem óssea mais sensíveis, como a tomografia computadorizada (TC), a ressonância magnética (RM) e a tomografia de emissão de positrões (PET)-TC. Os plasmocitomas extramedulares são mais frequentes na recidiva do que no diagnóstico, enquanto a incidência de plasmocitomas ósseos é similar quer no diagnóstico quer na recidiva. (24,36,38,40)

Para além disso, diversos estudos vieram a demonstrar que a presença de plasmocitomas é considerada um fator prognóstico adverso, sendo pior nos casos de plasmocitomas extramedulares, comparativamente com plasmocitomas ósseos. A presença de plasmocitomas

está geralmente associada a uma pior qualidade de vida e à necessidade de terapias adjuvantes, como radioterapia. (24,36,38,39)

Os plasmocitomas são radiosensíveis, pelo que a radioterapia (RT) é o tratamento de eleição nestes casos. A associação de RT com cirurgia proporciona uma melhor sobrevida livre de progressão. Adicionalmente, a cirurgia é recomendada em casos de instabilidade vertebral, fraturas ou envolvimento neurológico. (4,6,7,19,24,36,38)

3.5 Abordagem Inicial e Diagnóstico

A abordagem inicial do MM ao diagnóstico inclui a realização de diversos métodos complementares de diagnóstico, tal como evidencia a Tabela 1, que são cruciais não só para a caracterização da doença, como também para o estadiamento, o prognóstico da doença e ainda a decisão da melhor terapêutica a administrar.(1–9,19,35)

Tabela 1- Métodos complementares de diagnóstico realizados na abordagem inicial do MM

	Exame
Sangue	<ul style="list-style-type: none"> • Hemograma e esfregaço de sangue periférico • Eletroforese sérica e imunofixação • Níveis de cadeias leves livres séricas • Níveis de imunoglobulinas séricas • Função renal e hepática • Cálcio • LDH, VS • Albumina, β_2m • Citometria de fluxo (opcional)
Urina	<ul style="list-style-type: none"> • Análise à urina das 24h para verificar proteinúria e proteinúria de cadeias leves (proteinúria de Bence Jones) • Eletroforese e imunofixação urinária
Medula Óssea	<ul style="list-style-type: none"> • Citologia e biópsia para confirmar plasmocitose e monoclonalidade • NGF ou NGS para detetar as células monoclonais • Citogenética: cariótipo e FISH para detetar $del(17p)$, $t(4,14)$, $t(14,16)$, $ampl\ 1q/gain\ 1q$, $t(11,14)$
Imagiologia	<ul style="list-style-type: none"> • WBLD- CT • PET-TC (recomendado se disponível) • MRI de corpo inteiro (usado se a WBLD-CT for negativa e se a PET-TC não estiver disponível)

Abreviaturas: FISH: fluorescent in situ hybridisation; LDH: lactato desidrogenase; MRI: Ressonância Magnética; NGF: next generation flow; NGS: next generation sequencing; PET-TC: tomografia por emissão de positrões; VS: velocidade de sedimentação; WBLD-CT: whole body low dose computed tomography; β_2m : beta-2 microglobulina

Adaptada de: (19)

O diagnóstico de MM segue os critérios da IMWG que se encontram resumidos na tabela 2. De acordo com os mesmos, um diagnóstico de MM requer a presença de pelo menos 10% de plasmócitos monoclonais na medula óssea ou de um plasmocitoma ósseo ou extramedular comprovado por biópsia e pelo menos uma das características CRAB ou um dos três eventos definidores de mieloma. Os eventos definidores de mieloma consistem em três marcadores de malignidade: percentagem de plasmócitos clonais de pelo menos 60%; rácio de cadeias leves livres envolvida/não envolvida no soro de pelo menos 100, desde que o nível absoluto da cadeia leve envolvida seja de pelo menos 100 mg/L e mais de uma lesão focal detetada por ressonância magnética de no mínimo 5 mm de dimensão. Estudos demonstram que esses marcadores de malignidade estão associados com um risco superior a 80% de desenvolver lesões de órgão-alvo. (1,3–10,25,35)

Tabela 2 – Critérios de Diagnóstico do MM

Patologia	Critérios de Diagnóstico
Mieloma Múltiplo	<p>Ambos os critérios têm de se verificar:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Plasmócitos monoclonais na medula óssea $\geq 10\%$ ou a documentação de um plasmocitoma ou de doença extramedular confirmada por biópsia; 2. Evidência de dano a órgãos-alvo que pode ser atribuído ao distúrbio proliferativo de células plasmáticas subjacente, especificamente: <ol style="list-style-type: none"> 2.1. Hipercalemia: cálcio sérico $> 1 \text{ mg/dL}$ acima do valor que corresponde ao limite superior do normal ou $> 11 \text{ mg/dL}$ 2.2. Insuficiência renal: clearance de creatinina $< 40 \text{ mL}$ por minuto ou creatinina sérica $> 2 \text{ mg/dL}$ 2.3. Anemia: Hb $> 2 \text{ g/dL}$ abaixo do valor do limite inferior normal ou $< 10 \text{ g/dL}$ 2.4. Lesões ósseas: uma ou mais lesões líticas na radiografia ou na TC ou PET-TC 2.5. Qualquer um ou mais dos seguintes biomarcadores de malignidade, ou MDE: <ol style="list-style-type: none"> 2.5.1. Plasmócitos monoclonais na medula óssea $\geq 60\%$ 2.5.2. Rácio de cadeias leves livres envolvida/não envolvida no soro ≥ 100 2.5.3. > 1 lesão focal detetada por ressonância magnética, de pelo menos 5mm

Abreviaturas: Hb: hemoglobina; MDE: eventos definidores de mieloma; PET: tomografia por emissão de positrões; TC: tomografia computadorizada. Adaptado de: (5)

3.5.1 Estadiamento da doença

Há diversos sistemas de estadiamento que procuram estabelecer o significado prognóstico dos parâmetros clínicos e laboratoriais do MM. O sistema *Durie Salmon*, cujos critérios se encontram listados na tabela 3, procura relacionar a massa de células de mieloma com a extensão da doença óssea, valor de hemoglobina, valor de cálcio e ainda com os níveis da imunoglobulina monoclonal do soro e na urina. (4,7,9,25,35) Diversos estudos vieram a demonstrar que este método apresentava diversas limitações, tal como o facto de a doença óssea ser avaliada por meio de radiografias e ser conseqüentemente dependente do observador e potencialmente subjetiva. Desse modo, este sistema de estadiamento foi substituído pelo *International Staging System* (ISS) e, posteriormente, pelo *Revised International Staging System* (R-ISS).(7,35)

O ISS é baseado em dois parâmetros laboratoriais, a β 2-microglobulina sérica e a albumina e reconhece 3 estágios distintos (tabela 4). A β 2-microglobulina correlaciona-se com a massa tumoral e com o grau de disfunção renal, enquanto baixos níveis de albumina refletem o efeito da IL-6 produzida pelo microambiente das células do mieloma. (3,4,6–8,25,35)

O R-ISS, o sistema de estadiamento mais usado na atualidade, incorporou ainda dois fatores prognósticos adicionais, as alterações genéticas de alto risco avaliadas por FISH e o nível de lactato desidrogenase (LDH), como se pode observar na tabela 5. Anomalias genéticas, como t(4;14), t(14;16), e del(17p), estão associadas a um prognóstico mais desfavorável e valores elevados de LDH associam-se a altos níveis de atividade tumoral. (2–4,6–10,25,35)

Tabela 3 - Sistema de estadiamento de Durie Salmon

Estadio	Carga tumoral	Critérios
I	$<0,6 \times 10^{12}$ células/m ²	Todos os seguintes: - Hemoglobina > 10 g/dl - Cálcio no soro < 12 mg/dl - IgG < 5 g/L - IgA < 3 g/L - Proteinúria < 4 g/24h - Sem lesões ósseas ou plasmocitoma solitário ósseo
II	$0,6-1,2 \times 10^{12}$ células/m ²	- Valores dos estudos laboratoriais entre os do estadio I e III - Lesões ósseas líticas presentes
III	$>1,2 \times 10^{12}$ células/m ²	Pelo menos um dos seguintes - Hemoglobina < 8,5 g/dl - Cálcio > 12 mg/dl - IgG > 7 g/dl - IgA > 5 g/dl - Presença de doença óssea avançada com múltiplas lesões ósseas

Subtipo	Creatinina sérica
A	<2 mg/dl
B	>2 mg/dl

Abreviatura: Ig: imunoglobulina

Adaptado de: (7)

Tabela 4- Sistema de estadiamento ISS

ISS:

- I - β_2 microglobulina sérica < 3,5 mg/dL, albumina sérica \geq 3,5 g/dL
- II – Não cumpre critérios nem de ISS- I, nem de ISS-III
- III- β_2 microglobulina sérica \geq 3,5 mg/dL

Abreviaturas: ISS: International Staging System

Adaptado de:(7)

Tabela 5- Sistema de estadiamento R-ISS

Alterações Citogenéticas:

- Alto Risco- Presença de del (17p) e/ou de t (4,14) e/ou de t (14,16)
- Baixo Risco- Ausência de qualquer destas anomalias citogenéticas

LDH:

- Normal- LDH sérica < valor limite superior do normal
- Elevado- LDH sérica > valor limite superior do normal

R-ISS:

- I- ISS-I + a ausência das alterações citogenéticas de alto risco detetadas por FISH + valor normal de LDH sérica.
- II- Não cumpre critérios de R-ISS-I ou de R-ISS-III
- III- ISS-III + alteração citogenética detetada por FISH ou valor elevado de LDH

Abreviaturas: FISH: *Fluorescent In Situ Hybridisation*; LDH: Lactato Desidrogenase; R-ISS: *Revised International Staging System*.

Adaptado de: (9)

3.6 Gestão do doente

Para pacientes recém-diagnosticados com MM, é importante avaliar o estado de saúde do paciente para decidir o esquema terapêutico mais adequado. Os doentes com um Performance Status do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG PS) entre 0 e 2, sem comorbidades e com idade igual ou inferior a 70 anos, geralmente são submetidos a terapia de indução, seguida de terapia de alta dose com transplante autólogo de progenitores hematopoiéticos (TAPH) e de terapêutica de manutenção. Os pacientes com mais de 70 anos, que apresentam comorbidades e outras fragilidades, não são candidatos ao transplante. (3,4,6,7,19,35,41)

No caso dos pacientes elegíveis para TAPH, os protocolos de indução são baseados numa associação incluindo pelo menos bortezomib (V) e dexametasona (D), aos quais se podem associar ciclofosfamida (VCD), talidomida (VTD) ou lenalidomida (VRD). Recentemente, diversos estudos vieram a revelar que a combinação de daratumumab (Dara) aos protocolos VTD e VRD diminui o risco de progressão e morte. (2–4,6–10,19,35,41) Assim, se nos basearmos nas combinações aprovadas pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) e participadas em Portugal, atualmente o protocolo DaraVTD é considerado o preferencial. Como alternativa, recomendam-se os protocolos VTD e VRD. (19,41) É importante mencionar, que os doentes que não atingiram resposta parcial após a indução apresentam uma sobrevida global menor. Consequentemente,

deve ser utilizado um esquema de segunda linha para melhorar a resposta antes da realização de TAPH. (41)

A quimioterapia de alta dose com melfalano seguida de TAPH é considerada *gold standard* nos doentes com MM elegíveis para TAPH. (3,4,6,7,16–19,41)

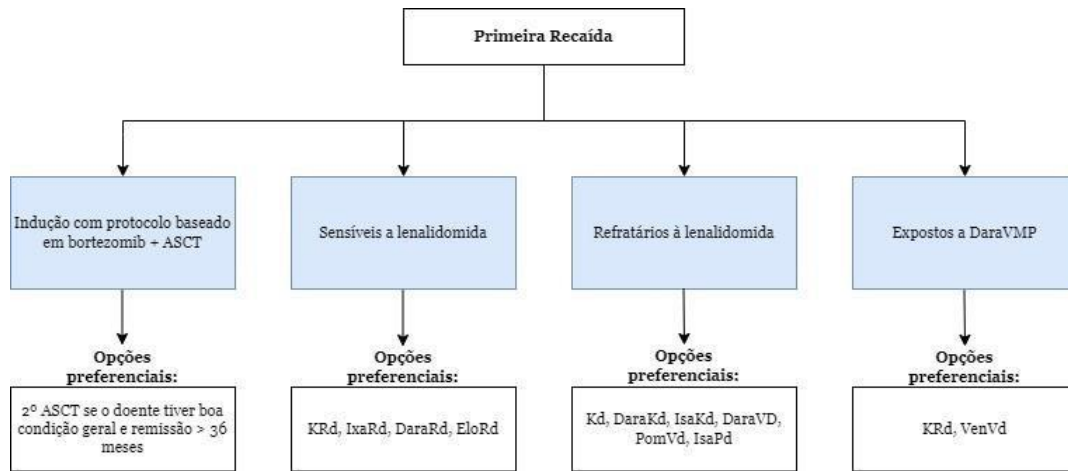
Adicionalmente, após o TAPH, alguns pacientes beneficiam da realização de terapia de consolidação para melhorar a resposta e aumentar a probabilidade de se atingir doença residual mínima negativa. Esta terapia pode incluir a administração de protocolos adicionais de quimioterapia e o recurso ao transplante em tandem. Este tipo de transplante é principalmente recomendado aos doentes de elevado risco citogenético, aos casos de refratariedade primária à indução e aos que não atingiram pelo menos uma muito boa resposta parcial (MBRP) pós-TAPH. (3,6,7,9,19,25,35,41)

O tratamento de manutenção consiste na administração de lenalidomida cerca de 100 dias após o TAPH e deve ser apenas descontinuado no caso de recaída ou toxicidade. Como terapia de manutenção, o esquema aprovado pela EMA e participado em Portugal, centra-se no uso de lenalidomida. (19,41) A manutenção com outros fármacos ainda não está aprovada pela EMA, apesar da evidência da sua utilização em alguns ensaios clínicos, nomeadamente o uso conjunto de lenalidomida e bortezomib nos doentes com MM de alto risco citogenético. (8–10,19,41)

Para os pacientes que não são candidatos a TAPH, os esquemas de quimioterapia Dara-Rd (daratumumab, lenalidomida, dexametasona) e Dara-VMP (daratumumab, bortezomib, melfalano) encontram-se aprovados em Portugal para uso em primeira linha neste grupo de doentes (o esquema Dara-VMP apenas nos doentes sem citogenética de alto risco). O esquema VRd apesar de aprovado pela EMA, ainda não é participado em Portugal. (41)

É crucial considerar o início terapêutico em situações de recaída bioquímica, em casos de MM de alto risco, ou com cinética de recaída acelerada e/ou agressiva. Os protocolos recomendados para a primeira e posteriores recaídas encontram-se resumidos nas figuras 3 e 4, respetivamente. (9,10,19,41)

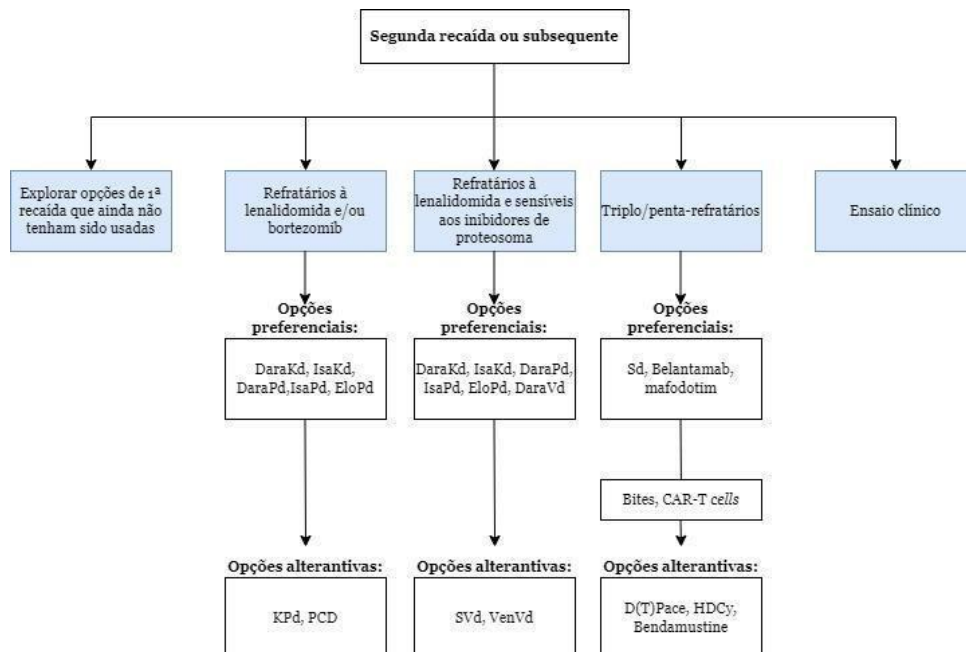
Figura 3 – Esquemas de tratamento recomendados para pacientes na primeira recaída de MM



Abreviaturas: ASCT: autologous stem cell transplantation; d: dexametasona; Dara: daratumumab; Elo: elotuzumab; Isa: isatuximab; Ixa: ixazomib; K: carfilzomib; Pom: pomalidomida; R: lenalidomida; V: bortezomib; Ven: venetoclax

Adaptado de: (41)

Figura 4 – Esquemas de tratamento recomendados para pacientes a partir da segunda recaída de MM



Abreviaturas: C: ciclofosfamida; Bites: anticorpos bi-específicos; d: dexametasona; Dara: daratumumab; Elo: elotuzumab; Isa: isatuximab; K: carfilzomib; P: pomalidomida; Pace: Cisplatina+doxorubicin+ciclofosfamida+Etoposide; R: lenalidomida; S: selinexor; T: talidomida; V: bortezomib; Ven: venetoclax

Adaptado de: (41)

3.6.1 Cuidados de Suporte

O tratamento de suporte do MM é essencial para garantir aos pacientes a melhor qualidade de vida possível e para gerir as complicações associadas à doença e ao seu tratamento. (2,3,6,7,25,37)

Para o tratamento e/ou profilaxia de lesões ósseas e, conseqüentemente da hipercalcemia, está recomendado o uso de bifosfonatos, nomeadamente o ácido zoledrónico ou o pamidronato, que diminuem a atividade dos osteoclastos. Estes fármacos são geralmente administrados mensalmente, no entanto, um regime de menor intensidade a cada 3 a 4 meses pode consideravelmente reduzir os efeitos colaterais. (3,4,6–9,25,37) O denosumab é uma alternativa aos bifosfonatos, principalmente para pacientes com disfunção renal. (8,9,25,37)

No caso da hipercalcemia, para além dos dois fármacos anteriormente mencionados, recomenda-se o recurso a hidratação agressiva, corticosteroides e calcitonina. Em casos refratários ou graves está preconizada o recurso à hemodiálise, que é eficaz na redução rápida dos níveis de cálcio. (3,6,7,37)

Outra das conseqüências das lesões ósseas é a dor. O tratamento farmacológico com analgésicos, juntamente com a terapia anti-mieloma, é normalmente a abordagem de primeira linha para o seu controlo. Em casos de fraturas vertebrais compressivas e dolorosas, a cirurgia é recomendada. A radioterapia é indicada para lesões líticas ou plasmocitomas dolorosos que não respondem ao tratamento conservador e à terapia anti-mieloma sistémica. (2,4,6,7,37) Nestes doentes devem ser evitados os AINEs (Anti-inflamatórios não esteroides) pela sua nefrotoxicidade. (42)

A disfunção renal no mieloma geralmente melhora com o tratamento do MM, uma vez que este reduz a carga de cadeias leves livres no soro. Para além disso, o reforço da hidratação é outra medida usada para prevenir e tratar a lesão renal. (3,4,6,7,37)

Praticamente todos os pacientes com MM desenvolvem anemia ao longo do curso da doença. Geralmente, a primeira medida passa pela administração de agentes estimulantes da eritropoiese, no entanto, quando esta é severa poderá ser necessário transfundir unidade(s) de concentrado eritrocitário. (3,4,6,7,37)

Para a gestão da dor neuropática, recomenda-se o uso de duloxetina. Na ausência de resposta, como alternativa, antidepressivos tricíclicos como a amitriptilina, ou anticonvulsivantes como a gabapentina, poderão ser utilizados. (37,42)

A profilaxia e o tratamento de infeções nos pacientes com MM são cruciais, uma vez que estes pacientes possuem um risco acrescido de as desenvolver. A profilaxia contra infeções deve ser realizada durante todo o curso da doença do paciente. Vacinas anuais contra a gripe e uma dose única da vacina pneumocócica ao diagnóstico devem ser administradas. Para além disso, o uso de fator estimulador de colónias de granulócitos (G-CSF) é usado para tratar e prevenir a

neutropenia. Diferentes regimes de tratamento para o MM requerem profilaxias distintas, o que pode ser evidenciado pela tabela 6. (3,4,6,7,37,43)

Adicionalmente, os pacientes com MM possuem um risco acrescido para desenvolverem tromboembolismo venoso (TEV) devido a uma combinação de fatores inerentes à doença e ao tratamento. Antes do início da terapêutica com imunomoduladores, é crucial que os fatores de risco para TEV sejam avaliados. O modelo de avaliação do risco e tratamento profilático de TEV publicado pelo IMWG é o mais usado na atualidade e encontra-se enunciado na tabela 7. (4,6,7,9,37,44)

Tabela 6 – Medidas preventivas específicas para certos tratamentos

Treatment	Infections	Pathogenesis	Preventive measures
Melphalan and prednisone	Bacteremia, pneumonia, UTI	Neutropenia	Prophylaxis with levofloxacin
Glucocorticoids (cumulative doses)	Oral candidiasis, <i>P jirovecii</i> pneumonia, other opportunistic infections	T-cell immunodeficiency, hyperglycemia	Avoid excess use of glucocorticoids Treatment with acyclovir and fluconazole Prophylaxis with trimethoprim-sulfamethoxazole Vaccination Glycemic control
Proteasome inhibitors	Neutropenia-related infections, <i>P jirovecii</i> pneumonia, other opportunistic infections (when combined with glucocorticoids)	Suppression with T-cell immunity, neutropenia	Treatment with trimethoprim-sulfamethoxazole (in case of <i>P jirovecii</i> pneumonia risk) and acyclovir
Immunomodulators	Bacteremia, pneumonia	Neutropenia	Prophylaxis with acyclovir and levofloxacin Dose adjustment to prevent myelosuppression in case of impaired renal function
mAbs	Pneumonia, opportunistic infections	Lymphopenia, neutropenia	Levofloxacin or acyclovir (considering infection history)
Panobinostat	Severe infections and opportunistic infections	Lymphopenia, neutropenia	Levofloxacin or acyclovir Avoid panobinostat in case of severe infection
Selinexor	Neutropenia-related infections	Neutropenia	Levofloxacin and acyclovir
Standard chemotherapy	Neutropenia-related infections	Neutropenia	Levofloxacin and acyclovir
Intensive chemotherapy	Bacteremia, pneumonia, colitis, <i>C difficile</i> colitis	Severe neutropenia, mucositis	Levofloxacin and acyclovir
Chemotherapy-based stem cell mobilization	Bacteremia, pneumonia, colitis, <i>C difficile</i> colitis	Neutropenia	Viral infection management prior to chemotherapy Avoid trimethoprim-sulfamethoxazole
High-dose therapy with autologous HSCT	Bacteremia, pneumonia, colitis, <i>C difficile</i> colitis	Severe neutropenia, mucositis Prolonged humoral and T-cell immunodeficiency following autologous HSCT	Levofloxacin, acyclovir and fluconazole + baseline dental examination Quantitative PCR and assess HBV and HCV viral load (in case of cytomegalovirus seropositivity) Prophylaxis with trimethoprim-sulfamethoxazole Revaccination
Bisphosphonate-induced jaw osteonecrosis	Bacterial infections	Local infections and impaired local host defenses	Baseline dental examination Optimal oral hygiene
Vertebroplasty or kyphoplasty	Skin infections	Breach of anatomical barriers	Prophylaxis in patients with R/R MM

Abreviaturas – HBV: Hepatites B Virus; HCV: Hepatites C Virus; PCR: Polimerase Chain Reaction; R/R MM: Refractory/Relapsed Multiple Myeloma
Retirado de: (45)

Tabela 7 – Modelo de avaliação de risco de TEV do IMWG e tratamento

Fatores de Risco Individual: <ul style="list-style-type: none">- Obesidade (IMC \geq30 kg/m²)- TEV prévio- Catéter venoso central ou <i>pacemaker</i>
Doenças Associadas: <ul style="list-style-type: none">- Doença cardíaca- Doença renal crónica- Diabetes- Infecção aguda- Imobilização- Distúrbios de coagulação do sangue
Cirurgias: <ul style="list-style-type: none">- Cirurgia geral- Qualquer anestesia- Trauma
Medicações: <ul style="list-style-type: none">- Eritropoietina
Fatores de risco relacionados com o mieloma: <ul style="list-style-type: none">- Diagnóstico- Hiperviscosidade
Terapêutica anti-mieloma: <ul style="list-style-type: none">- Alta dose de dexametasona (\geq480 mg/mês)- Doxorubicina
Recomendações da IMWG: <ul style="list-style-type: none">- Se nenhum ou um fator de risco qualquer estiver presente:<ul style="list-style-type: none">o Aspirina (81 a 325 mg) diariamente;- Se dois ou mais fatores de risco estiverem presentes:<ul style="list-style-type: none">o Heparina de baixo peso molecular (enoxaparina a 40mg diariamente)o Dose máxima de varfarina (alvo: INR 2-3)

Abreviatura -INR: *International Normalized Ratio*

Adaptado de (46):

4 Descrição do Caso Clínico

Fonte de informação:

Consulta ao processo clínico.

Identificação:

FJL, doente do sexo masculino, 41 anos de idade, leucodérmico. Ator.

Antecedentes pessoais/cirúrgicos:

Hábitos tabágicos de 20 UMA. Sem outros antecedentes pessoais de relevo e sem antecedentes cirúrgicos descritos.

Medicação habitual e alergias:

Sem medicação crónica. Sem alergias medicamentosas. Alergia a veneno de himenópteros.

História da doença atual:

Doente referenciado para consulta externa de Ortopedia no início de outubro de 2013 por queixas de dor dorso-lombar intensa, de características mecânicas, com cerca de 2 meses de evolução e de agravamento progressivo. Numa primeira avaliação, assumiu-se dor em contexto de contratura muscular, tendo sido medicado com anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e relaxantes musculares. Apesar das medidas instituídas, verificou-se um agravamento marcado da intensidade da dor. Desse modo, foi solicitada, numa primeira fase, uma tomografia axial computadorizada (TAC) da coluna lombar para estudo, que não mostrou alterações de relevo. Perante este resultado foi solicitada uma RMN da coluna cervical, dorsal, lombar e sagrada, realizada a 31/10/2013, que revelou uma fratura patológica em D12 (vértebra não visualizada na TAC lombar anterior) com invasão por uma massa de tecidos moles paravertebral bilateral e intracanal, causando moldagem do parênquima medular e efeito de massa. Adicionalmente, não foram descritas outras alterações ósseas de relevo.

Perante estes achados, o paciente foi internado para estudo, em 01/11/2013, no serviço de Ortopedia do CHCB. No exame objetivo, FJL foi descrito, ao exame objetivo realizado à admissão do internamento, como emagrecido, sem adenopatias nem massas palpáveis a nível abdominal, e sem défices motores e sensitivos ao exame neurológico. Para além disso, realizou um estudo analítico, cujos resultados fora dos valores de referência se encontram expostos na tabela 8, que detetou a presença de anemia, aumento da velocidade de sedimentação (VS), aumento da proteína C reativa (PCR), hiperuricemia, hipoalbuminemia e aumento das proteínas séricas totais, com função renal e hepática mantidas e marcadores tumorais (AFP, CEA, CA 125) negativos.

Adicionalmente, realizou uma radiografia ao tórax que mostrou a presença de um infiltrado na base do hemitórax direito. Assim, de modo a esclarecer os achados anteriormente mencionados,

FJL realizou uma TAC pulmonar, que demonstrou a presença de múltiplos micronódulos no lobo médio e no lobo inferior direito e áreas de densificação do parênquima pulmonar. Consequentemente, suspeitou-se de alterações em contexto de localizações secundárias ósseas de uma neoplasia primitiva pulmonar ou de um processo infeccioso. Nesta avaliação foi também referida a presença de uma lesão osteolítica em D12 com densificação paravertebral, associada a lesões osteolíticas a nível dos arcos costais. Assim realizou broncofibroscopia para esclarecimento dos diagnósticos diferenciais mencionados, que verificou a presença de uma pneumonia provocada pela infeção de *Staphylococcus aureus*. Este agente patogénico foi isolado através da realização de uma cultura de lavado broncoalveolar e, desse modo, foi iniciada antibioterapia de acordo com o antibiograma do agente identificado. O exame citológico do lavado broncoalveolar não revelou a presença de células neoplásicas.

Tabela 8 - Resultados anómalos do estudo analítico realizado aquando do internamento a 01/11/2013

Parâmetro avaliado	Resultado	Valor de referência
Hb	10,8 g/dL	13,5 - 17,5 g/dL (sexo masculino)
VS	86 mm/1ªhora	0-15 mm/1ªhora (sexo masculino)
PCR	4,10 mg/dL	0,0-0,75 mg/dL
Proteínas séricas totais	10,0 g/dL	6,4-8,3 g/dL
Albumina	3,1 g/dL	3,4-4,8 g/dl

Abreviaturas - Hb: hemoglobina; PCR: proteína C reativa; VS: velocidade de sedimentação

Na ausência de diagnóstico para a fratura dorsal patológica com componente de massa de tecidos moles, e na ausência de documentação de outras lesões sugestivas de lesão primária, o doente foi transferido para o serviço de Neurocirurgia do CHUC a 13/11/2013, para cirurgia de fixação vertebral e biópsia de lesão óssea/tecidos moles para diagnóstico.

Foi submetido a laminectomia de D11 a D12 e artrodese de D9 a L1 a 19/11/2013. O exame anátomo-patológico documentou o envolvimento por neoplasia de plasmócitos /plasmocitoma.

Assim, o doente foi transferido para o serviço de Hematologia do CHUC, para confirmação do diagnóstico de MM, através da realização de estudo medular, efetuado a 23/11/2013, que documentou plasmocitose medular. Para além disso, foi realizado um estudo analítico sanguíneo com documentação e quantificação de pico monoclonal IgG kappa por imunofixação sérica e eletroforese das proteínas séricas. Perante estes achados foi estabelecido o diagnóstico de MM

IgG kappa, complicado de fratura patológica de D11-12 por plasmocitoma paravertebral e intracanal. Os resultados desses exames encontram-se enunciados na tabela 9. Adicionalmente, a doença foi estratificada como grau III-A, segundo o sistema de estadiamento de Durie Salmon, e como grau II, segundo o sistema de estadiamento ISS.

Tabela 9 – Resultados anómalos dos estudos realizados para diagnóstico e caracterização de MM

	Exame	Resultado	Valor de Referência
Sangue	Hemograma	Hb 7.5 g/dL	13,5-17,5 g/dL (Sexo masculino)
	VS	86 mm/1ªhora	0-15 mm/1ªhora (Sexo masculino)
	Albumina	3,0 g/dL	3,4-4,8 g/dL
	β2m	3,68 g/dL	0,8-2,2 g/dL
	Proteínas séricas totais	10,0 g/dL	6,4-8,3 g/dL
	Imunofixação sérica	Pico monoclonal IgG kappa	
	Eletroforese de proteínas séricas	<ul style="list-style-type: none"> • Pico monoclonal 5.06g/dL • IgG 8606 mg/dL • Cadeias leves kappa 2650 mg/dL • Imunoparésia das restantes cadeias 	IgG 700-1600 mg/dL Cadeias leves Kappa 138-375 mg/dL
Urina	Eletroforese urinária	Proteinúria 358 mg/24h	Proteinúria 40-150 mg/24h
	Imunofixação urinária	<ul style="list-style-type: none"> • Pico monoclonal de cadeias leves livres kappa • PBJ 197 mg/24h 	
Medula Óssea	Mielograma	Infiltração medular por 36% de plasmócitos	
	Imunofenotipagem	11% plasmócitos, dos quais 99.5% são patológicos	
	FISH	Resultado não disponibilizado	
Imagiologia	Radiografia esqueleto	Lesões osteolíticas cranianas	
	TAC tórax	Lesões osteolíticas arcos costais	
	RMN	Fratura patológica de D12 com invasão por massa de tecidos moles paravertebral bilateral e intra-canal	

Abreviaturas: FISH: *fluorescent in situ hybridisation*; Hb: hemoglobina; Ig: Imunoglobulina; PBJ: proteína de Bence Jones; RMN: ressonância magnética; TAC: tomografia axial computadorizada; VS: velocidade de sedimentação; β2m: beta-2 microglobulina

Finalmente FJL teve alta a 29/11/2013 e foi referenciado para a consulta de Hematologia do CHUCB para continuação de cuidados e tratamento.

O tratamento de quimioterapia (QT) foi iniciado no dia 10/01/2014, com o esquema ciclofosfamida, bortezomib e dexametasona (protocolo VCD). Concluiu 4 ciclos de VCD, com critérios de resposta parcial (RP) com uma redução de 54% da gamapatia. Foi referenciado para tratamento de consolidação com transplante autólogo de progenitores hematopoiéticos (TAPH) para o serviço de Hematologia do CHUC, realizado a 26/09/2014, tendo atingido uma muito boa resposta parcial (MBRP) na avaliação efetuada 100 dias após o TAPH. O doente foi ainda submetido a radioterapia dorso-lombar de 20 Gy em 10 frações, nessa mesma instituição, a D8-L2, entre janeiro e fevereiro de 2015. Ao esquema terapêutico anteriormente mencionado, associou-se a realização da profilaxia infecciosa e cuidados de suporte adequados para o mesmo

Durante o período de tratamento, não se registaram intercorrências significativas, destacando-se apenas períodos de febre sem foco e parestesias nos pés e nas pernas de grau 1.

A primeira recaída foi confirmada em dezembro de 2016 (mais de 3 anos após TAPH), após ser observado um aumento progressivo da paraproteína. Iniciou tratamento de QT de segunda linha, em 4 de abril de 2017, com lenalidomida e dexametasona (protocolo RD), com intuito de realização de tratamento de consolidação com 2º TAPH. Ao iniciar o primeiro ciclo de RD, foram prescritos os fármacos para terapia profilática recomendados para a mesma, nomeadamente profilaxia de eventos trombóticos com ácido acetilsalicílico. Na avaliação de resposta ao tratamento realizada após os 2º e 4º ciclos de quimioterapia, verificaram-se critérios de doença estável (DE) com uma redução de 30% e 35% da gamapatia, respetivamente.

Durante este regime terapêutico registaram-se diversas intercorrências, tais como o neutropenia febril sem foco, e mielotoxicidade (predominantemente anemia e neutropenia), com necessidade de períodos de redução da dose de lenalidomida ou mesmo a sua suspensão, bem como terapêutica de suporte com recurso a filgastrim, epoetina e a realização de suporte transfusional de concentrados eritrocitários (CE).

Na ausência de resposta adequada ao tratamento (atingimento de pelo menos critérios de RP), o doente foi novamente discutido em reunião de decisão terapêutica com o serviço de Hematologia do CHUC, tendo sido proposto para realização de 3ª linha de tratamento de acordo com esquema com daratumumab, lenalidomida e dexametasona (protocolo DaraRD), a ser realizado no serviço de Hematologia do CHUC (fármaco à data não disponível no CHCB). À data desta discussão, o processo de autorização e tratamento com Daratumumab era mais moroso, tendo sido decidida a realização de QT com bortezomib, lenalidomida e dexametasona (VRD) a 15/09/2017 enquanto se aguardava a autorização para utilização de daratumumab. Após dois ciclos do esquema VRD, o doente atingiu RP com uma redução de 60% da gamapatia. Acabou por manter tratamento com o esquema VRD, tendo completado 5 ciclos a 21 de dezembro de 2017, com RP mantida. Foi encaminhado para o CHUC para a realização do segundo TAPH, que decorreu a 28 de maio de

2018. Não se registaram intercorrências significativas durante a realização do esquema VRD e após o transplante. Na avaliação ao dia 100 após TAPH verificaram-se critérios de RP. Posteriormente, o FJL iniciou terapêutica de manutenção com lenalidomida em monoterapia, a 13/11/2018, mantendo critérios de RP.

A administração de lenalidomida foi temporariamente interrompida em várias ocasiões devido à ocorrência de neutropenia e, em alguns casos, pancitopenia. Para além disso, foram registados episódios de febre sem foco, resolvidos com recurso a antibioterapia de largo espectro.

A segunda recidiva bioquímica foi confirmada na avaliação analítica realizada a 19/08/2019, após o 9º ciclo de manutenção. Desse modo, foi instituído um protocolo provisório de RD, enquanto o doente aguardava encaminhamento para o serviço de Hematologia do CHUC para a realização de 4ª linha terapêutica.

Em dezembro de 2019, o paciente finalmente iniciou o esquema de QT com carfilzomib, lenalidomida e dexametasona (KRd). Foram completados 18 ciclos deste protocolo, em junho de 2021, verificando-se uma MBRP. Seguidamente, foi reintroduzido o esquema RD.

A 3ª recidiva bioquímica e clínica foi documentada em janeiro de 2022, em contexto de infeção do trato urinário por *Escherichia coli*, com evolução analítica para anemia grave trombocitopenia grave com dependência transfusional. Para além disso, registou-se lesão renal aguda discreta e agravamento marcado da gamopatia. A avaliação medular foi repetida a 18/01/22 com documentação de infiltração medular por 60% de plasmócitos e de ausência de alterações citogenéticas de alto risco, por FISH. Adicionalmente, realizou-se ainda PET-TC. Os resultados dos métodos complementares de diagnóstico utilizados para descrever a doença nesta fase estão apresentados na Tabela 10.

O FJL foi novamente discutido em reunião de decisão terapêutica, tendo sido proposto para terapêutica de 5ª linha de acordo com esquema com daratumumab, pomalidomida e dexametasona (DaraPD). Na presente data, o uso deste esquema terapêutico carecia de autorização para a sua utilização por parte do instituto nacional da farmácia e do medicamento (INFARMED), por questões relacionadas com o financiamento, o que impossibilitou a sua utilização no imediato.

Pela rápida progressão da doença, com agravamento sustentado da gamopatia, anemia e trombocitopenia graves com necessidade de suporte transfusional de concentrados eritrocitários e plaquetários entre uma a duas vezes por semana, foi iniciada terapêutica com altas doses de dexametasona e ciclofosfamida, para controlo inicial da doença até à instituição da terapêutica definitiva. Este período foi complicado por múltiplas intercorrências infecciosas e episódios de hemorrágicos.

Tabela 10 - Resultados dos estudos realizados para caracterização da terceira recaída de MM de FJL

Parâmetro avaliado	Resultado	Valor de referência
Hb	< 8 g/dL	13,5-17,5 g/dL (sexo masculino)
Plaquetas	<20 G/L	150-400 G/L
Creatinina	1,44 mg/dL	0,5-0,90 mg/dL
IgG	6876 mg/dL	700-1600 mg/dL
Cadeias leves Kappa	2270 mg/dL	6,4-8,3 g/dL
Cadeias leves livres Kappa	63,3 mg/dL	6,7-22,4 mg/dl
rFLC	41,9	0,311-1,561
Pico M	4,59 g/dL	
Proteínas séricas totais	>10g/dL	6,4-8,3 g/dL
Mielograma	Infiltração medular por 60% de plasmócitos	
FISH	Sem alterações citogenéticas de risco	
PET-TC	Extenso envolvimento mielomatoso medular/ósseo de alto grau metabólico em atividade e doença extra-óssea com envolvimento ganglionar infra-diafragmático	

Abreviaturas: FISH: fluorescent in situ hybridisation; Hb: hemoglobina; PET-TC: tomografia computadorizada por emissão de positrões; rFLC: razão de cadeias leves livres; TAC: tomografia axial computadorizada.

O novo esquema de QT teve início a 17/02/2022 com o início de pomalidomida associada a dexametasona durante o primeiro ciclo. O protocolo pretendido, neste caso, era aquele que associa os dois fármacos anteriormente mencionados com o daratumumab, no entanto, optou-se por protelar o início de daratumumab por o doente apresentar anemia e trombocitopenia graves.

A clínica do doente continuou a piorar rapidamente, com deterioração acentuada do seu estado geral e múltiplos episódios de neutropenia febril com critérios de gravidade, com necessidade de internamento, que motivou ajustes de dose e interrupção precoce da toma de pomalidomida.

No dia 16/03/2022 é internado na unidade de cuidados agudos diferenciados por agravamento clínico significativo, por neutropenia febril com perfil hipotensivo, pancitopenia e insuficiência cardíaca descompensada. O estado clínico do doente continuou a piorar nos dias seguintes, tendo surgido edema agudo do pulmão hipertensivo e diversos episódios de epistáxis. A 21/03/2022 foi avaliado pela cardiologia para a realização de um ecocardiograma na sequência de um choque séptico com aparente disfunção ventricular esquerda. Este exame, por sua vez, revelou sinais de sobrecarga do ventrículo direito compatíveis com tromboembolismo venoso pulmonar. Pelo prognóstico reservado do paciente, optou-se apenas pela realização de medidas de conforto, tendo o mesmo falecido no dia 24 de março.

5 Discussão

5.2 Mieloma Múltiplo em Doentes Jovens

Como foi referido anteriormente, a idade média de diagnóstico de MM é de 69 anos. (2,6,8,18,47,48) Apenas 10% dos casos correspondem a pacientes jovens, que se consideram aqueles que apresentam uma idade inferior a 50 anos ao diagnóstico. (11,22,49,50)

A taxa de anos potenciais de vida perdidos por doente chega a ser de até 36 anos para aqueles com menos de 40 anos e pode alcançar até 27 anos para doentes entre os 40 e os 49 anos, contrastando com a população total com MM que perde, em média, 16,8 anos de vida devido à doença. (11) Além de uma expectativa de vida significativamente reduzida, os pacientes mais jovens são afetados nos seus anos mais produtivos a nível profissional e sofrem uma deterioração significativa na qualidade de vida devido à doença. (11,18)

Os pacientes mais jovens frequentemente desenvolvem a doença em fases mais precoces (ISS I), em comparação com os pacientes mais velhos. Estes últimos, devido às suas comorbidades e lesões de órgão-alvo que podem mascarar os sintomas de MM, tendencialmente são diagnosticados em estágios mais avançados da doença. (11,15–17,22,47)

Os doentes mais jovens tendem a apresentar melhores taxas de sobrevivência. Eles são os que mais beneficiam das terapias contemporâneas, mostrando taxas de sobrevida global (OS) mais longas do que os doentes mais velhos. A taxa de OS de 10 anos para doentes com menos de 50 anos pode ser significativamente maior devido à melhor tolerância a tratamentos agressivos. Efetivamente estes pacientes tendem a tolerar melhor terapias de alta dose e TAPH, resultando em menos interrupções dos ciclos terapêuticos e reduções de dose. (11–13,15,18,40,50,51) Estudos indicam que doentes mais jovens possuem taxas de OS aos 5 e aos 10 anos superiores às observadas nos doentes mais velhos (12,14,15,17) No entanto, é importante ter em consideração que este grupo apresenta uma taxa de mortalidade superior em comparação com a população geral na mesma faixa etária. (11,15,17,49,50)

Contrariamente, os doentes mais velhos, têm taxas de OS mais baixas, uma vez que apresentam geralmente comorbidades e outras fragilidades e, conseqüentemente menor tolerância a terapias mais agressivas. (12,14,15,17) Assim, os esquemas terapêuticos destes doentes são frequentemente menos intensivos, dando prioridade à gestão dos sintomas e à manutenção da qualidade de vida, em vez da erradicação agressiva da doença. (11,49,52)

Relativamente a aspetos relacionados com a citogenética, não existe um consenso relativamente às anomalias mais frequentes neste grupo de doentes. Por exemplo, Duek et al. identificaram que t(11;14) era muito mais frequente na população de doentes jovens, do que na população geral. (16) Este subgrupo aparentemente apresentava valores mais elevados de proteinúria, de infiltração medular e uma resposta inferior ao tratamento. Adicionalmente, Caulier et al. verificaram uma incidência aumentada de del (17p) e/ou t(4;14) em doentes jovens com menos de 40; Jurczyn

et al. observaram uma maior prevalência de citogenética de alto risco (del (17p) e t(4;14)) nos doentes entre 21 e 40 anos em comparação com aqueles entre 41 e 60 anos. (14,17) Adicionalmente, Nakaya et al. também reportaram uma maior frequência de del (17p) nos doentes menos de 40 anos. Por outro lado, os estudos de Lu e Ludwig documentaram frequências semelhantes de diferentes anomalias citogenéticas clonais. (11,15)

Relativamente à apresentação da doença ao diagnóstico, a maioria dos estudos não apresentou grandes diferenças entre as duas populações, à exceção de uma maior incidência de MM de cadeias leves nos doentes com menos de 50 anos. Adicionalmente, há ainda alguns estudos que indicam que a EMD é mais frequente neste grupo de pacientes. (11–13,15,16,18,22)

Apesar das informações recolhidas, é necessária a realização de estudos adicionais que melhor caracterizem esta população de doentes com MM, uma vez que os estudos mais recentes apresentam várias limitações, tais como o facto da informação ser proveniente de estudos que incluíram um número limitado de pacientes; o R-ISS não ter sido usado para estratificar todos os pacientes; o tipo de estudos citogenéticos variarem de uma coorte para outra, e o facto da maioria dos pacientes não ter recorrido aos esquemas terapêuticos contemporâneos atualmente em vigor. (11–13,17,22,25,49,50)

5.3 Relação com o caso em estudo

Neste estudo, o principal objetivo foi identificar semelhanças e diferenças entre o caso analisado e o MM em doentes jovens e na restante população com a doença, considerando aspetos como diagnóstico, manifestações clínicas, tratamento e prognóstico.

Tal como foi descrito anteriormente, a primeira manifestação da doença em FJL foi a presença de lombalgias mecânicas que motivaram a sua investigação. Pela realização de RMN foi descoberta uma fratura patológica acompanhada de uma massa de tecidos moles paravertebral bilateral. Após análise anátomo-patológica, concluiu-se tratar-se de um plasmocitoma ósseo. Segundo alguns estudos, a presença de EMD é, de facto, mais prevalente na população mais jovem de doentes com MM. (13,16,22,40) É importante mencionar que não há consenso na literatura relativamente à definição de envolvimento extramedular no MM. A maioria dos autores defende que a doença extramedular (EMD) verdadeira é aquela que resulta da disseminação hematogénea e que não possui qualquer contacto com estruturas ósseas, enquanto outros já incluem os plasmocitomas que têm origem em tecido ósseo como doença extramedular. (24,36,39) Neste trabalho, considera-se essa definição de EMD.

Após a realização de exames complementares de diagnóstico adicionais, também foi observada a presença de anemia e, que associada a doença óssea representam as manifestações clínicas mais comuns da doença, tanto em pacientes jovens quanto nos demais.

Adicionalmente, na maior parte dos trabalhos publicados sobre este grupo de pacientes, está descrito que o MM é geralmente diagnosticado em fases precoces da doença (ISS I)

(11,15,16,22,25,47) , o que não se verificou no paciente neste estudo, que se encontrava em ISS II. De facto, ao diagnóstico, o paciente apresentava um valor de albumina de 3 g/dl e um de beta2-microalbumina de 3,68 mg/L, o que faz com que o estadiamento da sua doença, de acordo com o ISS, seja de grau II. (3,4,6,7,9) Não foi possível estratificar a doença ao diagnóstico de acordo com R-ISS, uma vez que o relatório do resultado da FISH que o paciente realizou nunca chegou a ser obtido.

Para além disso, tal como ocorre frequentemente na população mais jovem com MM, FJL não apresentava qualquer comorbilidade e o seu ECOG PS era de 0 ao diagnóstico, pelo que o mesmo se considerou candidato para a realização de TAPH.

A sobrevida global aumentou de 3 anos para cerca de 8 anos com a introdução dos novos agentes terapêuticos como inibidores de proteassoma (PIs), como bortezomib, ixazomib e carfilzomib, e os medicamentos imunomoduladores (IMiDs) talidomida, lenalidomida e pomalidomida. (7,9,25) Para pacientes jovens, a OS geralmente ultrapassa os 10 anos, (22,53) o que não se verificou no doente deste estudo. Tal facto pode estar relacionado com o grau de profundidade de resposta obtido aos vários tratamentos, nomeadamente antes e após a realização de TAPH, uma vez que o doente nunca atingiu estados de doença em resposta completa (e consequentemente DRM negativa), que se correlacionam diretamente com a OS e PFS. (3,6,7,54)

É importante mencionar que na altura do diagnóstico do doente, 2013, a primeira linha de tratamento mais usada era diferente da que está recomendada atualmente, o que também poderá ter tido impacto na sobrevida do mesmo. Nessa altura, estavam preconizados tripletos que consistiam na conjugação de bortezomib e dexametasona com um outro fármaco como por exemplo talidomida, doxorubicina ou ciclofosfamida. Para além disso, nessa época, não estava recomendada a utilização de terapêutica de manutenção, uma vez que os estudos da época não revelavam melhorias significativas na OS nem da dos pacientes com o seu uso. (33)

O protocolo VCD, a primeira linha de tratamento do paciente em estudo, é dos menos recomendados na atualidade por não apresentar resultados tão bons em termos de taxas de resposta e OS comparativamente com os tripletos que incluem fármacos imunomoduladores, como VRD e VTD. De facto, esses tripletos passaram a ser os mais recomendados por apresentarem valores de RC e MBRP mais elevados e, também por registarem mais casos de doença residual mínima negativa e, consequentemente, valores de progressão livre de doença (PFS) superiores. (3,6,7,9,41) O doente só passou a realizar terapêuticas com recurso a fármacos imunomoduladores como a lenalidomida, a partir da sua primeira recaída, em 2017. Apesar da idade jovem e da ausência de comorbilidades significativas, o doente também demonstrou baixa tolerância a certos fármacos, como a lenalidomida, que provocou diversos efeitos adversos, como mielotoxicidade, levando à interrupção do tratamento e/ou à redução da dosagem.

O uso precoce de terapêuticas mais eficazes está também diretamente relacionado com um melhor outcome destes doentes. (3,6,7,9,10,35) Neste caso em particular, e em virtude das

condicionantes temporais (relacionadas com questões de aprovação e comparticipação dos novos fármacos), o acesso a novos fármacos foi tardio no curso da evolução da doença. Adicionalmente, é importante mencionar que FJL não chegou a recorrer a terapêutica com recurso a daratumumab (anticorpo monoclonais anti-CD38), primeiro por questões de autorização do seu uso e, numa fase posterior, por apresentar uma condição de saúde bastante debilitada, bem como acesso tardio a outros agentes imunomoduladores, tais como a pomalidomida, apesar de constatada refratariedade à lenalidomida (progressão sob lenalidomida como tratamento de manutenção após TAPH) aquando a documentação da 2ª recidiva

Um outro fator que poderá ter diminuído a sobrevida de FJL foi a presença de EMD ao diagnóstico, que está associada a uma redução significativa na OS e no tempo de progressão livre de doença (PFS). Estudos recentes mostram que pacientes com EMD enfrentam prognósticos substancialmente piores, com taxas de progressão e recaídas mais rápidas. Adicionalmente, existem diversas evidências na literatura que demonstram que EMD é mais comum em formas agressivas de MM, frequentemente observadas em pacientes mais jovens, e está associada a uma resposta terapêutica diminuída e maior taxa de recaída. (3,6,7,22,24,35,36,39,40)

Apesar dos significativos ganhos clínicos obtidos nos últimos anos com o advento de novos agentes terapêuticos, o tratamento do MM continua a ter áreas de óbvia necessidade clínica como a doença multirefratária (doentes refratários a duas ou mais linhas terapêuticas contendo dois inibidores de proteassomas, dois imunomoduladores e anticorpos monoclonais anti-CD38), a doença extramedular ou o mau prognóstico citogenético/molecular. Para os doentes multirefratários, o tratamento consiste em fármacos com novos mecanismos de ação, tais como o selinexor e o belantamab mafodotina. As CAR-Ts, que correspondem a terapias celulares com recetor de antigénio quimérico, e os anticorpos bi-específicos são novas terapêuticas em desenvolvimento para estes doentes. (2,3,6–10,19,41)

Os doentes jovens dos estudos mais recentes de MM, assim como o do caso estudado neste trabalho, provavelmente teriam beneficiado significativamente se tivessem sido tratados com as novas terapêuticas disponíveis. Os protocolos terapêuticos atualmente em vigor têm mostrado resultados promissores, proporcionando maiores taxas de resposta, OS e PFS em comparação com as terapias tradicionais. (3,6,7,19,41) Portanto, é imperativo que estudos futuros se concentrem em investigar o impacto dessas novas terapêuticas na população jovem com MM.

6 Conclusão

Pretendeu-se, com este trabalho, reunir as principais diferenças encontradas na literatura entre os doentes jovens e a restante população com MM, procurando verificá-las no contexto de um caso clínico.

Este trabalho destaca a necessidade da realização de estudos adicionais sobre pacientes jovens com MM, que incluam a estratificação dos doentes segundo o R-ISS, o estudo das alterações citogenéticas mais frequentes nessa população e também o impacto das novas terapêuticas na mesma. Adicionalmente a maioria dos estudos já existentes que estudam as características anteriormente mencionadas, não discriminam a doença em diferentes faixas etárias, deixando uma lacuna significativa principalmente no entendimento das especificidades dos pacientes mais jovens.

Estudos focados na estratificação de pacientes jovens de acordo com o R-ISS são fundamentais para uma avaliação mais precisa do risco e da progressão do MM. A identificação de anomalias genéticas de alto risco por meio de FISH desempenha um papel crucial não apenas na determinação do prognóstico da doença, mas também na compreensão da frequência dessas anomalias em pacientes jovens com MM e na seleção das terapias mais adequadas para diferentes grupos de risco.

Além disso, outra limitação dos estudos existentes é o uso de amostras de tamanho reduzido. (11–13,17) Portanto, destaca-se a necessidade de realizar estudos retrospectivos de grande escala que analisem esta população de doentes, a fim de obter dados mais robustos e representativos.

Finalmente, tal como foi mencionado anteriormente, os estudos mencionados ao longo deste trabalho, não avaliam o impacto das novas terapias do MM em doentes jovens. (11–13,17) Portanto, é essencial que futuras pesquisas explorem a eficácia e a segurança dessas novas terapias nesse grupo de doentes.

Em conclusão, é crucial direcionar esforços de pesquisa para uma compreensão mais aprofundada do MM em doentes jovens. Reconhecendo as carências significativas na literatura atual acerca do tema, é imperativo que futuras investigações incluam análises detalhadas por faixa etária, estratificação de risco segundo R-ISS e considerações das características citogenéticas específicas desta população. A inclusão de pacientes jovens em ensaios clínicos e a avaliação do impacto das novas terapias nesse grupo são passos cruciais para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas mais eficazes e personalizadas, melhorando significativamente os resultados clínicos e a qualidade de vida dos doentes jovens com MM.

7 Referências Bibliográficas

1. Aster JC, Ghobrial IM. Multiple Myeloma and Related Disorders. Em: Aster JC, Bunn FH, editores. Pathophysiology of Blood Disorders [Internet]. 2.^a ed. McGraw-Hill Education; 2016 [citado 26 de Maio de 2024]. Disponível em: <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1900§ionid=137395824>
2. Isufi I, Seropian S. Disorders of Lymphocytes. Em: Cecil Essentials of Medicine [Internet]. 10.^a ed. Elsevier; 2022 [citado 26 de Maio de 2024]. p. 506–21. Disponível em: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/book/3-s2.0-B9780323722711000501?scrollTo=%23hl0000703>
3. Lin P, Kaufman GP, Lee HC, Manasanch EE, Becnel M, Thomas S, et al. Multiple Myeloma. Em: Kantarjian HM, Wolff RA, Rieber AG, editores. The MD Anderson Manual of Medical Oncology [Internet]. 4.^a ed. McGraw Hill; 2022 [citado 30 de Setembro de 2023]. Disponível em: <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=3151§ionid=264024397>
4. Michels TC, Petersen KE. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. Am Fam Physician [Internet]. 15 de Março de 2017 [citado 30 de Setembro de 2023];95(6):373–83. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28318212/>
5. Mikhael J, Bhutani M, Cole CE. Multiple Myeloma for the Primary Care Provider: A Practical Review to Promote Earlier Diagnosis Among Diverse Populations. American Journal of Medicine [Internet]. 1 de Janeiro de 2023 [citado 1 de Outubro de 2023];136(1):33–41. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36150517/>
6. Munshi NC, Longo DL, Anderson KC. Plasma Cell Disorders. Em: Joseph L, Kasper DL, Longo DL, Fauci AS, Hauser SL, Jameson JL, editores. Harrison's Principles of Internal Medicine [Internet]. 21.^a ed. McGraw Hill; 2022 [citado 30 de Outubro de 2023]. Disponível em: <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=3095§ionid=265413712>
7. O'donnell EK, Bianchi G, Anderson K. Myeloma. Em: Kaushansky K, Prechal JT, Burn LJ, Lichtman MA, Levi M, Linch DC, editores. William Hematology [Internet]. 10.^a ed. McGraw Hill; 2021 [citado 30 de Setembro de 2023]. Disponível em: <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2962§ionid=252143524>
8. Padala SA, Barsouk A, Barsouk A, Rawla P, Vakiti A, Kolhe R, et al. Epidemiology, Staging, and Management of Multiple Myeloma [Internet]. Vol. 9, Medical sciences (Basel, Switzerland). NLM (Medline); 2021 [citado 26 de Maio de 2024]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33498356/>
9. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. Am J Hematol [Internet]. 1 de Agosto de 2022 [citado 26 de Março de 2024];97(8):1086–107. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35560063/>
10. Rajkumar SV. Multiple myeloma: Every year a new standard? Hematol Oncol [Internet]. 1 de Junho de 2019 [citado 1 de Outubro de 2023];37(S1):62–5. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31187526/>
11. Tanguay M, Dagenais C, LeBlanc R, Ahmad I, Claveau JS, Roy J. Young Myeloma Patients: A Systematic Review of Manifestations and Outcomes.

- Current Oncology [Internet]. 1 de Junho de 2023 [citado 25 de Março de 2024];30(6):5214–26. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10297423/>
12. Pydi VR, Bala SC, Kuruva SP, Chennamaneni R, Konatam ML, Gundeti S. Multiple Myeloma in Young Adults: A Single Centre Real World Experience. *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion* [Internet]. 1 de Outubro de 2021 [citado 26 de Março de 2024];37(4):679–83. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34690457/>
 13. Pál I, Illés Á, Váróczy L. Multiple Myeloma of the Young – a Single Center Experience Highlights Future Directions. *Pathology and Oncology Research* [Internet]. 1 de Janeiro de 2020 [citado 26 de Março de 2024];26(1):419–24. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30406398/>
 14. Jurczynszyn A, Nahi H, Avivi I, Gozzetti A, Niesvizky R, Yadlapati S, et al. Characteristics and outcomes of patients with multiple myeloma aged 21–40 years versus 41–60 years: a multi-institutional case-control study. *Br J Haematol* [Internet]. 1 de Dezembro de 2016 [citado 22 de Abril de 2024];175(5):884–91. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27682187/>
 15. Ludwig H, Durie BGM, Bolejack V, Turesson I, Kyle RA, Blade J, et al. Myeloma in patients younger than age 50 years presents with more favorable features and shows better survival: an analysis of 10 549 patients from the International Myeloma Working Group. *Blood* [Internet]. 15 de Abril de 2008 [citado 25 de Março de 2024];111(8):4039–47. Disponível em: <https://ashpublications.org/blood/article/111/8/4039/24595/Myeloma-in-patients-younger-than-age-50-years>
 16. Duek A, Trakhtenbrot L, Avigdor A, Nagler A, Leiba M. Multiple Myeloma Presenting in Patients Younger than 50 Years of Age: A Single Institution Experience. *Acta Haematol* [Internet]. 1 de Janeiro de 2021 [citado 26 de Março de 2024];144(1):58–65. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32512574/>
 17. Caulier A, Roussel M, Morel P, Lombion N, Branco B, Galtier J, et al. Epidemiological landscape of young patients with multiple myeloma diagnosed before 40 years of age: the French experience. *Blood* [Internet]. 23 de Dezembro de 2021 [citado 26 de Março de 2024];138(25):2686–95. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34479366>
 18. Devine H, Verina D. Young Adults with Multiple Myeloma. Em: *Seminars in Oncology Nursing* [Internet]. W.B. Saunders; 2017 [citado 26 de Março de 2024]. p. 316–31. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0749208117300426>
 19. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos M V., Zweegman S, Cook G, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* [Internet]. 1 de Março de 2021 [citado 30 de Setembro de 2023];32(3):309–22. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33549387/>
 20. Cancer Today. Cancer Today. 2022 [citado 9 de Junho de 2024]. Age-Standardized Rate (World) per 100 000, Incidence, Both sexes, in 2022 Multiple myeloma. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/maps-heatmap?mode=population&cancers=35>
 21. Cancer Today. Cancer Today. 2022 [citado 26 de Abril de 2024]. Age-Standardized Rate (World) per 100 000, Mortality, Both sexes, in 2022 Multiple

- myeloma. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/maps-heatmap?mode=population&cancers=35&types=1>
22. Bove V, Garrido D, Riva E. Young age and autologous stem cell transplantation are associated with improved survival in newly diagnosed multiple myeloma. Em: *Hematology, Transfusion and Cell Therapy* [Internet]. Elsevier Editora Ltda; 2021 [citado 25 de Março de 2024]. p. 295–302. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8446251/>
 23. Barwick BG, Gupta VA, Vertino PM, Boise LH. Cell of origin and genetic alterations in the pathogenesis of multiple myeloma [Internet]. Vol. 10, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2019 [citado 26 de Maio de 2024]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6558388/>
 24. Jiménez-Segura R, Rosiñol L, Cibeira MT, Fernández de Larrea C, Tovar N, Rodríguez-Lobato LG, et al. Paraskelatal and extramedullary plasmacytomas in multiple myeloma at diagnosis and at first relapse: 50-years of experience from an academic institution. *Blood Cancer J* [Internet]. 1 de Setembro de 2022 [citado 26 de Maio de 2024];12(9). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36114167/>
 25. Gandolfi S, Prada CP, Richardson PG. How I treat the young patient with multiple myeloma. *Blood* [Internet]. 13 de Setembro de 2018 [citado 26 de Março de 2024];132(11):1114–24. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29967130>
 26. Heider M, Nickel K, Högner M, Bassermann F. Multiple Myeloma: Molecular Pathogenesis and Disease Evolution [Internet]. Vol. 44, *Oncology Research and Treatment*. S. Karger AG; 2021 [citado 26 de Maio de 2024]. p. 672–81. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34749378/>
 27. Wiedmeier-Nutor JE, Bergsagel PL. Review of Multiple Myeloma Genetics including Effects on Prognosis, Response to Treatment, and Diagnostic Workup [Internet]. Vol. 12, *Life*. MDPI; 2022 [citado 26 de Maio de 2024]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9225019/>
 28. Castillo JJ. Clinical Key. 2024 [citado 26 de Abril de 2024]. Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance (MGUS). Disponível em: https://www.clinicalkey.com/#!/content/derived_clinical_overview/76-s2.0-B9780323755764005962
 29. Mouhieddine TH, Weeks LD, Ghobrial IM. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* [Internet]. 6 de Junho de 2019;2484–94. Disponível em: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/133/23/2484/1553607/bloodbld2019846782c.pdf>
 30. Landgren O. Advances in MGUS diagnosis, risk stratification, and management: introducing myeloma-defining genomic events. *ASH Publications* [Internet]. 2021;662–72. Disponível em: <http://ashpublications.org/hematology/article-pdf/2021/1/662/1851672/662landgren.pdf>
 31. Go RS, Rajkumar SV. How I manage monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* [Internet]. 11 de Janeiro de 2018;131(2):163–73. Disponível em: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/131/2/163/1406082/blood807560.pdf>
 32. Rajkumar SV, Kumar S, Lonial S, Mateos MV. Smoldering multiple myeloma current treatment algorithms. *Blood Cancer J* [Internet]. 1 de Setembro de 2022 [citado 26 de Maio de 2024];12(9). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36064707/>



33. Mikhael JR, Dingli D, Roy V, Reeder CB, Buadi FK, Hayman SR, et al. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: Updated mayo stratification of myeloma and risk-adapted therapy (msmart) consensus guidelines 2013. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2013 [citado 26 de Maio de 2024];88(4):360–76. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23541011/>
34. Mateos MV, Kumar S, Dimopoulos MA, González-Calle V, Kastritis E, Hajek R, et al. International Myeloma Working Group risk stratification model for smoldering multiple myeloma (SMM). *Blood Cancer J* [Internet]. 1 de Outubro de 2020 [citado 26 de Maio de 2024];10(10). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33067414/>
35. Ravi G, Gonsalves WI. Current diagnosis, risk stratification and treatment paradigms in newly diagnosed multiple myeloma [Internet]. Vol. 29, *Cancer Treatment and Research Communications*. Elsevier Ltd; 2021 [citado 1 de Outubro de 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34555665/>
36. Rosiñol L, Beksac M, Zamagni E, Van de Donk NWCJ, Anderson KC, Badros A, et al. Expert review on soft-tissue plasmacytomas in multiple myeloma: definition, disease assessment and treatment considerations [Internet]. Vol. 194, *British Journal of Haematology*. John Wiley and Sons Inc; 2021 [citado 26 de Maio de 2024]. p. 496–507. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33724461/>
37. Guzdar A, Costello C. Supportive Care in Multiple Myeloma [Internet]. Vol. 15, *Current Hematologic Malignancy Reports*. Springer; 2020 [citado 26 de Maio de 2024]. p. 56–61. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32172361/>
38. Wang J, Shen N, Shen X, Zhang R, Jin Y, Li J, et al. Survival trends and prognostic factors of patients with newly diagnosed multiple myeloma accompanied with extramedullary disease. *Ann Med* [Internet]. 2023 [citado 26 de Maio de 2024];55(2). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38086395/>
39. Bladé J, Beksac M, Caers J, Jurczyszyn A, von Lilienfeld-Toal M, Moreau P, et al. Extramedullary disease in multiple myeloma: a systematic literature review [Internet]. Vol. 12, *Blood Cancer Journal*. Springer Nature; 2022 [citado 26 de Maio de 2024]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35314675/>
40. Bladé J, Kyle RA. Multiple myeloma in young patients: Clinical presentation and treatment approach. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 1998 [citado 26 de Maio de 2024];30(5–6):493–501. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9711912/>
41. Joao C, Bergantim R, Santos J, Afonso C, Bernardo P, Coelho H, et al. Multiple Myeloma Treatment Guidelines by the Portuguese Group of Multiple Myeloma. *Acta Med Port* [Internet]. 1 de Julho de 2023 [citado 25 de Março de 2024];36(7):517–26. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37429590/>
42. Coluzzi F, Rolke R, Mercadante S. Pain management in patients with multiple myeloma: An update [Internet]. Vol. 11, *Cancers*. MDPI AG; 2019 [citado 26 de Abril de 2024]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31861097/>
43. Teh BW, Reynolds G, Slavin MA, Cooley L, Roberts M, Liu E, et al. Consensus clinical practice guidelines for the prevention of infection in patients with Multiple Myeloma [Internet]. Vol. 16. 2022 [citado 26 de Abril de 2024]. Disponível em: https://myeloma.org.au/wp-content/uploads/2022/06/MSAG_Practice-Statement_Prevention-of-Infection-in-MM_2022.pdf

44. De Stefano V, Larocca A, Carpenedo M, Cavo M, Di Raimondo F, Falanga A, et al. Thrombosis in multiple myeloma: risk stratification, antithrombotic prophylaxis, and management of acute events. A consensus-based position paper from an ad hoc expert panel. *Haematologica* [Internet]. 1 de Novembro de 2022 [citado 23 de Maio de 2024];107(11):2536–47. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35861017/>
45. Gizem Karakuleli. MultipleMyelomaHub. 2022 [citado 11 de Abril de 2024]. IMWG recommendations for infections in multiple myeloma. Disponível em: <https://multiplemyelomahub.com/medical-information/imwg-recommendations-for-infections-in-multiple-myeloma>
46. International Myeloma Foundation. IMWG Guidelines for the Prevention of Thalidomide and Lenalidomide-Associated Thrombosis in Myeloma [Internet]. [citado 21 de Abril de 2024]. Disponível em: <https://www.myeloma.org/resource-library/imwg-guidelines-prevention-thalidomide-lenalidomide-associated-thrombosis-myeloma>
47. Deepa Kumar A, Quan MA, Costello C, Aaron R. Trends in presentation, treatment, and survival in young multiple myeloma patients age 50 and under from 2000-2021. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 31 de Maio de 2023 [citado 25 de Março de 2024];41(16). Disponível em: https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.e20028
48. Filipe Bergantim R, Bergantim R, João C, Geraldés C, Neves M, Trigo F, et al. MULTIPLE MYELOMA IN PORTUGAL: INCIDENCE, PREVALENCE, MORTALITY AND TREATMENT PATTERN [Internet]. 2020 [citado 26 de Março de 2024]. Disponível em: <https://library.ehaweb.org/eha/2020/eha25th/297938/rui.bergantim.multiple.myeloma.in.portugal.incidence.prevalence.mortality.and.html?f=listing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D2%2Asearch%3DSecond>
49. Brenner H, Gondos A, Pulte D. Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma. *Blood* [Internet]. 1 de Março de 2008 [citado 26 de Março de 2024];111(5):2521–6. Disponível em: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/111/5/2521/486168/zh800508002521.pdf>
50. Corso A, Lazzarino M, Bernasconi C. Multiple myeloma in younger patients: the role of age as prognostic factor. *Ann Hematol* [Internet]. Fevereiro de 1998 [citado 26 de Março de 2024];76:67–72. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9540760/>
51. Gatt ME, Lebel E. Do older patients truly benefit from advances in myeloma care? *Haematologica* [Internet]. 1 de Junho de 2023 [citado 23 de Abril de 2024];108(6):1470–2. Disponível em: <https://haematologica.org/article/view/haematol.2022.281897>
52. Management of Multiple Myeloma in Older Patients. 2021.
53. Xu Y, An G, Deng S, Sui W, Liu W, Huang W, et al. Static and Dynamic Assessment to Identify Ultra-High Risk Multiple Myeloma : Analysis for Patients with Overall Survival No More Than Three Years. *Blood* [Internet]. 2 de Novembro de 2023 [citado 27 de Maio de 2024];142(Supplement 1):6701–6701. Disponível em: <https://ashpublications.org/blood/article/142/Supplement%201/6701/505854/Static-and-Dynamic-Assessment-to-Identify-Ultra>
54. Daniele P, Mamolo C, Cappelleri JC, Bell T, Neuhof A, Tremblay G, et al. Response rates and minimal residual disease outcomes as potential surrogates for

progression-free survival in newly diagnosed multiple myeloma. PLoS One [Internet]. 1 de Maio de 2022 [citado 26 de Maio de 2024];17(5 May). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9098007/>

8 Anexos

8.1 Parecer da Comissão de Ética para a Saúde

	IMPRESSO Parecer da Comissão de Ética para a Saúde Código: CHUCB.IMP.COMET.01 Edição: 5 Revisão: 1
Parecer nº: 59/2023	Data: 2023/12/22
Assunto: Estudo nº 76/2023 - "Caracterização da população com Mieloma Múltiplo do Serviço de Hematologia Clínica do CHUCB"	
Membros da CE do CHUCB: Prof. Doutor Manuel Passos Morgado (Presidente, Farmacêutico) Dra. Ana Paula Torgal Carreira (Vice-Presidente, Assistente Social) Dr. Luís Manuel Ribeiro (Médico) Enf. Maria Gabriela Ramalhinho (Enfermeira) Dra. Maria Teresa Bordalo Santos (Psicóloga) Dr. Luís Manuel Carreira Fiadeiro (Jurista) Dr. António Luciano Costa (Teólogo)	<p>Exma. Senhora Investigadora: Mariana Silva Lourenço</p> <p>A Comissão de Ética do Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, em reunião realizada em 2023/12/21 deliberou emitir parecer relativamente à realização do Estudo nº 76/2023 - "Caracterização da população com Mieloma Múltiplo do Serviço de Hematologia Clínica do CHUCB".</p> <p>Membros da CES do CHUCB presentes: Prof. Doutor Manuel Passos Morgado Dra. Ana Paula Torgal Carreira Dra. Maria Teresa Bordalo Santos Dr. Luís Manuel Carreira Fiadeiro Dr. António Luciano Costa</p> <p>Parecer: Apreciado o projeto do estudo, foi decidido por unanimidade dos votantes emitir parecer favorável à sua realização.</p> <p>Este parecer não dispensa eventuais requisitos ou procedimentos por parte do Responsável pelo Acesso à Informação (RAI) ou do Encarregado de Proteção de Dados (EPD) desta instituição, no âmbito do previsto no Regulamento Geral sobre a Proteção de Dados (RGPD) ou noutra legislação aplicável quanto a acesso, tratamento e proteção de dados.</p> <p>A realização do estudo carece da necessária autorização por parte do Exmo. Conselho de Administração do CHUCB e no seu decurso pode ser sujeito a auditorias.</p> <p>O Presidente da Comissão de Ética do CHUCB</p> <p> (Prof. Doutor Manuel Passos Morgado)</p>

Considerando, no âmbito do estudo nº 76/2023 “Caracterização da população com Mieloma Múltiplo no Serviço de Hematologia Clínica do CHUCB”:

Existe todo um processo adjacente a este pedido, que deu entrada no Serviço de Investigação, Epidemiologia e Saúde Pública – Gabinete de Investigação e Inovação, e que obteve os pareceres favoráveis do Coordenador deste Gabinete, do Diretor de Serviço envolvido e da respetiva Comissão de Ética, nos termos da Lei da Investigação Clínica (Lei 21/2014) e do Regulamento e Procedimentos deste Centro de Investigação;

Os intervenientes no processo estão abrangidos pelo sigilo profissional ou assinaram declaração de confidencialidade;

Os intervenientes no processo comprometem-se a destruir os dados recolhidos após a conclusão do estudo;

O interesse público revelado pelo presente estudo.

Assim, verificadas as condições acima descritas e não obstante a impossibilidade de anonimização / pseudoanonimização dos dados autoriza-se, solicitando-se a Gabinete Planeamento e Controlo de Gestão que disponibilize a lista dos pacientes com diagnóstico de Mieloma Múltiplo seguidos no Serviço de Hematologia do CHUCB nos últimos 6 anos, à Dra Sofia Afonso, médica a exercer na ULSCBeira.

Data: 15/01/2024

EPD



RAI

