



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

**IDENTIFICAÇÃO DAS CAUSAS ASSOCIADAS AO
DESENVOLVIMENTO DO MIELOMA MÚLTIPLO:
REVISÃO DE LITERATURA**

Tiago da Silva Xavier

Salvador (Bahia)
Agosto, 2014

FICHA CATALOGRÁFICA**UFBA/SIBI/Bibliotheca Gonçalo Moniz: Memória da Saúde Brasileira**

X3 Xavier, Tiago da Silva
Identificação das causas associadas ao desenvolvimento do mieloma múltiplo: revisão de literatura / Tiago da Silva Xavier. Salvador: TS, Xavier, 2014.

VIII; 22 fls.

Orientador: Prof. Dr. Murilo Neves.
Monografia como exigência parcial e obrigatória para Conclusão do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB) da Universidade Federal da Bahia (UFBA).

1. Mieloma múltiplo. 2. Etiologia e mieloma múltiplo. 3. Fisiopatologia do mieloma múltiplo. 4. Genética e mieloma múltiplo. 5. Vírus e mieloma múltiplo. I. Neves, Murilo. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina. III. Título.

CDU: 616.832-006



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Identificação das causas associadas ao desenvolvimento do Mieloma Múltiplo: Revisão de literatura

Tiago da Silva Xavier

Professor orientador: **Murilo Neves**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2014.1, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)
Agosto, 2014

Monografia: *Identificação das causas associadas ao desenvolvimento do mieloma múltiplo: Revisão de literatura*, de **Tiago da Silva Xavier**.

Professor orientador: **Murilo Neves**

COMISSÃO REVISORA:

- **Murilo Neves** (Presidente, Professor orientador), Professor do Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Adson Neves**, Professor do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Alex Guedes**, Professor do Departamento de Cirurgia Experimental e Especialidades Cirúrgicas da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Sirio Gabriel Gomes de Melo Figueiredo**, Aluno do Curso de Doutorado do Programa de Pós graduação em Patologia (PPgPat) da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

Membro suplente

Marco Antônio Vasconcelos Rêgo, Professor do Departamento de Medicina Preventiva e Social da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no VII Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ___ de _____ de 2014.

“Educai as crianças, para que não seja necessário punir os adultos.” **Pitágoras**

Aos meus pais, Dulce e Damião, pela
confiança depositada diariamente.

EQUIPE

- Tiago da Silva Xavier, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Correio-e: tiago_livras@hotmail.com;
- Murilo Neves, Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico/UFBA.

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)

FONTES DE FINANCIAMENTO

1. Recursos próprios.

AGRADECIMENTOS

- ◆ Ao meu Professor orientador, Doutor **Murilo Neves**, pelo exemplo de médico e professor. Por sua humildade, carisma e comprometimento. Indivíduo de suma importância no desenvolvimento desta monografia.
- ◆ Aos membros da comissão revisora, Doutor **Adson Neves**, Doutor **Alex Guedes** e o doutorando **Sírio Gabriel Gomes de Melo Figueiredo** pela ajuda, disponibilidade e correções sugeridas.

SUMÁRIO

ÍNDICE DE FIGURAS, GRÁFICOS, QUADROS E TABELAS	2
I. RESUMO	3
II. OBJETIVOS	4
III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	5
III.1. Introdução	5
III.2. Epidemiologia	5
III.3. Apresentação clínica	6
III.4. Diagnóstico/Tratamento	6
III.5. Etiologia e desenvolvimento da doença	7
IV. METODOLOGIA	8
IV.1. Fontes de pesquisa e critérios de inclusão e exclusão	8
IV.2. Descrição da seleção	8
V. RESULTADOS	9
V.1. Estimulação antigênica	10
V.2. Imunossupressão	10
V.3. Angiogênese e progressão tumoral	10
V.4. <i>Helicobacter pylori</i>	11
V.5. Exposição a pesticidas	11
V.6. Principais alterações genéticas	12
V.7. Exposição ao benzeno	12
V.8. Predisposição familiar	13
V.9. Outros	14
VI. DISCUSSÃO	15
VII. CONCLUSÕES	18
VIII. SUMMARY	19
IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	20

ÍNDICE DE FIGURAS, GRÁFICOS, QUADROS E TABELAS

TABELAS

TABELA I. Principais características das revisões selecionadas	9
TABELA II. Estratificação por nível de significância de associação com LMA	13
TABELA III. Estratificação pela qualidade da avaliação da exposição ao benzeno	13

I. RESUMO

IDENTIFICAÇÃO DAS CAUSAS ASSOCIADAS AO DESENVOLVIMENTO DO MIELOMA MÚLTIPO: REVISÃO DE LITERATURA

Introdução: O mieloma múltiplo é uma neoplasia de células plasmocitárias, sendo uma das mais comuns doenças malignas hematológicas. É incurável, e tem péssimo prognóstico. Os recentes avanços em quimioterapia trouxe como resultado aumento da expectativa e qualidade de vida desses pacientes. É caracteristicamente uma doença de idosos, com idade mediana de 65 anos, sendo muito rara em indivíduos abaixo de 40 (apenas 2%). As taxas de incidência variam de altas (13.2/100.000) para homens negros e 2.9/100.000 para mulheres brancas. As manifestações da doença aparecem de forma lenta e progressiva. A patologia se instala em múltiplos focos da medula óssea, presentes nas costelas, coluna vertebral, esterno, clavículas, ossos do crânio, pelve. Estes podem ser fontes de dores constantes e fraturas ósseas. Insuficiência renal, hipercalcemia, anemia e diminuição da imunidade humoral são consequências já conhecidas do mieloma. O tratamento do MM atual não visa a cura, ele se dá de forma paliativa e objetiva o aumento da sobrevida e também da qualidade de vida. **Objetivo:** Definir, através de uma revisão sistemática, o fator ou causa que leva ao desenvolvimento do Mieloma Múltiplo. **Metodologia:** Revisão sistemática na base de dados do *PubMed* utilizando estratégia de busca estruturada com as palavras-chave “multiple myeloma”, “etiology”, “genetics”, “virology”, “physiopathology” utilizando a ferramenta “Mesh” com o termo “causality”. A busca foi ainda restrita pelos filtros “Review”, “10 years”, “full text available”, “humans” e foram aceitos artigos em inglês, espanhol e português. **Resultados:** Dentre os 41 artigos selecionados, 24 estudos foram excluídos por apresentarem como enfoque principal temas como classificação da doença, epidemiologia, diagnóstico, prognóstico e tratamento. Dos 17 trabalhos restantes, foram lidos o título, resumo e conclusão, sendo excluídos mais 8 estudos, totalizando assim 9 trabalhos, lidos na íntegra para construção do presente estudo. **Conclusão:** Não foi encontrada na literatura uma causa absoluta que explique o desenvolvimento do mieloma múltiplo. A maioria dos estudos demonstrados apresentam resultados pouco consistentes e fornecem pouca evidência para apoiar de fato uma relação causal entre a exposição a substâncias, infecções, anomalias genéticas e risco de desenvolvimento da doença.

Palavras-chave: 1. Mieloma Múltiplo; 2. Etiologia e mieloma múltiplo; 3. Fisiopatologia do mieloma múltiplo; 4. Genética e mieloma múltiplo; 5. Vírus e mieloma múltiplo

II. OBJETIVOS

PRINCIPAL

Definir, através de uma revisão sistemática, o fator ou fatores causais que levam ao desenvolvimento do Mieloma Múltiplo.

SECUNDÁRIO

Relacionar possível causa a seus principais fatores de risco, descritos na literatura.

III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

III.1. Introdução

O mieloma múltiplo (MM) é um distúrbio caracterizado pela proliferação neoplásica de um único clone de células plasmocitárias. É uma das mais comuns doenças malignas hematológicas. É incurável, e a maioria dos pacientes diagnosticados morrerão pela doença. Os recentes avanços em quimioterapia trouxe como resultado aumento da expectativa e qualidade de vida desses pacientes (1). O mieloma é o principal representante das neoplasias plasmocitárias, que também tem em seu grupo a Macroglobulinemia de Waldenström, Gamopatia Monoclonal de Significado Indeterminado (GMSI) e a Amiloidose Primária.

O plasmócitos são células que possuem a capacidade de secretar imunoglobulinas (anticorpos). Essas células podem, entretanto, infiltrar a medula, suprimir a hematopoiese normal e provocar destruição óssea. Elas produzem IgG, IgA, IgD, IgE e raramente IgM, cadeias leves *kappa* ou *lambda*. Seus produtos podem ser encontrados no plasma na forma de um pico monoclonal de imunoglobulina (formado especificamente por um único tipo de imunoglobulina), detectado por exame laboratorial de eletroforese de proteínas plasmáticas e recebe a denominação de componente M (2). O componente “M” é encontrado em 3% da população em idade acima de 70 anos, e 1% dos indivíduos entre 50-70 anos, porém em 60% desses indivíduos nenhuma doença é detectada. Por terem prognóstico incerto, recebem a denominação de Gamopatia Monoclonal de Significado Indeterminado (GMSI). Na literatura, sempre foi reconhecida a progressão de parte dos pacientes com GMSI para o MM. Entretanto, estudos recentes demonstraram que o mieloma é consistentemente precedido pela GMSI (3).

III.2. Epidemiologia

O mieloma é a segunda neoplasia hematológica mais frequente, considerado o principal representante das neoplasias plasmocitárias. É caracteristicamente uma doença de idosos, com idade mediana de 65 anos, sendo muito rara em indivíduos abaixo de 40 (apenas 2%). Corresponde a 1% de todos os cânceres e pouco mais de 10% das doenças hematológicas malignas nos Estados Unidos (EUA). A incidência anual é de cerca de 4 a 5 por 100.000 (4). Na Europa, a incidência é de 2,9 novos casos a cada 100.000 pessoas/ano, e é cerca de 1,5 vezes maior no sexo masculino. Globalmente, o MM surge a uma taxa padronizada de 1,5 novos casos a cada 100.000 pessoas por ano, e é responsável pela mortalidade de 1 para cada 100.000. As taxas de incidência variam de altas (13.2/100.000) para homens negros e 2.9/100.000 para mulheres brancas (5). No Brasil, há pouco conhecimento sobre a incidência e aspectos clínicos do MM.

III.3. Apresentação clínica

As manifestações da doença aparecem de forma lenta e progressiva. O termo “Mieloma múltiplo” decorre do fato da patologia acometer múltiplos focos da medula óssea, presentes nas costelas, coluna vertebral, esterno, clavículas, ossos do crânio, pelve. Estes podem ser fontes de dores constantes e fraturas ósseas (6). As dores podem chamar atenção pela sua refratariedade ao tratamento com anti-inflamatórios não hormonais. As lesões são líticas na radiologia convencional. Faz-se diagnóstico diferencial com metástases ósseas líticas, principalmente encontradas no carcinoma de mama, pulmão e tireóide. Todos os pacientes com mieloma que têm envolvimento esquelético deverão iniciar o tratamento com quimioterapia, radioterapia, ou ambos (1). A anemia decorre não somente da ocupação da medula, mas também da secreção de fatores inibidores de eritropoiese pelas células do mieloma.

A produção exagerada de anticorpos (componente M), não confere a esses indivíduos proteção extra contra agente externos. O que em verdade ocorre nesses pacientes é uma hipogamaglobulinemia funcional, pelo fato do componente M não possuir função fisiológica normal, o que compromete a imunidade humoral desses pacientes. Como resultado, a principal causa de morte em pacientes com MM é por infecções bacterianas, principalmente os agentes encapsulados, *Streptococcus pneumoniae* e *Hemophilus influenzae*. Outras complicações comuns do mieloma incluem insuficiência renal, que podem surgir como resultado da toxicidade das imunoglobulinas filtradas pelas células do parênquima renal, hipercalemia da doença esquelética, infecção ou outras complicações, tais como a amiloidose (1).

III.4. Diagnóstico/Tratamento

O mieloma múltiplo requer um critério obrigatório, segundo a International Myeloma Working Group: [1] Plasmocitose medular > 10% ou presença de plasmocitoma e pelo menos 1 dos seguintes critérios: [2] A presença de uma proteína M (>3g/dL) no soro e/ou na urina (>1g/dL) e/ou [3] Presença de lesão de órgão alvo.

A presença de proteína M ocorre em cerca de 40% dos pacientes em valores abaixo do que é preconizado como critério diagnóstico (<3g/dL), além do que, 3% dos pacientes com diagnóstico de MM não apresentam pico monoclonal (7). Menos de 10% dos casos a lesão em MO pode ser focal, e não difusa. As lesões de órgãos-alvo seriam as alterações que mais comumente ocorrem: Insuficiência renal, anemia, lesões ósseas líticas detectadas por exame radiográfico (8).

O tratamento do MM atual não visa a cura, ele se dá de forma paliativa e objetiva o aumento da sobrevida e também da qualidade de vida. Estudos demonstram que a terapia com transplante autólogo é superior a quimioterapia convencional. Pacientes não-elegíveis ao transplante fazem uso da quimioterapia convencional ou em altas doses. São vários os esquemas de utilização dos quimioterápicos, e a cada situação clínica um protocolo de tratamento deverá ser utilizado.

III.5. Etiologia e desenvolvimento da doença

A patogênese da doença é, até então, controversa na literatura. As evidências apontam para surgimento de linfócito B neoplásico formado em tecidos linfóides, que migram para a MO, onde se transformam em plasmócito e produz anticorpos. É na MO que estes plasmócitos encontram condições ideais de proliferação. Estas células ocupam espaço da MO e por conseguinte, das células hematopoiéticas. Além disso, são capazes de excretar substâncias que inibem a proliferação de eritroblastos e ativam osteoclastos (características que justificam a pancitopenia e reabsorção óssea, com hipercalcemia).

Em estudos recentes, a GMSI foi considerada como estado precursor para o desenvolvimento do MM (3). Não se entende, entretanto, o processo pelo qual isso ocorre. Mesmo com os recentes avanços, o mieloma múltiplo é uma doença incurável, e intervir em seu estado precursor é uma oportunidade de alterar a história natural da doença. Porém, a grande maioria dos pacientes com GMSI nunca irão progredir para o MM, e o tratamento desses pacientes não é apenas desnecessário, mas potencialmente prejudicial (9). Desse modo, a presente revisão consiste em buscar na literatura uma resposta mais objetiva, alguma condição que predisponha o surgimento do clone neoplásico e o desenvolvimento da doença, ou seja, buscar a etiologia do MM.

IV. METODOLOGIA

Foi realizado uma revisão sistemática da literatura com o objetivo de identificar o fator ou causa(s) que leva ao desenvolvimento do Mieloma Múltiplo.

IV.1. Fontes de pesquisa e critérios de inclusão e exclusão

No estudo foi utilizados artigos do banco de dados do PUBMED, indexados na base de dados do MEDLINE. A estratégia de busca baseou-se nas palavras-chave “multiple myeloma”, “etiology”, “genetics”, “virology”, “physiopathology” utilizando a ferramenta “Mesh” com o termo “causality”. A busca foi restrita pelos filtros “Review”, “10 years”, “full text available”, “humans” e foram aceitos artigos em inglês, espanhol e português. Após buscas, nenhum artigo foi selecionado nas buscas realizadas nas bases de dados LILACS e COCHRANE.

IV.2. Descrição da seleção

Foram encontradas 390 publicações quando da utilização dos seguintes termos: “multiple myeloma”, “etiology”, “genetics”, “virology”, “physiopathology” utilizando a ferramenta “Mesh” com o termo “causality”. Quando da utilização dos filtros: “Review” foram excluídos 318 artigos, totalizando 72; “full text available” foram excluídos mais 14 artigos, totalizando 58; “10 years”, foram excluídos também 14 artigos, ficando um total de 44; “humans” não houve alteração e a restrição da linguagem em inglês, português ou espanhol reduziu o número de trabalhos a 41.

Fluxograma I. Descrição da busca de dados:



V. RESULTADOS

Dentre os 41 artigos selecionados, 24 estudos foram excluídos por apresentarem como enfoque principal temas como classificação da doença, epidemiologia, diagnóstico, prognóstico e tratamento. Dos 17 trabalhos restantes, foram lidos o título, resumo e conclusão, sendo excluídos mais 8 estudos, totalizando assim 9 trabalhos, demonstrados no quadro 1. Nenhum artigo que preenchesse os critérios de seleção foi encontrado nas buscas realizadas no *LILACS* e *COCHRANE*.

Tabela 1 – Principais características das revisões selecionadas

Artigo	Autor	Ano e local de publicação	Origem	Tipo de estudo
Molecular pathogenesis of multiple myeloma: basic and clinical updates	Chesi M., Bergsagel PL	2013, International Journal of Hematology	USA	Revisão
Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma: a review of the current understanding of epidemiology, biology, risk stratification, and management of myeloma precursor disease	Agarwal A., Ghobrial I.M.	2013, Clinical Cancer Research	USA	Revisão
Genetics and molecular epidemiology of multiple myeloma: the rationale for the IMMENSE consortium	Martino A e colaboradores.	2012, International Journal of Hematology	Germany	Revisão
Genetic variations in multiple myeloma I: effect on risk of multiple myeloma	Vangsted A., Klausken T.W., Vogel U.	2012, European Journal of Haematology	Denmark	Revisão
Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering myeloma: new insights into pathophysiology and epidemiology	Landgren O.	2010, American Society of Hematology Education Program	USA	Revisão
Occupational benzene exposure and the risk of lymphoma subtypes: a meta-analysis of cohort studies incorporating three study quality dimensions	Vlaanderen J., Lan Q., Kromhout H., Rothman N., Vermeulen R.	2011, Environmental Health Perspectives	Netherlands	Revisão/ Metanálise
Advances in understanding monoclonal gammopathy of undetermined significance as a precursor of multiple myeloma	Weiss B.M, Kuehl W.M.	2010, Expert Review of Hematology	USA	Revisão
Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma: emphasis on risk factors for progression	Kyle R.A., Rajkumar S.V.	2007, British Journal of Haematology	USA	Revisão
Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma	Rajkumar S.V., Lacy M.Q., Kyle R.A.	2007, Blood Review	USA	Revisão

Dos 9 artigos selecionados, 8 eram revisões e 1 deles apresentava revisão com metanálise. Os principais fatores etiológicos e possíveis associações descritas serão abordados a seguir:

V.1. Estimulação antigênica

Existe, na GMSI, evidências de instabilidades genômicas, entretanto, sua causa ainda não foi bem estabelecida. Acredita-se que o gatilho para a instabilidade seja estimulação antigênica. Em *Jego G et al.* (10), num trabalho feito com células do MM cultivadas em laboratório, observaram que, ao contrário das células normais, os plasmócitos das linhagens de células do MM expressam Receptores Toll Like (LTR) que reconhece padrões moleculares associados a patógenos (PAMP), normalmente presentes em linfócitos B para reconhecimento de agentes infecciosos, com o propósito de iniciar o mecanismo de defesa. Foi demonstrado que alguns ligantes específicos de LTR podem levar a proliferação, sobrevivência e resistência a apoptose de células do MM, em parte pela auto-produção de IL-6, importante fator de crescimento para esses plasmócitos. A expressão de LTR e superprodução de IL-6 podem ser o evento inicial que tem como resultado uma resposta imune anormal, que atuando de forma sustentada, leva ao modo hiperproliferativo dos plasmócitos e algumas alterações citogenéticas precursoras da doença podem ocorrer.

V.2. Imunossupressão

A imunossupressão pode promover a evasão da célula anômala e contribuir para iniciação das gamopatas monoclonais. Há relatos de estados de imunossupressão e desenvolvimento de proteínas monoclonais, em pacientes transplantados e com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). *Passweg et al.* (11) estudaram a incidência de gamopatia clonal em pacientes transplantados que receberam enxerto renal nos períodos entre 1982-1992, com realização de imunoeletroforese anualmente após o transplante. Dos 390 pacientes beneficiados, 45 deles desenvolveram gamopatia clonal (mono, bi ou triclonal), número bem acima do esperado para grupo da mesma idade na população em geral. Durante o acompanhamento, nenhum deles progrediu para o MM. A progressão da GMSI para o MM parece derivar de um fator aleatório, como em estudo epidemiológico por um período de 30-35 anos, demonstrado por *Kyle et al.* (12). O risco de progressão é semelhante independentemente da duração da GMSI, sugerindo que não há dano cumulativo e a progressão para a doença ocorre ao acaso. A cascata de eventos relacionados a progressão da doença é desconhecida.

V.3. Angiogênese e progressão tumoral

A angiogênese é a formação de novos vasos sanguíneos e pode ocorrer de forma fisiológica, como em cicatrização de feridas, mas também é importante para a proliferação e crescimento de

neoplasias malignas. Quando ausentes, dificilmente os tumores alcançam tamanhos maiores que 1-2mm. Desse modo, a angiogênese é tida como fator prognóstico adverso em vários tumores, e essa associação tem sido feita também no MM. A angiogênese aumenta ao longo do espectro de desordens das células plasmáticas, desde a GMSI ao MM avançado. *Rajkumar et al.* (13), estudaram a extensão da angiogênese em pacientes com distúrbios de células plasmáticas. 400 pacientes foram incluídos no estudo: GMSI (76 pacientes), MM latente (112 pacientes), MM recém diagnosticados (99 pacientes), MM avançado (26 pacientes) e Amiloidose primária (87 pacientes). Foram utilizadas 42 amostras de medula óssea (MO) para controle. A avaliação da angiogênese em baixo, médio e alto grau foi baseada na impressão visual de microvasos CD34 positivos observados na secção da biopsia por imunohistoquímica. O resultado foi apresentado como densidade vascular mediana das peças, sendo 1,3 nos 42 controles, 1,7 nos pacientes com amiloidose primária, 3 na GMSI, 4 no MM latente, 11 no MM recém diagnosticados e 20 no MM avançado; $P < 0,001$. A hipótese atual é de que a angiogênese pode ser considerada fator importante para a progressão tumoral, mas que provavelmente seu desenvolvimento se inicia desde a lesão pré-maligna, como foi demonstrado no estudo, onde a angiogênese aumenta progressivamente ao longo das várias fases da doença.

V.4. *Helicobacter pylori*

O papel da infecção por *H. pylori* em associação a GMSI é controversa. *Malik et al.* 2002, citado por *Kyle et al.* 2007 (14) demonstrou que 68% dos pacientes com GMSI tinha infecção por *H. pylori* (39 de 57 pacientes), e a erradicação da infecção levou a resolução da doença em 11 dos 39 pacientes estudados. Em estudo prospectivo realizado por *Rajkumar et al.* (15), demonstrou-se prevalência de *H. pylori* por teste ELISA em 30% dos 93 pacientes com GMSI e 32% dos 98 pacientes controles, a partir de uma mesma população de Olmsted County, Minnesota. Esse estudo mostrou que não houve diferença significativa entre os pacientes com GMSI e controles. A alta prevalência de *H. pylori* na população em geral faz com que seja fácil encontrar associações. Do mesmo modo, a GMSI ocorre em cerca de 3% da população a partir de 50 anos, sendo portanto, não raro encontrar pacientes com ambas entidades patológicas (15).

V.5. Exposição a pesticidas

Exposições ambientais sejam elas por atividade ocupacional, radiação ou uso de pesticidas são frequentemente estudadas em busca de possíveis associações com diferentes patologias, em maior grau as neoplasias (16). Em um estudo sobre Saúde Agrícola no Estados Unidos, foram incluídos de uma amostra aleatória estratificada de 678 homens (30-94 anos) de uma coorte prospectiva de 57.310 aplicadores de pesticidas, licenciados, em Iowa, na Carolina do Norte.

Estimativas de prevalência ajustadas por idade e GMSI foram comparadas com a prevalência de GMSI em 9.469 homens de Minnesota. Entre os participantes do estudo com mais de 50 anos (n = 555), foram identificados 38 deles com GMSI, demonstrando uma prevalência de 6,8% (IC 95%, 5,0-9,3%). Em comparação com os homens de Minnesota, a prevalência ajustada por idade de GMSI foi de 1,9 vezes (IC 95%, de 1,3-2,7 vezes) maior entre os aplicadores de pesticidas masculinos. Em resumo, a prevalência de GMSI entre aplicadores de pesticidas foi duas vezes maior que em uma amostra de base populacional de Minnesota, incrementando suporte a hipótese da ação dos pesticidas como causa da mielodisplasia. Atualmente, não é claro se o risco aumentado observado de mieloma múltiplo entre as pessoas expostas a pesticidas pode refletir uma maior prevalência de GMSI ou um aumento na taxa de progressão de GMSI ao mieloma múltiplo (17).

V.6. Principais alterações genéticas

Geneticamente, existem 4 alterações oncogênicas que ocorrem na população de células do plasma comuns na GMSI e também no MM. Em primeiro lugar há uma desregulação quase que completa das ciclinas D1, D2 e D3 e inativação de RB-1. Em segundo, as translocações primárias envolvendo o locus de imunoglobulina (14q32). Em terceiro lugar, hiperdiploidia, associada a várias trissomias de 8 cromossomos ímpares. Em quarto, ocorre perda do cromossomo 13, que é a anormalidade genética mais comum, encontrada em até 50% dos tumores de MM e em menor fração na GMSI (16).

As desregulações gênicas mais frequentes são causadas por anormalidades cromossômicas em genes que participam da regulação, crescimento e diferenciação de células do mieloma. As numerosas anomalias podem ser resultado da instabilidade genética que por sua vez podem ser causadas por um defeito do sistema de reparo do DNA. Uma hipótese seria a exposição crônica a agentes tóxicos ou antígenos, resultando em uma resposta inflamatória crônica de células B, e a ocorrência de algum erro nesse processo pode resultar em várias alterações cromossômicas que, eventualmente, levam ao desenvolvimento do câncer (18).

V.7. Exposição ao benzeno

Uma metanálise de Vlaanderen et al. (19) mostra associação entre a exposição ao benzeno e o surgimento do MM. Nesse trabalho, foram avaliadas 3 dimensões de qualidade de estudos para determinar o impacto da exposição ao surgimento do MM: estratificação pelo início de acompanhamento dos pacientes, estratificação pela força de associação com a leucemia mielóide aguda (LMA) e a estratificação pela qualidade da avaliação feita na exposição ao benzeno. O início do seguimento desses pacientes foi dividido em antes e após o ano de 1970, e com base na

associação entre a exposição e LMA, calculado por escore-z e valor de p, sendo atribuída 5 diferentes categorias de estudo (A-E): A (risco relativo LMA > 1, $p < 0,1$); B (risco relativo LMA > 1, $0,1 \leq p < 0,2$); C (risco relativo LMA > 1, $p \geq 0,2$); D (risco relativo LMA ≤ 1); E sem risco relativo associado a LMA. Segundo o próprio autor, dada a natureza mutável no diagnóstico de neoplasias linfoides ao longo do tempo, da heterogeneidades dos trabalhos e da qualidade das coortes, é um desafio discernir a natureza da relação entre exposição ao benzeno e surgimento das neoplasias.

Tabela 2. Estratificação por nível de significância de associação com LMA (IC 95%)

Neoplasia	Categoria do estudo	Número de estudos	n de indivíduos expostos	Risco Relativo (RR)
	A-E	26	284	1.12 (0.98-1.27)
Mieloma	A-D	14	160	1.15 (0.95-1.40)
Múltiplo	A-C	12	137	1.19 (0.94-1.49)
	A-B	7	69	1.49 (1.13-1.95)
	A	6	56	1.56 (1.11-2.21)

Fonte: Adaptado de Vlaandren et al., 2011

Tabela 3. Estratificação pela qualidade da avaliação da exposição ao benzeno (IC 95%)

Neoplasia	Categoria do estudo	Número de estudos	n de indivíduos expostos	Risco relativo (RR)
	A-D	26	284	1.11 (0.98-1.27)
Mieloma	A-C	9	37	1.15 (0.74-1.79)
Múltiplo	A-B	8	28	1.48 (0.96-2.27)
	A	8	28	1.48 (0.96-2.27)

Fonte: Adaptado de Vlaandren et al., 2011

A tabela 3, feita a partir da estratificação pela qualidade da avaliação da exposição ao benzeno, demonstra que a associação entre exposição ao benzeno e MM aumentou consideravelmente, chegando próximo a uma significância estatística. Ao se avaliar a tabela 2, no qual a estratificação foi realizada pela força de associação com a leucemia mielóide aguda (LMA), houve significância estatística nos grupos de alta qualidade (A e B).

V.8. Predisposição familiar

Recentemente um estudo realizado na Suécia sugere que fatores genéticos estão relacionados a uma predisposição ao desenvolvimento do MM (20). Usando banco de dados de base populacional, foram avaliados os riscos para doenças hematológicas malignas e GMSI entre parentes de primeiro grau de pacientes com MM. Foram incluídos 13.896 pacientes com MM e

54.365 controles. Foram identificados 37.838 parentes de primeiro grau de pacientes com MM e 151.068 do grupo controle. Estimou riscos relativos (RR) e intervalos de confiança de 95% (IC) para hematológicas e GMSI entre os familiares de pacientes com MM e seus controles. Em comparação entre parentes e controles, os familiares de pacientes com MM tiveram um risco aumentado de desenvolvimento de MM (RR = 2,1; IC 95%: 1,6-2,9), GMSI (RR = 2,1; IC 95%: 1,5-3,1). É importante considerar que, apesar do risco relativo aumentado entre os parentes desses pacientes, o risco absoluto de um parente de primeiro grau desenvolver MM é ainda muito baixo, pelo fato de a doença ainda ter baixa incidência na população em geral (0,2-0,3% da população dos EUA irá desenvolver MM entre seus 50-70 anos) (21).

V.9. Outros

O MM tem sido associado a diversas etiologias, com algumas comprovações epidemiológicas, como aumento do risco de MM em pessoas obesas, aqueles com baixa ingestão de peixes e legumes, associação com doenças autoimunes, infecções virais, toxinas, produtos de cabeleireiro, borracha, fumo e álcool, entretanto os dados obtidos até o momento são bastante inconsistentes (22).

VI. DISCUSSÃO

Atualmente, reconhece-se que o mieloma múltiplo evolui a partir de uma condição pré-maligna chamada de gamopatia monoclonal de significado indeterminado (3). Em alguns pacientes um intermediário assintomático mais avançado é identificado, conhecido como mieloma múltiplo latente. Ambos, GMSI e mieloma múltiplo latente são desordens de células plasmáticas assintomáticas, mas essa última tem progressão bem maior para o desenvolvimento maligno do MM, em torno de 10% ao ano, ao passo que a GMSI tem progressão inferior a 3% ao ano (3), independentemente da duração do surgimento do distúrbio, indicando portanto, uma progressão para o evento maligno ao acaso, e não de forma cumulativa (22).

As revisões incluídas nesse estudo levaram também em consideração a etiologia destas lesões pré-malignas. Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos nesse processo, contudo, não são completamente entendidos. Possíveis causas apresentadas no estudo foram: a) Estímulo antigênico; b) Imunossupressão; c) Angiogênese e progressão dos tumores; d) Infecção por *Helicobacter pylori*; e) Alterações genéticas e hereditárias; f) Exposição a pesticidas.

Jego et al. (10) demonstraram, em laboratório, alterações em receptores das células dos linfócitos B que podem induzir a sobrevivência e proliferação de plasmócitos, e principalmente resistência a apoptose, fato no qual fisiologicamente se torna importante preditor de malignização dessas células. Na literatura, são poucos os trabalhos que demonstram tal associação, mas reconhece-se a importante influência das interleucinas e fatores de crescimento no desenvolvimento da doença.

Passweg et al. (11) relataram importante associação entre o surgimento de GMSI e estados de imunossupressão. Entretanto, nesse estudo não se observou evolução maligna para o MM nos anos de seguimento do próprio estudo. Dessa forma, apesar de facilitar o surgimento da lesão pré-maligna, não foi encontrado evidências concretas e significativas para o surgimento do mieloma apenas pela imunossupressão. De fato, algum fator ainda não conhecido contribui para a malignização das lesões pré-neoplásicas, e somente através de estudos posteriores, tais mecanismos podem ser avaliados concretamente. Uma das hipóteses propostas leva em consideração a evasão do sistema de vigilância imunológica pelas células neoplásicas (22).

A angiogênese sabidamente se faz presente na quase totalidade dos tumores sólidos existentes, e no MM não é diferente. *Rajkmar et al.* (13) demonstraram aumento crescente

significativo da densidade de microvasos em indivíduos com GMSI e MM. Nesses casos, pode haver uma perda de inibidor de angiogênese endógena que leva a progressão tumoral. *Kyle et al.* 2007 (14) afirma que a expressão acentuada de algumas citocinas como Fator Nuclear $\kappa\text{-}\beta$ e interleucina 1 provocam ativação osteoclástica e inibição da diferenciação em osteoblastos, principais responsáveis pelas lesões ósseas com progressão da GMSI ao MM sintomático. O momento e o agente causador desse e de vários outros eventos ainda não foram identificados, e de fato, a origem do MM ainda é obscura.

Algumas associações feitas, principalmente entre *H. pylori* e GMSI devem ser avaliadas com cautela, tendo em vista a alta prevalência da primeira na população em geral e da última em populações acima de 50 anos, fazendo com que seja mais fácil encontrar tais associações. Da mesma forma, os trabalhos que demonstram associação entre a exposição ocupacional, principalmente a benzeno e pesticidas também devem ser interpretados com cautela. Em uma metanálise, *Vlaandren et al.* apontaram dois desafios fundamentais na utilização de estudos de coorte ocupacionais publicadas nos últimos 30 anos quando se considera a relação de exposição ao benzeno no trabalho e o risco de neoplasias linfoides. Em primeiro lugar tem havido mudança substanciais nos procedimentos de teste, critérios diagnósticos e classificação das neoplasias linfoides ao longo dos anos em que os grupos foram acompanhados. Em segundo, existe grande heterogeneidade em estudos de coortes ocupacionais no que diz respeito a indústria, tamanho da amostra, nível de exposição, qualidade incerta de follow-up e o mais problemático, a potencial inclusão de trabalhadores “não-expostos” em categorias “expostas”, que provavelmente atenuou algumas associações observadas. Assim, com as mudanças no diagnóstico de neoplasias linfoides ao longo dos anos, da heterogeneidades dos trabalhos e da qualidade das coortes, ainda é um desafio discernir a natureza da relação entre exposição ao benzeno e surgimento das neoplasias.

As anormalidades genéticas e a predisposição familiar são, sem dúvidas, os principais fatores discutidos nos 9 estudos selecionados. Em todas as revisões analisadas, a discussão sobre fatores genéticos se fizeram presentes. O reconhecimento das anomalias aumentam conforme se conhece mais sobre a fisiopatologia da doença. Vários estudos encontraram taxas variáveis de alterações e translocações genéticas no MM e na GMSI, onde alguns sugerem evolução das alterações da gamopatia até desenvolvimento do mieloma. Entretanto, os estudos que avaliam as anomalias citogenéticas são limitados pelo pequeno número de indivíduos de cada grupo, além das limitações técnicas para seleção de células anormais do plasma. Outro fato relevante é a mudança na compreensão evolutiva da doença, anteriormente entendida como processos cumulativos de alterações genéticas, e atualmente vista como um modelo de heterogeneidade clonal, onde há

equilíbrio entre diversos subclones distintos, e as pressões evolutivas ambientais determinam a superioridade de alguns desses subclones, surgindo assim as células do MM (9). A competição entre subclones por recursos limitados no organismo levanta a possibilidade de que no início, tratamentos de qualidade inferiores podem erradicar clones simples sensíveis às drogas, abrindo caminho para o clone resistente se expandir. Desse modo, a combinação agressiva de múltiplas drogas seria o ideal para indivíduos com genomas instáveis (23). É importante notar que a maioria de todas as alterações genéticas identificadas no MM também estão presentes na GMSI, de forma que é impossível distinguir suas células, enquanto que os tumores do MM avançado tem anormalidades genéticas moleculares que raramente são encontradas na GMSI. Os acontecimentos oncogênicos específicos que estão associados a progressão da doença não são conhecidos (14).

Nossa compreensão sobre o MM continua evoluindo. Há certamente outros fatores envolvidos na etiologia e progressão da doença, ainda desconhecidos, mas que merecem estudos mais aprofundados. Estes incluem melhor entendimento da progressão tumoral no microambiente medular, incluindo angiogênese, interação com medula óssea e citocinas (14). Do mesmo modo, ainda não há descrito em literatura mecanismos de identificação precisos de grupos de alto risco para progressão da GMSI ao MM. Esses pacientes poderiam se beneficiar de quimioprofilaxia (14), isso devido ao fato do MM ser uma doença praticamente incurável mesmo diante das terapias modernas, a oportunidade de prevenir e retardar seu desenvolvimento seria um avanço significativo na administração desse distúrbio.

Como foi visto, uma série de exposições ambientais e alterações genéticas foram consideradas importantes na etiologia do mieloma múltiplo. No entanto, a maioria dos estudos demonstrados apresentam resultados pouco consistentes e fornecem pouca evidência para apoiar de fato uma relação causal entre a exposição a substâncias e risco de desenvolvimento da doença. A literatura sobre o risco de MM é caracterizada por pequenos estudos de caso-controle, aumentando o risco de descobertas casuais. São necessários grandes grupos de estudo de pacientes saudáveis escolhidos aleatoriamente para assegurar poder estatístico suficiente para detectar, por exemplo, pequenos efeitos da variação genética e garantir que os resultados não sejam confundidos por viés de seleção de grupo controle (18). Isso se deve também ao fato de o MM ser uma doença relativamente rara, registros médicos incompletos e dificuldades na caracterização e modo de vida de seus pacientes. Temos até então, apenas alguns fatores de risco já bem estabelecidos para o mieloma múltiplo, como aumento da idade, principalmente a partir dos 40 anos, sexo masculino e raça negra (22), história familiar de doenças linfoproliferativas de células B e desenvolvimento de GMSI (18).

VII. CONCLUSÕES

1. Os principais fatores associados a etiologia do mieloma encontrados nos estudos foram a estimulação antigênica (por exemplo, no início de infecção viral), imunossupressão, *Helicobacter pylori*, exposição ocupacional a pesticidas e benzeno, predisposição familiar e anomalias genéticas.
2. As anomalias genéticas foi foco presente de discussão em todos os nove estudos selecionados para revisão.
3. Praticamente todos os pacientes com mieloma múltiplo tem uma GMSI anterior. As razões para sua progressão permanecem desconhecidas.
4. As associações de alguns distúrbios como infecção por *Helicobacter pylori* devem ser interpretados com cautela, pois trata-se de um distúrbio bastante prevalente em nossa população.
5. Apesar das associações, não foi encontrada na literatura uma causa absoluta que explique o desenvolvimento do mieloma múltiplo. A maioria dos estudos demonstrados apresentam resultados pouco consistentes e fornecem pouca evidência para apoiar de fato uma relação de causa e início da doença. Dessa forma, estudos posteriores são necessários para melhor entendimento dos mecanismos de surgimento ou progressão para doença maligna.

VIII. SUMMARY

IDENTIFICATION OF THE CAUSES RELATED TO DEVELOPMENT OF MÚLTIPILO MYELOMA: LITERATURE REVIEW

Introduction: Multiple myeloma is a neoplasm of plasma cells, one of the most common hematologic malignancies. It is incurable, and has poor prognosis. Recent advances in chemotherapy brought as a result the increased life expectancy and quality of life of these patients. It is characteristically a disease of the elderly, with a median age of 65 years is very rare in people under 40 (only 2%). Incidence rates vary from high (13.2/100.000) for black and white women 2.9/100.000 for men. The manifestations of the disease appear slowly and progressively. The pathology settles in multiple foci of bone, marrow present in the ribs, spine, sternum, clavicles, skull, pelvis. These can be sources of constant pain and bone fractures. Renal insufficiency, hypercalcemia, anemia and decreased humoral immunity are known consequences of myeloma. The current treatment of MM is not intended to cure, but gives palliative and objectively increased survival and quality of life also. **Objective:** To define, through a systematic review, the factor or cause that leads to the development of Multiple Myeloma. **Methodology:** A systematic review in PubMed database using a structured interview with the keywords "multiple myeloma", "etiology", "genetics", "virology", "physiopathology" using the "Mesh" tool with the term search strategy "causality". The search was further restricted by filters "Review", "10 years", "full text available", "humans" and articles in English, Spanish and Portuguese were accepted. **Results:** Among the 41 selected articles, 24 studies were excluded for having as main focus topics such as disease classification, epidemiology, diagnosis, prognosis and treatment. Of the remaining 17 papers, the title, summary and conclusion, 8 more studies were excluded, totaling 9 papers, for full construction of the present study were read. **Conclusion:** It was found in the literature an absolute cause that explains the development of multiple myeloma. Most studies have shown inconsistent results and provide little evidence to support the fact that a causal relationship between exposure to substances, infections, genetic defects and risk of developing the disease.

Keywords: 1. Multiple Myeloma; 2. Etiology and multiple myeloma; 3. Pathophysiology of multiple myeloma; 4. Genetics and multiple myeloma; 5. Virus and multiple myeloma

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Anderson KC, Carrasco RD. Pathogenesis of myeloma. *Annu Rev Pathol* [Internet]. 2011 Jan [cited 2014 Apr 19];6:249–74.
2. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, Katzmann JA, Caporaso NE, Hayes RB, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood* [Internet]. 2009 May 28 [cited 2014 Mar 21];113(22):5412–7.
3. Weiss BM, Abadie J, Verma P, Howard RS, Kuehl WM. A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients. *Blood* [Internet]. 2009 May 28 [cited 2014 Apr 19];113(22):5418–22.
4. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer Statistics 2013. *CA Cancer J Clin*. 2013;63(1):11–30.
5. Martino A, Sainz J, Buda G, Jamroziak K, Reis RM, García-Sanz R, et al. Genetics and molecular epidemiology of multiple myeloma: the rationale for the IMMEnSE consortium (review). *Int J Oncol* [Internet]. 2012 Mar [cited 2014 Apr 19];40(3):625–38.
6. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2003 Jan;78(1):21–33.
7. Bird J, Owen R, Sa S, Snowden J, Pratt G, Littlewood T, Ashcroft J, et al. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma. *British Society for Haematology* 2010. 2010; 2011;54(1):32-75.
8. Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia*. 2009 January ; 23(1): 3–9.
9. Agarwal A, Ghobrial IM. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma: a review of the current understanding of epidemiology, biology, risk stratification, and management of myeloma precursor disease. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2013 Mar 1 [cited 2014 Mar 27];19(5):985–94.

10. Jego G, Bataille R, Geffroy-Luseau A, Descamps G, Pellat-Deceunynck C. Pathogen-associated molecular patterns are growth and survival factors for human myeloma cells through Toll-like receptors. *Leukemia* [Internet]. 2006 Jun [cited 2014 Apr 4];20(6):1130–7.
11. Passweg J, Thiel G, Bock HA. Nephrology Dialysis Transplantation Monoclonal gammopathy after intense induction immunosuppression in renal transplant patients. 1996;2461–5.
12. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Melton LJ. Long-term follow-up of 241 patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance: the original Mayo Clinic series 25 years later. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2004 Jul;79(7):859–66.
13. Rajkumar SV, Leong T, Roche PC, Fonseca R, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Prognostic Value of Bone Marrow Angiogenesis in Multiple Myeloma Prognostic Value of Bone Marrow Angiogenesis in Multiple Myeloma. *American Journal of Hematology*. 2006;81(9):649-656.
14. Kyle RA, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smouldering multiple myeloma: emphasis on risk factors for progression. *Br J Haematol* [Internet]. 2007 Dec [cited 2014 Mar 29];139(5):730–43.
15. Rajkumar SV, Kyle RA, Plevak MF, Murray JA, Therneau TM. Helicobacter pylori infection and monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Br J Haematol* [Internet]. 2002 Dec;119(3):706–8.
16. Weiss BM, Kuehl WM. Advances in understanding monoclonal gammopathy of undetermined significance as a precursor of multiple myeloma. *Expert Rev Hematol*. 2010 Apr;3(2):165–74.
17. Landgren O, Kyle RA, Hoppin JA, Beane Freeman LE, Cerhan JR, Katzmann JA, et al. Pesticide exposure and risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance in the Agricultural Health Study. *Blood* [Internet]. 2009 Jul 18 [cited 2014 Mar 31];113(25):6386–91.
18. Vangsted A, Klausen TW, Vogel U. Genetic variations in multiple myeloma I: effect on risk of multiple myeloma. *Eur J Haematol* [Internet]. 2012 Jan [cited 2014 Apr 21];88(1):8–30.

19. Vlaanderen J, Lan Q, Kromhout H, Rothman N, Vermeulen R. Occupational benzene exposure and the risk of lymphoma subtypes: a meta-analysis of cohort studies incorporating three study quality dimensions. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2011 Feb [cited 2014 Apr 18];119(2):159–67.
20. Kristinsson SY, Björkholm M, Goldin LR, Blimark C, Mellqvist UH, Wahlin A, et al. Patterns of hematologic malignancies and solid tumors among 37,838 first-degree relatives of 13,896 patients with multiple myeloma in Sweden. *Int J Cancer* [Internet]. 2009 Nov 1 [cited 2014 Apr 18];125(9):2147–50.
21. Landgren O. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering myeloma: new insights into pathophysiology and epidemiology. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* [Internet]. 2010 Jan;2010:295–302.
22. Rajkumar SV, Lacy MQ, Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. *Blood Reviews*. 2010 oct; 21(5): 255-265.
23. Chesi M, Bergsagel PL. Molecular pathogenesis of multiple myeloma : basic and clinical updates. *Int J Hematol*. 2013 Mar; 97(3): 312-323.