

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
ANA PAULA DE OLIVEIRA TOMAZ

**DETECÇÃO DE PROTEÍNA BENCE JONES NA URINA PELO TESTE DE
CALOR E OUTROS ACHADOS LABORATORIAIS NO DIAGNÓSTICO DE
MIELOMA MÚLTIPLO**

CURITIBA
2016

ANA PAULA DE OLIVEIRA TOMAZ

**DETECÇÃO DE PROTEÍNA BENCE JONES NA URINA PELO TESTE DE
CALOR E OUTROS ACHADOS LABORATORIAIS NO DIAGNÓSTICO DE
MIELOMA MÚLTIPLO**

Artigo apresentado no curso de Especialização em Análises Clínicas, do Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas, da Universidade Federal do Paraná, como requisito para obtenção do título de Especialista.

Orientador: Dra Laura Lúcia Cogo.
Co-orientadores: Me. Angela Maria de Souza e Esp. Maristela de Paiva

CURITIBA

2016

DETECÇÃO DE PROTEÍNA BENICE JONES NA URINA PELO TESTE DE CALOR E OUTROS ACHADOS LABORATORIAIS NO DIAGNÓSTICO DE MIELOMA MÚLTIPLO

RESUMO

O Mieloma Múltiplo (MM) é uma neoplasia maligna hematológica causada pela intensa proliferação indiscriminada de plasmócitos na medula óssea. Frente a suspeita clínica de MM devem ser realizados exames laboratoriais e exames de imagem. O presente estudo teve como objetivo avaliar o teste laboratorial por método de calor para detecção de proteína Bence Jones (BJ), utilizado como diagnóstico complementar da patologia foi realizado um estudo retrospectivo de janeiro de 2010 a julho de 2015 dos pacientes atendidos no laboratório do Hospital de Clínicas da UFPR Curitiba/Paraná e avaliar os exames hematológicos, bioquímicos, dosagens de imunoglobulinas, mielograma e biópsia de MO dos pacientes diagnosticados com MM. De 122 pacientes. Foram encontrados 85,2% (n=104) dos pacientes que apresentaram exame de BJ negativo e 14,8 (n=18) positivo, 84,4% (n=103) dos pacientes não apresentaram diagnóstico de MM e 15,6% (n=19) foram diagnosticados com MM. Dos pacientes estudados 89,5% (n=17) apresentaram anemia. A creatinina no momento do diagnóstico esteve alterada em 57,9% (n=11) dos pacientes; enzima LDH aumentada em 63,2% (n=12); hiperucemia em 33,3% (n=6); albumina com dosagens baixas 63,1% (n=12). A hipercalcemia e hipocalcemia estiveram presentes em 51,6% (n=10) dos pacientes. A imunoglobulina sérica IgG esteve aumentada em 23,5% (n=4) pacientes; IgA em 16,7% (n=3) e IgM as dosagens mantiveram entre dosagens normais e baixas. A média de idade dos pacientes no momento do diagnóstico de MM foi de 65,6 anos, um percentual de diferença mínima entre os gêneros, masculino 52,6% (n=10) e mulheres 47,4% (n=09) com predomínio na raça branca 84,2% (n=16). Os resultados estatísticos da avaliação do método de calor de detecção de proteína BJ, no período estipulado da pesquisa se mostraram com boa especificidade (91,3%), porém baixa sensibilidade (47,4%), com valores preditivos positivo e negativo de 50,0% e 90,4%, respectivamente.

Descritores: Proteína de Bence Jones; Mieloma Múltiplo; Diagnóstico laboratorial.

DETECTION OF BENCE JONES PROTEIN IN URINE BY THE TEST OF HEAT AND OTHER LABORATORY FINDINGS IN THE DIAGNOSIS OF MULTIPLE MYELOMA

ABSTRACT

Multiple Myeloma (MM) is a hematologic malignancy caused by the intense indiscriminate proliferation of plasma cells in bone marrow. Faced with clinical suspicion of MM clinic should be included laboratory tests and imaging tests. The present study aimed to evaluate the laboratory test for protein detection heat method Bence Jones (BJ) used to complementary diagnosis pathology, through a retrospective study January 2010 to July 2015 of the patients treated at the patients treated at UFPR Clinical Hospital in Curitiba/Paraná, besides evaluate the hematological, biochemical tests, dosages of immunoglobulin, bone marrow examination and biopsy patients diagnosed with MM. Were analyzed 122 patients. Of these 85.2% (n = 104) had negative BJ exam, 14.8 (n = 18) Positive 84.4% (n = 103) of pacientes in were diagnosed with MM, and 15.6% (n = 19) Were diagnosed with MM. Patient studied 89.5% (n = 17) had anemia. Creatinine at the time of diagnosis beeb changed 57.9% (n = 11) patient; enzyme LDH increased by 63.2% (n = 12); hiperucemia 33.3% (n = 6); Low dosages albumin 63.1% (n = 12). The hypercalcemia and hypocalcemia were present in 51.6% (n = 10). Serum immunoglobulin IgG was increased in 23.5% (n = 4); IgA 16.7% (n = 3) and IgM maintained between normal and Low dosages. The average age of patients at diagnosis of MM was 65.6 years a percentage difference Minimum gender, male 52.6% (n = 10) and women 47.4% (n = 09) with dominance of the white race 84.2% (n = 16). The statistical data evaluation BJ protein detection method heat, in period stipulated of research proved with good specificity (91.3%), however low sensitivity (47.4%), with positive predictive value and negative predictive value 50.0% and 90.4%, respectively.

Keywords: Bence Jones protein ; Multiple myeloma ; laboratory diagnosis.

1. INTRODUÇÃO

O Mieloma Múltiplo (MM) é uma neoplasia maligna hematológica causada pela intensa proliferação indiscriminada de plasmócitos na medula óssea, levando a uma sobrecarga e suprimindo a produção das demais células, causando um acúmulo de imunoglobulinas e seus fragmentos no sangue periférico (LINS *et al.*, 2012).

O acúmulo das cadeias leves da imunoglobulina são filtradas pelo glomérulo e aparecem na urina, sendo chamadas de proteínas monoclonais de Bence Jones (BJ). Essas proteínas são lesivas e se tornam tóxicas para as células tubulares e levando a uma disfunção tubular renal contribuindo assim, para um quadro de insuficiência renal crônica (ENGEL *et al.*, 2010).

As implicações fisiopatológicas do Mieloma Múltiplo (MM) em estágio avançado são: destruição óssea, falência renal, supressão da hematopoese e aumentam riscos de infecções (SILVA *et al.*, 2009).

A patologia corresponde a 1% de todas as neoplasias e 10% das neoplasias hematológicas, atingindo indivíduos com idade média entre 60 a 65 anos em ambos os gêneros (MAIOLINO *et al.*, 2010).

Apesar da presença de proteína na urina ter sido relatada primeiramente em 1847 por Dr. Henry Bence Jones, a patologia foi descrita completamente em 1850 pelo Dr. Macintyre (RATHORE *et al.*, 2012).

A proteína de BJ possui uma propriedade singular quando exposta à temperatura de 40 a 60°C, ocorre precipitação nessa temperatura e se recompõe a 100°C, tornando a precipitar a 40-60°C. A amostra é filtrada ainda quente para evitar interferentes. É um teste simples e barato, porém apresenta limitações (STRASINGER e DI LORENZO, 2009 p.62 e ENGEL *et al.*, 2010).

Pacientes que apresentam quadro de MM podem permanecer assintomáticos por um longo período, contribuindo assim para um diagnóstico tardio. Os exames laboratoriais são de grande relevância nesses casos, pois proporcionam ao paciente um diagnóstico precoce e tratamento adequado, melhorando a sobrevida do paciente (ATAÍDE, *et al.*, 2011).

Considerando os aspectos da patologia com base no diagnóstico laboratorial, o presente estudo propõe uma análise retrospectiva dos exames para determinação da proteína de Bence Jones em pacientes internados no Hospital de

Clínicas UFPR, com a finalidade de avaliar as características laboratoriais dos pacientes portadores de Mieloma Múltiplo. Foi traçado o perfil epidemiológico dos pacientes que apresentaram diagnóstico final da patologia, contando com o dado de gênero, raça e idade.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Determinar a sensibilidade e especificidade da técnica de Bence Jones utilizada como diagnóstico complementar de Mieloma Múltiplo.

2.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Avaliar os resultados obtidos pela técnica de precipitação e calor na detecção de Proteína de Bence Jones e analisar os resultados dos exames realizados.
- Analisar dados como gênero, idade e raça, a fim de caracterizar o perfil dos pacientes com diagnóstico de Mieloma Múltiplo.

3. MATERIAIS E MÉTODO

- **Casuística:** foram analisados 122 pacientes que realizaram o exame de detecção pelo método de proteína de Bence Jones urinário (amostra isolada) no período de janeiro de 2010 a julho de 2015, no laboratório de Bacteriologia e urinálise do Hospital de Clínicas (UFPR). Os pacientes foram separados em três grupos: pacientes com resultado de BJ negativo e com diagnóstico de MM, grupo de pacientes com resultado de BJ positivo com MM e por fim pacientes com BJ positiva e sem MM. Foram incluídos todos os pacientes que apresentaram diagnóstico de MM através dos exames de punção de medula óssea ou biópsia medular no período da pesquisa e foram excluídos do estudo três pacientes, que internaram no Hospital neste período para realização de procedimentos clínicos, e já havia diagnóstico de Mieloma Múltiplo.

Dados como gênero, idade e raça, também foram analisados a fim de traçar um perfil epidemiológico dos pacientes que apresentaram a patologia.

O projeto foi avaliado e aprovado pelo comitê de ética da Instituição com o número do parecer: 1.431.053 CAAE: 50977315.4.0000.0096.

- **Outros exames laboratoriais:** os exames laboratoriais complementares utilizados no estudo foram; dosagem de hemoglobina, plaquetas, cálcio sérico, ácido úrico, creatinina, albumina, desidrogenase láctica (LDH), imunoglobulinas e avaliação de biópsia de medula óssea e/ou mielograma. As dosagens de eletroforese de proteínas séricas, não foram analisadas, pois o sistema de armazenamento de dados do Hospital não apresentou os gráficos, mostrando os picos de elevação das imunoglobulinas (pico monoclonal).

- **Análise Estatística:** os resultados de variáveis quantitativas foram descritos por médias, valores mínimos e valores máximos. Variáveis qualitativas foram descritas por frequências e percentuais. Para avaliar a sensibilidade e especificidade do método de Bence Jones, foi considerado o diagnóstico de Mieloma Múltiplo como padrão ouro. Foram estimados os valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo. Os dados foram analisados com o programa computacional IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences). Statistics v.20.

4. RESULTADOS

Os dados demográficos dos 19 pacientes com diagnóstico de MM apresentaram um percentual no gênero masculino de 52,6% (n=10) e mulheres 47,4% (n=09) com predomínio na raça branca 84,2% (n=16). A idade dos pacientes variou de 56 a 90 anos, com média de 66,9 anos de idade.

No total dos 122 pacientes analisados, 85,2% (n=104) apresentaram exame de BJ negativo (não detectado) e 14,8% (n=18) apresentaram resultado positivo (detectado).

A análise de significância estatística entre os resultados da proteína de Bence Jones na detecção de Mieloma Múltiplo está apresentada na tabela 1.

Tabela 1: Análise de significância da técnica de Bence Jones na detecção de mieloma múltiplo.

Análises	Valores (%)
Sensibilidade	47,4%
Especificidade	91,3%
Valor Preditivo positivo	50,0%
Valor preditivo negativo	90,4%

A tabela 2 contém os resultados das diferentes dosagens laboratoriais realizadas.

Tabela 2: Resultados dos exames (dosagens) laboratoriais de pacientes com Mieloma Múltiplo.

Dosagens	n	Média	Mínimo	Máximo	BAIXO		NORMAL		ALTO		Valores de Referência
					n	%	n	%	n	%	
Hemoglobina (g/dL)	19	9,8	6,50	16,4	17	89,5	2	10,5	0	0,0	Homens 14,3 a 18,3; mulheres 12,5 a 15,7 g/dL
Plaquetas (u/L)	19	211,895	16,000	543,000	5	26,3	13	68,4	1	5,3	140.000 - 400.000/u/L
IgG (mg/dL)	17	1540	196	9870	8	47,1	5	29,4	4	23,5	Homens 540 a 1.822; mulheres 552 a 1631 mg/dL
IgM (mg/dL)	18	41,6	4,24	220,0	7	38,9	11	61,1	0	0,0	Homens 22 a 240; mulheres 22 a 293 mg/dL
IGA (mg/dL)	18	793,8	6,31	6620,0	7	38,9	8	44,4	3	16,7	Até 60 anos: homens 63 a 484;mulheres 65 a 421 /Acima de 60 anos 101 a 645 mulheres 69 a 517 mg/dL
Ácido Úrico (mg/dL)	18	6,6	2,80	16,3	3	16,7	9	50,0	6	33,3	3,5 a 7,2 mg/dL
Albumina (g/dL)	19	3,3	1,5	7	12	63,1	7	36,8	0	0,0	3,5 a 5,0 g/dL
Creatinina (ng/dL)	19	2,7	0,60	9,6	1	5,3	7	36,8	11	57,9	0,7 a 1,3 ng/dL
Cálcio (ng/dL)	19	9,4	6,5	13	5	26,3	9	47,4	5	26,3	8,6 a 10,3ng/dL
LDH (U/L)	19	293,2	96	1299	4	21,1	3	15,8	12	63,2	125 a 220 U/L

Na análise dos resultados de aspirado de medula óssea (mielograma) e biópsia medular, os 19 pacientes apresentaram resultados compatíveis com MM, com plasmócitos acima de 10%. Entre os 122 pacientes, 1 paciente do gênero feminino, com detecção de Bence Jones negativa, apresentou diagnóstico de amiloidose associado com o MM e amiloidose renal na biópsia e 2% de plasmocitos no mielograma.

5. DISCUSSÃO

A etiologia do Mieloma Múltiplo (MM) ainda permanece desconhecida, porém foi observado um aumento da frequência da patologia hematológica em pessoas expostas à irradiação, trabalho com madeira e couro, além de lavradores e exposição aos derivados de petróleo. A média de vida dos pacientes diagnosticados com a patologia é de três anos e menos de 10% vivem mais do que 10 anos (SAKAE *et al.*, 2010).

Na presente pesquisa a idade dos pacientes variou de 56 a 90 anos (mediana de 65 anos) e foi notado um percentual de diferença mínima entre os gêneros, sendo o mais observado no gênero masculino 52,6% com predomínio na raça branca 84,2% (n=16). Soleymanian e colaboradores (2016), avaliaram 57 pacientes com MM e obtiveram uma média de idade dos pacientes de 35 a 80 anos, prevalência do gênero masculino 65%. Porém, Junior e colaboradores (2015), relataram um estudo de caso com um paciente de 30 anos raça branca, que deu entrada com anemia, alterações renais e exames de imagem, tomografia apresentando lesões ósseas líticas, no mielograma 35% de plasmócitos, confirmados em biópsia de MO. Os autores ressaltam a importância de não desconsiderar os achados clínicos sugestivos, mesmo em pacientes fora da faixa etária de acometimento da patologia, e reforça a importância das notificações de casos já que em literatura se tem apenas 0,3% de total de casos descritos de pacientes mais jovens.

Neste estudo o predomínio da doença foi na raça branca. Estudos realizados por Silva e colaboradores (2009) corroboram com os resultados obtidos, ao demonstrar maior prevalência na raça branca.

O método de detecção de Bence Jones por calor neste trabalho resultou em alta especificidade (91,3%), porém baixa sensibilidade (47,4%) em relação ao diagnóstico de MM. Alguns pesquisadores descreveram os testes disponíveis para diagnóstico laboratorial de proteoma urinário, revelaram que o método de detecção por calor de proteína Bence Jones, pode apresentar resultados falsos positivos quando existe um excesso de proteínas policlonais na amostra, com baixa especificidade, sensibilidade e reprodutividade. Nesses casos pesquisadores indicam eletroforese de proteínas na urina por imunofixação (BARRATT; TOPHAM, 2007); (BOTINNI, 2007).

Putman *et al.* (2004) ao analisar as propriedades da proteína de Bence Jones, em relação a concentração da proteína, temperatura, concentração do eletrólito e composição, notou a necessidade de um conjunto de condições de aquecimento que resultaria da precipitação de uma grande variedade de proteína Bence Jones, mas não de proteínas normais. Neste caso propôs um ensaio de calor simplificado para detecção de proteína Bence Jones na urina, onde o grau de precipitação depende da composição eletrostática e força iônica da mistura da reação e do intervalo de pH. Concluiu que a prova do calor é pouco sensível e específica, visto que não permite detectar proteínas em quantidades baixas e a presença de outras proteínas como albumina, pode levar a resultados falso positivos.

Jenner em 2014 realizou um estudo comparando a dosagem de cadeias leves livres no soro entre eletroforese de proteínas sérica e urinária, imunofixação e detecção de proteína Bence Jones. Em sua explicação as concentrações de cadeias leves são filtradas pelos rins e aumentam significativamente no soro antes de aparecer na urina, em casos de baixas concentrações de proteínas não haverá concentração adequada para detecção urinária, considerando que o teste de Bence Jones não é um reflexo direto de produção ou detecção de proteína monoclonal subjacente. O mesmo se aplica para o exame de eletroforese a detecção de proteínas de baixo nível podem não evidenciar o pico na banda correspondente, em contrapartida amostras com alta concentração podem dar falsa impressão de monoclonalidade e proteinúria pesadas, contendo cadeias policlonais dificultando a interpretação. Devido às limitações destacadas as diretrizes internacionais sugerem que o teste de cadeia leve livre no soro seja substituído pela eletroforese urinária e sérica no diagnóstico de gamopatias monoclonais.

No presente estudo 9 pacientes que apresentaram BJ positiva não tinham MM e apresentaram diferentes diagnósticos como Linfoma Não Hodgkin, Lupus, anemia, insuficiência renal, endocardite, pneumonia e neoplasia de bexiga.

A presença de proteína Bence Jones está associada principalmente com o MM, porém outras patologias podem apresentar resultados positivos como: macroglobulinemia de Waldenstrom, a amiloidose e cadeias leves da doença de deposição. Pacientes com linfoma, leucemia linfocítica crônica e gamopatia monoclonal de significado indeterminado também são relatados (DIEZ *et al.*, 2013). Ainda pode ocorrer a presença de proteína Bence Jones em tumores linfoides, cânceres não linfoides, e afecções não neoplásicas, como cirrose, sarcoidose, parasitoses e doenças auto imunes (LONGO *et al.*, 2013).

Amiloidose é uma gamopatia monoclonal de desordem rara caracterizada por fragmentos da cadeia leve das imunoglobulinas, seu acúmulo afeta coração, pulmões, rins, nervos periféricos, pele, língua e intestino. Os sintomas clínicos não são característicos, é observado fadiga, edema e perda de peso. O paciente com suspeita clínica de amiloidose apresenta proteína monoclonal no soro ou na urina e outras manifestações de infiltração e comprometimento de outros órgãos (FARIA; SILVA, 2007). A amiloidose está sempre associada com discrasia de células plasmáticas, podendo se desenvolver de forma silenciosa e peculiar (SANTOS *et al.*, 2011). No presente estudo, foi relatado 01 paciente com amiloidose associada com o Mieloma Múltiplo, gênero feminino, 70 anos com resultado de Bence Jones negativa. Obteve alterações como trombocitose, dosagem de creatinina alta e hipercalcemia. Apresentou 2% de plasmócitos no mielograma, foi realizada biópsia do rim, e confirmou o quadro de amiloidose renal. O critério confirmatório para diagnóstico para amiloidose é biópsia do tecido ou órgão afetado (SANTOS *et al.*, 2011).

Em relação aos exames laboratoriais as dosagens de creatinina do presente estudo demonstrou que 57,9% (n=11) dos pacientes apresentaram valores elevados. Resultados inferiores foram apresentados por outros colaboradores, revelando valores elevados de creatinina sérica em 23,8% (n=24) dos pacientes avaliados (SILVA *et al.*; 2009).

A insuficiência renal pode estar presente em 20 a 35% dos pacientes com Mieloma Múltiplo, considerando toda a evolução da patologia pode-se chegar a 50%. A maioria dos pacientes apresenta um grau moderado de insuficiência renal com

creatinina sérica alta, podendo eventualmente apresentar um quadro reversível. Essa incapacidade renal está relacionada à carga tumoral, onde a maior parte desses pacientes encontra-se em estágio avançado da doença (MAIOLINO, 2007).

Os dados da pesquisa relatam que a maioria dos pacientes 50% (n=9) apresentaram dosagens de ácido úrico normais, 33,3% (n=6) pacientes apresentaram hiperuricemia e 16,7% (n=3) com hipouricemia. As dosagens variaram de 2,80 mg/dL a 16,3 mg/dL com média de 6,6mg/dL. Resultado semelhante com estudo de SILVA e colaboradores com dosagens entre 3,1 mg/dL a 15,1 mg/dL, média de 7,0 mg/dL.

Makkar e colaboradores (2015), analisaram 100 pacientes que apresentavam algum tipo de diagnóstico para malignidade hematológica, entre elas o Mieloma Múltiplo (24% dos pacientes). Foram estudados prospectivamente o envolvimento renal e perfil clínico desses pacientes e foi possível observar que no mieloma múltiplo, a hiperuricemia foram fatores significativos que contribuíram para a insuficiência renal. A hipouricemia está presente em pacientes com disfunção tubular síndrome de Fanconi adquirida, acarretando uma falha na capacidade de reabsorção dos túbulos renais proximais (MAIOLINO; MAGALHÃES, 2007).

Pacientes do estudo que apresentaram quadro de hipercalcemia foi de 26,3% (n=5), a maioria dos doentes 47,9% (n=9) mantiveram dosagens normais, e 26,3% (n=5) apresentaram quadro de hipocalcemia. Sakae e colaboradores, (2010) obtiveram pacientes com disfunções de calcemia semelhantes.

O aumento de cálcio no sangue, decorrente da reabsorção óssea, acarreta uma deposição de cálcio no parênquima renal, a hipercalcemia facilita também, a formação de cilindros compostos por cadeias leves no interior dos túbulos renais, acarretando uma obstrução do fluxo tubular, levando o paciente a um quadro de insuficiência renal aguda (IRA) (ENGEL *et al.*, 2010). Essa hipercalcemia se dá pela destruição óssea que ocorre devido ao aumento da atividade osteoclástica das células do mieloma levando a intensa reabsorção óssea, com perda disseminada (FIALHO, 2013). A IRA, síndrome de má absorção, osteomalácia (carência de vitamina D), deficiência de magnésio, metástases osteoblásticas e algumas drogas, estão relacionadas com quadros de hipercalcemia (ARIOLÍ; CORRÊA 1999). Os pacientes como MM ainda podem apresentar nefropatia hipercalcêmica, hiperuricemia devido à infiltração renal de plasmócitos, resultando em glomeruloesclerose (SILVEIRA *et al.*, 2014).

Entre os pacientes estudados, 10 apresentaram exames de creatinina, ácido úrico e cálcio alterados (entre baixo, alto e normal) e todos os pacientes apresentaram pelo menos uma alteração nos ensaios laboratoriais estudados.

No presente estudo 17 (89,5%) dos pacientes apresentaram quadro anêmico. Segundo a literatura, aproximadamente 73% dos casos diagnosticados com Mieloma Múltiplo, apresentam quadro de anemia com níveis de hemoglobina inferior a 12g/dL. Alguns estudos demonstram que mais de 95% dos pacientes irão apresentar um quadro anêmico em algum período da patologia. A anemia é tipicamente moderada com concentrações de hemoglobina entre 8 a 10g/dL, contudo há uma estimativa de 10% de pacientes que podem apresentar uma hemoglobina inferior a 8g/dL. (VANDERWALL *et al.*, 2013).

Quanto à avaliação das plaquetas, 26,3% dos pacientes do estudo apresentaram trombocitopenia. Valores inferiores (5%) foram observados por outros pesquisadores (KYLE *et al.*; 2003). Durante a trajetória clínica da patologia, o paciente pode apresentar quadro de hemorragia, tal fato varia de acordo com o tipo de Mieloma. Entre as principais causas estão trombocitopenia secundária à infiltração medular ou ao tratamento utilizado, anormalidade funcionais das plaquetas, deficiência adquirida de fatores da coagulação, doença de von Willebrand adquirida entre outras (D'AMICO; VILLAÇA 2007).

Em condições normais, os plasmócitos representam o último estágio de maturação dos linfócitos B na medula óssea e tem por finalidade a produção de imunoglobulinas (HILGERT *et al.*, 2012). Essas proteínas são formadas por duas cadeias leves (lambda e kappa) e duas pesadas. As imunoglobulinas são classificadas em cinco classes IgA, IgG, IgM, IgD e IgE, caracterizadas assim como policlonais. O clone neoplásico é composto por apenas um tipo de cadeia (proteínas monoclonais) (LORENZI *et al.*, 2003). As dosagens de imunoglobulinas no estudo, mostram que 23,5% pacientes eram secretores de IgG, 29,4% obtiveram níveis normais, e 47,1% dos pacientes dosagens abaixo da referência. Para a imunoglobulina IgM, 61,1% apresentaram níveis normais e 38,9% dos pacientes níveis diminuídos. A imunoglobulina IgA apresentou 38,9% de pacientes com níveis baixos, 44,4% com níveis normais e 16,7% dos pacientes secretores de imunoglobulinas IgA. As dosagens de Imunoglobulinas se mantiveram variáveis e podem ser justificadas de acordo com o tipo de imunoglobulina secretada. Os níveis séricos de IgG apresentam-se aumentados várias patologias entre elas no MM

secretor de IgG, e diminuído na doença de cadeia leve, MM não secretor de IgG. O mesmo ocorre com a dosagem de IgM está diminuída em uma série de patologias entre elas MM secretor de IgA e IgG, perda de proteínas e síndrome nefrótica. Na dosagem de imunoglobulina IgA está diminuída no MM não secretor de IgA, doença de cadeia leve, síndrome de perda de proteínas, elevada em MM secretor de IgA, entre outras patologias (KALLAUR *et al.*, 2007).

A enzima LDH no estudo se apresentou elevada na maioria dos pacientes 63,2%, indicando a atividade da patologia. O marcador tumoral LDH, é uma enzima expressada no tecido cardíaco e muscular esquelético tem aumento significativo nas neoplasias e apresenta valores importantes no prognóstico. O aumento da enzima em pacientes idosos diminui em 50% as chances de remissão durável com tratamento padrão, necessitando de quimioterápicos mais agressivos (ALMEIDA *et al.*, 2007). Valores elevados de LDH ocorrem em 2% a 10% dos pacientes com Mieloma Múltiplo e está associada à presença de doença extra-óssea, resposta ineficaz ao tratamento e sobrevida curta (MARTINEZ, 2007).

A eletroforese de proteína no soro (EFP) é indicada para pacientes que apresentam suspeita de discrasia de células plasmáticas. O nível de proteína M é definido pela presença de um pico monoclonal com predomínio na região gama (KEREN *et al.*; 1999). Quando as paraproteínas (monoclonais ou fragmentos de imunoglobulinas) são encontradas na EFP ou em situações de suspeita clínica de neoplasia plasmocitária ou de células B com EFP negativa. A técnica de imunofixação é indicada para identificar o componente monoclonal através da combinação de EFP e imunoprecipitação (SILVA, 2015).

O prognóstico utilizado para estadiamento do Mieloma Múltiplo nos dias atuais é o ISS (*International Staging System*) proposto pela organização da *International Myeloma Foundation*, a qual divide a patologia em três estágios avaliando combinação de β_2 microglobulina e albumina sérica. Também existe o estadiamento de Durie e Salmon (1975), que é baseado nos parâmetros de hemoglobina, cálcio sérico, concentração do componente monoclonal e comprometimento ósseo, o qual ainda pode ser utilizado (MARTINEZ, 2007). No estudo não foi possível avaliar a dosagem de β_2 microglobulina, pois dos 19 pacientes apenas 02 tinham o resultado. Em relação à dosagem de albumina sérica o estudo revelou que a maioria (63,1%) dos pacientes apresentaram dosagens

baixas aos valores de referência, revelando que quanto mais baixo o nível mais avançado é o estágio da patologia.

Os exames laboratoriais, em conjunto com os exames de imagem, são fundamentais para a investigação de Mieloma Múltiplo (MATEOS, 2015).

6. CONCLUSÃO

O Mieloma Múltiplo é uma patologia silenciosa, muitas vezes, quando o paciente procura atendimento clínico apresenta um quadro avançado de lesões ósseas graves e/ou insuficiência renal. A técnica de detecção de proteína Bence Jones é um método simples e barato, que ainda pode ser utilizado no laboratório clínico no auxílio no diagnóstico de Mieloma Múltiplo. Apesar da baixa sensibilidade, a técnica demonstrou alta especificidade, podendo ser utilizada como critério de triagem para a patologia.

AGRADECIMENTOS

À Dra. Marisol Muro Domingues, responsável técnico do laboratório de análises clínicas da UFPR, por permitir a realização da pesquisa e a todos os profissionais do serviço, por terem contribuído diretamente com os resultados da pesquisa.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA J.R.C.; PEDROSA N.L.; LEITE J.B.; FLEMING T.R.P.; CARVALHO V.H.; CARDOSO A.A.A. Marcadores Tumorais: Revisão de Literatura. **Revista Brasileira de Cancerologia**, 2007; 53(3): 305-316.

ATAÍDE M.S.; BEDOLO R.; MARQUES G.S.C.; MARTINS C.J.; PARDI G.; ZINI M.M.C.; Relato de caso. **Rev. Bras. Clin. Med.** São Paulo, 2011. Nov/Dez. 9(6); 459-62.

ARIOLI E.L.; CORRÊA P.H.S. Hipocalcemia (revisão). **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, Vol. 43 nº 06, 1999.

BARRATT J.; TOPHAM P.. Urine proteomics: The present and future of measuring urinary protein components in disease. **Canadian medical association or its licensors**, CMAJ, august 14, 2007, 177 (4).

BOTTINI, PAULA VIRGINIA Testes laboratoriais para avaliação do componente monoclonal. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia** 2007; 29(1): 23-26.

D'AMICO E.A.; VELLAÇA P.R. Mieloma Múltiplo e distúrbios da hemostasia. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. 2007; 29(1): 92-97.

DIEZ IV.; MANTES BGF.; FERNÁNDEZ MCC.; FERNÁNDEZ MA. Evaluación de La eletroforeses capilar como método de detection y medida de Proteína Bence Jones. **Rev. Lab. Clin.** 2013; 6 (2); 60-67

ENGEL CL., *et al.* **HEMATOLOGIA MEDGRUPO (A SÉRIE BRANCA)**. Editora Medyklin, vol. 03, ciclo 01., 2010, p.63

FARIA R.M.; SILVA R.O.P. Gamopatias monoclonais. Critérios diagnósticos e diagnósticos diferenciais. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. Vol.29 n.01 São José do Rio Preto. Jan/Marc. 2007.

FIALHO LFG.; FULY PSC. Subconjunto de conceitos da classificação Internacional para prática de enfermagem para o cuidado aos pacientes com Mieloma Múltiplo. **Dissertação/Mestrado em Enfermagem Assistencial**, Universidade Federal Fluminense, 2013.

HILGERT R., FONSECA L.A. M., RIBEIRO F. F., SOARES L. Y. Plasmocitoma solitário em mandíbula: relato de caso. **Rev. cir. traumatol. buco-maxilo-facial**. 2012.12(3): 67-72.

Internacional Myeloma Foundation. Revisão concisa das opções de diagnóstico, estadiamento e tratamentos de doenças: Mieloma Múltiplo – câncer da medula óssea. São Paulo, SP, 2014.

JENNER ELLEN. Serum free light chains in clinical laboratory diagnostics. **Journal Elsevier, Clinica Chimica Acta.** 2014, 15-20.

JR P.A.S.; CARVALHO H.J.; RABELO I.B.; VELANO C.E.E. Mieloma Múltiplo aos 30 anos: o avesso da epidemiologia. **Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, 2015 – jul.-set; 13(3), 210-2.

KALLAUR A.P.; BUQUI G.A.; SABINO G.C.; MASTELLARI R.B.; MARIMOTO H.K.; VOGLER I.H.; REICHE E.M.V. Frequência das alterações dos níveis séricos de imunoglobulinas dos pacientes atendidos no Hospital Universitário, Londrina Paraná. **Semina: Ciências Biológicas e da Saúde**, Londrina, v.28, n.1, p.23-32, jan/jun.2007.

KEREN D. F.; ALEXANIAN R.; GOEKEN J.A.; GOREVIC P.D.; KYLE R.A.; TOMAR R.H. Guidelines for Clinical and Laboratory Evaluation of Patients With Monoclonal Gammopathies. **Archives of Pathology & Laboratory Medicine**: February 1999, Vol. 123, No. 2, pp. 106-107.

KYLE R.A, GERTZ M.A, WITZIG T.E, LUST J.A, LACY M.Q, DISPENZIERI A, *et al.* Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. **Mayo Clin Proc.** 2003;78(1):21-33.

LINS SMSB.; *et al.* **Validation of the diagnosis bone pain and its nursing interventions in Multiple Myeloma.** Dissertação de Mestrado – Universidade Federal Fluminense Mestrado em enfermagem - 2012

LORENZI TF., *et al.* **MANUAL DE HEMATOLOGIA (PROPEDÊUTICA E CLÍNICA).** Editora Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 2003, p. 434

LONGO DL.; *et al.* **MANUAL DE MEDICINA DE HARRISON.** Editora Artmed. São Paulo, 2013, p. 424

MAIOLINO A.; *et al.* Transplante de células tronco hematopoéticas em gamopatias monoclonais. **Revista Brasileira Hematologia e Hemoterapia**, vol. 32, supl. 0,1 São Paulo, maio 2010.

MAIOLINO A. MAGALHÃES R.J.P. Mieloma Múltiplo e insuficiência renal. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, vol. 29, n01. São José do Rio Preto – jan/março 2007.

MAKKAR V.; PURI S.; MEHTA S.; BERY A.; SANDHU JS.; SEKHON JS. Analyzing renal involvement in 100 cases of hematological malignancy. **International Journal of Medical Science and Public Health**. 2015, vol. 04.

MARTINEZ G.A.; Fatores prognósticos no Mieloma Múltiplo. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, vol. 29 n.01. São José do Rio Preto, jan./Marc. 2007.

MATEOS M.V.; MIGUEL J.S. Smoldering Multiple Myeloma: When to observe and when to treat. **ASCO Education Book**, from the University Hospital of Salamanca, Paseo San Vicente, 58-182.

PUTMANN F.W.; EASLEY C.W.; LYNN L.T.; RITCHIE A.E.; PHELPS R.A.; The heat precipitation of Bence Jones protein. Optimum conditions. **Revista Elsevier**. Vol 83, Issue, July 1959. Available on line 6 december 2004.

RATHORE R.; COWARD R.A.; WOYWODT A.; What's in a name? Bence Jones protein. **Clinical Kidney Journal**. (CKJ), V.5(5); 2012 oct. 478-483

SAKAE T M.; SANTOS N A F.; BADESSAR MZ.. Sobrevida de pacientes portadores de Mieloma Múltiplo atendidos em hospital de referência no Sul de Santa Catarina. **Revista Brasileira Clínica Médica**; 2010 (3):216-21.

SANTOS M.S.F.; SOARES B.; MENDES O.; CARVALHO C.M.; CASEMIRO R.F. Amiloidose Mieloma Múltiplo apresentando-se como pseudomiopatia: Relato de caso. **Revista Brasileira de Reumatologia**; vol. 51 n.06 São Paulo, dezembro 2011

SILVA R.O.P.; BRANDÃO K.M.A.; PINTO P.V.M.; FARIA R.V.M.; CLEMENTINO N.C.D.; SILVA C.M.F.; LOPES A.F. Mieloma Múltiplo: Características clínicas e laboratoriais ao diagnóstico e estudo prognóstico. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, 2009; 31(2): 63-68.

SILVA L.S.V.; HUNGRIA V.T.M.; Impacto de bandas oligoclonais na sobrevida global e sobrevida livre de progressão de pacientes com mieloma múltiplo que obtiveram pelo menos resposta parcial muito boa após quimioterapia convencional ou em altas doses. **Dissertação/Mestrado em Medicina, Faculdade de ciências médicas da Santa Casa** de São Paulo, 2015.

SILVEIRA, G.V.; JORNADA, F.M.; TORNATORE, A.R.; ACCORSI, B.F.; Aspectos clínicos do Mieloma Múltiplo cursando com insuficiência renal: Relato de caso clínico. **II Congresso Brasileiro de Medicina Hospitalar - II CBMH**. Blucher Medical Proceedings, vol.1, num.5. São Paulo: Editora Blucher, 2014. p.33

SOLEYMANIAN T.; SOLEIMANI A.; MUSAVI A.; MOJTAHEDI K.; HAMID G.; Outcome of Patients with Multiple Myeloma and Renal Failure on Novel Regimens. **Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation**. 2016; 27(2): 335-340.

SUSAN KING STRASINGER, MARJORIE SCHAUB DI LORENZO. Urinálise e fluídos corporais. 5.ed. São Paulo: Livraria Médica Paulista Editora, 2009 p.62

VANDERWALL K.; WELLS T.R.D.; PENICHET M.; LICHTENSTEEN A. Iron in Multiple Myeloma. **Revista oncologia**, 2013; 18(5): 449-461