

# Pneumonia Pneumocócica como Apresentação Inicial de Mieloma Múltiplo

— I. M. Nunes\*, T. S. Santos\*, I. N. da Fonseca\*\*, L. Carvalho\*\*\* —

## Resumo

O Mieloma Múltiplo é a segunda neoplasia hematológica mais frequente e representa cerca de 1% de todas as neoplasias, com idade de diagnóstico média de 70 anos. Geralmente, apresenta-se como anemia, dor óssea, hipercalcémia e insuficiência renal. A susceptibilidade a infecções é observada nos primeiros 2-3 meses após o diagnóstico e após o início da quimioterapia, mas raramente é descrita como sendo uma das formas de apresentação da doença.

Neste artigo, reporta-se o caso clínico de um doente com diagnóstico inicial de pneumonia a *Streptococcus pneumoniae*, que serviu como ponto de partida para o diagnóstico de Mieloma *Smoldering*. Destaca-se a importância de considerar a hipótese diagnóstica de Mieloma Múltiplo em doentes de meia-idade, previamente assintomáticos, que se apresentem com uma infecção bacteriana aguda, sem aparente factor predisponente.

## Abstract

*Multiple myeloma is the second most frequent hematologic tumour and represents about 1% of all tumours, with a medium diagnosis age of 70 years. Usually, it presents as anemia, bone pain, hyperkalemia and kidney failure. Susceptibility to infection is most obvious about 2-3 months after the initial diagnosis and after chemotherapy, but it is rarely described as being a form of acute presentation.*

*In this article, we present the clinical case of a patient with a initial diagnosis of *Streptococcus pneumoniae* pneumonia, that then turned into a diagnosis of *Smoldering myeloma*. It is important to consider the possibility of multiple myeloma in middle-aged patients, previously healthy, that present with acute bacterial infection, without an evident predisposing factor.*

## INTRODUÇÃO

O mieloma múltiplo é uma doença maligna das células B, caracterizada pela proliferação monoclonal de plasmócitos, secreção monoclonal de proteínas no sangue ou na urina e disfunção de órgãos ou tecidos. A idade média de diagnóstico situa-se actualmente nos 70 anos, sendo mais frequente no sexo masculino.<sup>(1-3)</sup>

Na grande maioria dos casos, desenvolve-se a partir de uma gamapatia monoclonal de significado indeterminado, que progride para mieloma assintomático (*smoldering*) e posteriormente para mieloma múltiplo sintomático. O diagnóstico baseia-se na presença de pelo menos 10% de plasmócitos na medula óssea e de proteínas monoclonais no soro ou na urina.<sup>(1-4)</sup> Clinicamente, pode manifestar-se por dor óssea (70% dos casos), insuficiência renal (25% dos casos), anemia normocítica normocrômica

(80%), susceptibilidade a infecções bacterianas (urinárias e respiratórias) e hipercalcémia (rara). A tríade clássica do mieloma múltiplo é caracterizada por plasmacitose medular (>10%), lesões ósseas líticas e aumento do componente M no soro ou na urina.<sup>(1,2)</sup>

Os doentes com mieloma múltiplo têm risco aumentado de infecção com bactérias que requeiram opsonização com complemento, como o *S. pneumoniae*.<sup>(1,6)</sup> O *S. pneumoniae* é uma bactéria gram positiva que pode causar infecção a nível do ouvido médio, vias respiratórias superiores e inferiores, sistema nervoso central, aparelho valvular cardíaco e sistema osteo-articular.<sup>(5)</sup> Está descrita uma relação entre o mieloma múltiplo e diversos tipos de quadros infecciosos, a maioria dos quais de origem bacteriana, sejam eles septicémias, meningites ou pneumonias, sendo que o *S. pneumoniae* tem sido implicado como um dos agentes mais frequen-

tes.<sup>(5,7,8)</sup> Dos mecanismos propostos, o defeito na imunidade humoral em doentes com mieloma múltiplo é o mais aceite. Outra das hipóteses é a existência de um defeito na capacidade de ligação C3b,<sup>(9)</sup> dado que a opsonização com complemento é necessária para facilitar a interação entre os granulócitos e os agentes bacterianos. Como outra das hipóteses prováveis, foi também descrita uma diminuição de actividade de um subtipo de células CD4+.<sup>(7)</sup> Neste artigo, destaca-se a importância da suspeita clínica de mieloma múltiplo em doentes imunocompetentes com infecções respiratórias bacterianas iniciais, nomeadamente aquelas causadas por bactérias Gram-positivas, como *S. pneumoniae*.

## CASO CLÍNICO

Doente de 59 anos de idade, desempregado (responsável de armazém), residente em domi-

Serviço de Medicina I, Sector C. Centro Hospitalar de Lisboa Norte-Hospital de Santa Maria, Lisboa.

\* Interno de Formação Específica de Medicina Interna no CHLN-HSM, Lisboa.

\*\* Interna do Ano Comum do CHLN-HSM, Lisboa.

\*\*\* Chefe de Serviço de Medicina Interna. Responsável do Sector C do Serviço de Medicina I do CHLN-HSM, Lisboa.

QUADRO I - Evolução analítica durante o internamento.

	13-Jan	15-Jan	17-Jan	20-Jan	22-Jan
Hb (g/dL)	13,9	11,4	11,3	12,4	12,2
Htc (%)	42,00%	34,40%	35,60%	37,60%	38,00%
VGM (fl)	80,1	78	79,7	78,1	78,7
HGM (pg)	26,6	25,8	25,2	25,7	25,2
CMHG (g/dL)	33,2	33	31,6	33	32,1
Leucócitos (x10 <sup>9</sup> /L)	<b>28,12</b>	<b>14,88</b>	<b>18,76</b>	<b>16,65</b>	<b>13,77</b>
Neutrófilos	92,2%	87,8	90,4	87,5	84,3
Eosinófilos	0,1%	0,7	0,8	1,5	1
Basófilos	0,4%	0,3	0,3	0,4	0,3
Linfócitos	3,9%	7,6	6	8,3	11,8
Monocitos	3,4%	3,6	2,5	2,3	2,6
Plaquetas (x10 <sup>9</sup> /L)	640	719	822	853	712
PCR (mg/dL)	<b>35,9</b>	<b>24,5</b>	<b>24,8</b>	<b>16,8</b>	<b>14,7</b>

ílio próprio com a esposa, independente nas actividades da vida diária, iniciou quadro de tosse produtiva com expectoração mucopurulenta, por vezes raiada de sangue, toracalgia e febre (temperatura máxima: 39°C), com cerca de uma semana de evolução. Na mesma altura, referiu também episódio de lipotímia, com queda da própria altura, sem traumatismo. Como sintomatologia acompanhante, o doente referia perda ponderal de 6 kg (<10% massa corporal) na última semana, polidipsia e poliúria. Recorreu posteriormente ao Centro de Saúde de Mafra, onde foi medicado empiricamente com amoxicilina + ácido clavulânico e azitromicina e, por apresentar glicémias ocasionais > 500 mg/dL, foram-lhe prescritos antidiabéticos orais. Ao fim de 3 dias, apesar de cumprir a antibioterapia, o doente mantinha o quadro clínico, pelo que recorreu ao Serviço de Urgência do CHLN-HSM.

Trata-se de um doente alérgico à penicilina, com antecedentes médicos de psoríase, e cirúrgicos de apendicectomia aos 18 anos. Como antecedentes familiares, a destacar: irmã com diabetes *mellitus* (DM) tipo 2 e filho com DM tipo 1, insulino-tratado.

Ao exame objectivo, como dados positivos, há a destacar: estabilidade hemodinâmica, polipneia em repouso, SpO<sub>2</sub> 97%, glicémia capilar: 285 mg/dL, pele e mucosas coradas e desidratadas, auscultação cardíaca: S1 + S2 rítmicos, taquicárdicos, com sopro holossistólico grau II/VI, sem irradiação, mais audível no foco aórti-

co, auscultação pulmonar com ferveores subcrepitantes na base do hemitórax esquerdo e na metade inferior do hemitórax direito.

Analicamente, salientava-se a existência de leucocitose com neutrofilia, trombocitose e elevação de PCR (Quadro I). No exame sumário de urina, foi objectivada cetonúria com glicosúria. A radiografia de tórax mostrava hipotransparência do 1/3 inferior do hemitórax direito e da base esquerda, com derrame pleural à direita (Figura 1).



FIGURA 1 - Radiografia torácica à entrada.

No ecocardiograma transtorácico, foram excluídas vegetações, sendo que as hemoculturas se vieram a revelar negativas, tais como as serologias para *Chlamydia pneumoniae* e *Mycoplasma pneumoniae*. Verificou-se, no entanto, positividade para *S. pneumoniae* na urina. Em internamento, foi instituída antibioterapia com ceftriaxone e azitromicina, com melhoria da sintomatologia respiratória.

O doente manteve-se febril, com sudorese profusa, predominantemente nocturna. Analiticamente, verificou-se manutenção da leucocitose e da neutrofilia, com PCR persistentemente elevada. Adicionalmente, o doente apresentou velocidade de sedimentação eritrocitária (VS) de 120mm/h, sendo que na electroforese das proteínas foi objectivada banda em gama com pico de 0.43g/dL (Figura 2). Por concomitante

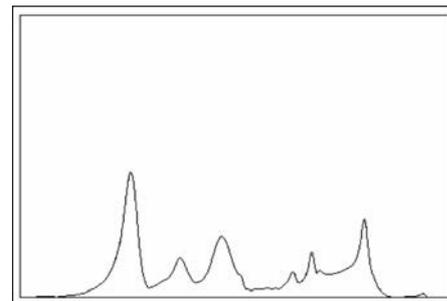


FIGURA 2 - Electroforese das proteínas.

elevação da beta-2-microglobulina, foi feita pesquisa de imunoglobulinas e imunofixação na urina, com aumento das cadeias κ e vestígios de proteinúria de Bence-Jones. Foi também feita pesquisa de imunoglobulinas no soro e imunofixação, em que se objectivou aumento das IgG (1770 mg/dL), com cadeias L aumentadas (1320 mg/dL), gamapatia monoclonal IgG (lambda) e presença de perfil oligoclonal. Foi feito mielograma, que confirmou a presença de 11% de plasmócitos e 14% linfócitos, com sinais de diseritropoiese. Por apresentar radiografia do esqueleto sem lesões líticas objectiváveis, foi pedida tomografia computadorizada toraco-abdomino-pélvica, em que se destacava a presença de um derrame cisural sequestral, sem indicação para drenagem (Figura 3).



FIGURA 3 - TC torácica, mostrando derrame pleural organizado.

Por se ter verificado melhoria clínica, com apirexia mantida e ausência de sintomatologia respiratória, o doente teve alta do internamento para o domicílio. Foi admitido o diagnóstico de mieloma múltiplo subtipo *smoldering*, pelo que o caso foi discutido com o Serviço de Hematologia do CHLN-HSM. O doente foi posteriormente referenciado a Consulta de Medicina Interna e de Hematologia, mantendo ainda seguimento nesta última.

## DISCUSSÃO

O mieloma múltiplo é parte integrante de um conjunto de doenças dos plasmócitos, que incluem a gamapatia monoclonal de significado indeterminado e o mieloma múltiplo assintomático (*smoldering*). A taxa de progressão da gamapatia monoclonal de significado indeterminado para mieloma múltiplo corresponde a cerca de 1% ao ano, aumentando em cerca de 10% nos casos de mieloma múltiplo assintomático.<sup>(1-4,10)</sup>

Neste caso clínico, foi diagnosticada uma infecção respiratória baixa com antigenúria positiva para *S. pneumoniae*. No entanto, dado que o doente apresentava um sopro cardíaco não conhecido, foi também excluído o envolvimento valvular por este microorganismo. Pela persistência do quadro de febre e dadas as alterações laboratoriais verificadas, foi equacionada a hipótese de se tratar de um quadro infeccioso associado a uma neoplasia hematológica. Conhecendo a associação já descrita entre pneumococémia e mieloma múltiplo, prosseguiu-se a marcha diagnóstica com a realização de um mielograma, que confirmou a existência de um mieloma múltiplo subjacente. Tratando-se de um quadro clínico sem os sintomas típicos de mieloma e, dada a avaliação analítica já realizada, foi assumido como diagnóstico definitivo o subtipo mieloma *smoldering*.

De acordo com os critérios do "International Myeloma Working Group",<sup>(6)</sup> para o diagnóstico

de mieloma múltiplo assintomático (*smoldering*), são necessários os seguintes:

- Proteína monoclonal no soro  $\geq 3\text{g}/100\text{mL}$  e/ou;
- Plasmócitos  $\geq 10\%$  na medula óssea ou em biópsia tecidual;
- Sem evidência de lesão de órgão alvo atribuível à proliferação clonal de plasmócitos (cálcio, hemoglobina e creatinina sérica normais; sem lesões ósseas na radiografia de esqueleto ou em outros métodos de imagem; ausência de critérios clínico-laboratoriais de amiloidose ou de doença de deposição de cadeias leves).

O risco de progressão deste tipo de mieloma para o mieloma múltiplo clinicamente sintomático é de 10% nos primeiros 5 anos após o diagnóstico. Nestes casos, actualmente, optase por uma atitude vigilante, sem instituição de terapêutica, até ao aparecimento dos primeiros sintomas. Está, contudo, descrita uma maior rapidez de progressão para mieloma sintomático em doentes com  $>60\%$  de plasmócitos na medula óssea.<sup>(4,10)</sup>

Este caso põe em evidência a necessidade de se proceder a uma investigação adicional em doentes imunocompetentes nos quais se diagnostica uma infecção inaugural por *Streptococcus pneumoniae*, pois embora não muito frequentes, estão descritas fortes associações entre infecções por este microorganismo e mieloma múltiplo. ▀

### Correspondência:

Igor Miguel Nunes  
Av. Sérgio Vieira de Mello, 19, 10ºB  
1750-246 Lisboa  
Tlm.: +351 966 747 113  
E-mail: igormiguelnunes@gmail.com

### BIBLIOGRAFIA

1. 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.* 2013; 88(4): 360-76.
2. Palumbo A, Anderson K. Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2011; 364: 1046-60.
3. Laubach J, Richardson P, Anderson K. Multiple myeloma. *Annu. Rev. Med.* 2011; 62: 249-64.
4. Bladé J, Dimopoulos M, Rosiñol L, Rajkumar SV, Kyle RA. Smoldering (Asymptomatic) Multiple Myeloma: Current Diagnostic Criteria, New Predictors of Outcome, and Follow-Up Recommendations. *J Clin Oncol.* 2010; 28(4): 690-7.
5. Sumrall A, Muzny C, Bell J, Dreiling B. Pneumococcal septic arthritis as the initial presentation of multiple myeloma. *Int J Lab Hematol.* 2008; 30(1): 82-3.
6. Palumbo A, Rajkumar SV, San Miguel JF, Larocca A, Niesvizky R, Morgan G, et al. International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation. *J Clin Oncol.* 2014; 32(6): 587-600.
7. Gregersen H, Pedersen G, Svendsen N, Thulstrup AM, Sørensen HT, Schnheyder HC. Multiple myeloma following an episode of community-acquired pneumococcal bacteraemia or meningitis. *APMIS.* 2001; 109(11): 797-800.
8. McShane CM, Murray LJ, Engels EA, Landgren O, Anderson LA. Common community-acquired infections and subsequent risk of multiple myeloma: a population-based study. *Int J Cancer* 2014; 134(7): 1734-40.
9. Cheson BD, Walker HS, Heath ME, Gobel RJ, Janatova J. Defective binding of the third component of complement (C3) to *Streptococcus pneumoniae* in multiple myeloma. *Blood.* 1984; 63(4): 949-57.
10. Rago A, Grammatico S, Za T, Levi A, Mecarocci S, Siniscalchi A, et al. Prognostic factors associated with progression of smoldering multiple myeloma to symptomatic form. Multiple Myeloma GIMEMA-Latium Region Working Group. *Cancer.* 2012; 118(22): 5544-9.