



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU  
DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO  
INTEGRADO EM MEDICINA**

**ANA RAQUEL DE FREITAS RODRIGUES PAIVA**

***QUERATOPATIA EM DOENTES COM MIELOMA***

***MÚLTIPLO***

**ARTIGO DE REVISÃO**

**ÁREA CIENTÍFICA DE OFTALMOLOGIA**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:**

**DOUTOR EDUARDO SILVA**

***MARÇO DE 2011***

## Índice

<i>Índice</i> .....	2
<i>Resumo</i> .....	3
<i>Abstract</i> .....	4
<i>Palavras Chave</i> .....	5
<i>Abreviaturas</i> .....	5
<i>Mieloma Múltiplo – Breve Revisão</i> .....	5
<i>Manifestações Oftalmológicas em Doentes com Mieloma Múltiplo</i> .....	7
<i>Etiologia da Queratopatia</i> .....	8
<i>Caracterização da Queratopatia</i> .....	9
<i>Diagnóstico Diferencial</i> .....	10
<i>Prognóstico e Abordagem Terapêutica</i> .....	11
<i>Discussão</i> .....	12
<i>Bibliografia</i> .....	14

## **Queratopatia em Doentes com Mieloma Múltiplo**

### *Artigo de Revisão*

#### **Resumo**

O Mieloma Múltiplo (MM) é uma patologia neoplásica maligna associada aos plasmócitos, na qual podem surgir manifestações oftalmológicas sob a forma de queratopatia com formação de depósitos corneanos. Esta queratopatia pode ocorrer a todos os níveis da córnea, e causar uma diminuição/alteração da acuidade visual.

Nas paraproteinémias, a etiologia precisa da deposição de imunoproteínas na córnea tem sido debatida na literatura. A microscopia confocal é uma das técnicas mais aplicadas na caracterização destes depósitos corneanos. Esta técnica permite uma avaliação *in vivo* da córnea com elevada ampliação; pode ser muito útil para identificar e localizar alterações patológicas presentes a nível das várias camadas corneanas.

Os depósitos corneanos de imunoglobulina são uma complicação rara das patologias linfoproliferativas como MGUS (Monoclonal Gamopathy of Undetermined Significance) ou MM. Podem surgir como uma manifestação inicial destas patologias malignas sistémicas, ou serem usados como marcador da actividade da doença sistémica.

Estas afirmações apoiam a necessidade de uma avaliação generalizada dos doentes, em casos de queratopatia por deposição de imunoproteínas, mesmo na ausência de sintomas sistémicos. Apesar da baixa incidência destes sinais oculares na instalação das paraproteinémias, a avaliação é igualmente importante no momento da apresentação dos sintomas e sinais oftalmológicos.

A informação presente na literatura relativa ao valor de prognóstico de doença corneana,

relacionada com os depósitos de imunoproteínas, é baseada nos escassos casos relatados, sendo pouco clara. A maioria dos casos de queratopatia associada a paraproteinémias associam-se a sintomas visuais mínimos que não requereram terapia ocular específica.

A avaliação de queratopatia em doentes com MM ou MGUS pode revelar-se uma ferramenta importante na caracterização da doença, podendo inclusive ser útil no diagnóstico, seguimento e prognóstico destas patologias.

### ***Abstract***

Multiple Myeloma (MM) is a malignant neoplastic disease associated with plasma cells that may include ophthalmic manifestations, like a keratopathy, with formation of intracorneal deposits. These deposits may occur at all levels of the cornea, leading to decrease of visual acuity.

The precise etiology of immunoprotein deposition in the cornea, in the setting of paraproteinaemia, has been discussed in the literature. Confocal microscopy is one of the techniques applied to characterize these corneal deposits. This technique allows the examination “*in vivo*” of the cornea, with high magnification, and can be very useful to identify and locate pathological structures present in this tissue, including the characterization of the cornea at the cellular level.

These corneal deposits of immunoglobulin are a rare complication of lymphoproliferative disorders such as MGUS (Monoclonal Gamopathy of Undetermined Significance) or MM. They may emerge as the initial manifestation of these systemic diseases or as a marker of disease activity.

These statements support the need for an overall patient assessment in cases of keratopathy by deposition of immunoproteins, even in the absence of systemic symptoms at presentation

of ophthalmic symptoms and signs, despite the low incidence of ocular signs in the setting of paraproteinaemias.

The information provided in the literature concerning the prognostic value of corneal disease associated with deposits of immunoproteins is based on few case reports, and therefore unclear. Most cases of keratopathy associated with paraproteinaemias were characterized by minimal visual symptoms that did not require specific therapy.

The evaluation of keratopathy in patients with MM or MGUS may prove to be an important tool in disease characterization and may be useful in diagnosis, follow-up and prognosis of these disorders.

### ***Palavras Chave***

Mieloma Múltiplo, Queratopatia, Microscopia Confocal

### ***Abreviaturas***

MM – Mieloma Múltiplo; MGUS – Monoclonal Gamopathy of Undetermined Significance

### ***Mieloma Múltiplo – Breve Revisão***

O Mieloma Múltiplo (MM) é uma patologia neoplásica maligna associada aos plasmócitos. Representa actualmente cerca de 10% das patologias hemato-oncológicas<sup>9</sup>, parecendo surgir da evolução de um estadio pré-maligno de proliferação clonal de plasmócitos, assintomática, denominada gamapatia monoclonal de significado desconhecido (MGUS – Monoclonal Gamopathy of Undetermined Significance)<sup>9</sup>.

O MM é duas vezes mais prevalente em indivíduos afro-americanos do que em caucasianos e ligeiramente mais comum em homens do que em mulheres<sup>9</sup>. Esta é uma patologia característica do idoso, com idade média de diagnóstico de 66 anos<sup>9</sup>; no entanto, é cada vez mais frequente o diagnóstico em indivíduos mais jovens. Os principais sintomas, detectados na fase pré-diagnóstico, são dor e fadiga, sendo que após a instalação do quadro sintomático surgem lesões osteolíticas com fracturas patológicas, anemia e patologia renal (rim de mieloma)<sup>9</sup>. Hiperproteinémia e hipercalcémia são detectáveis nos indivíduos com MM, sendo potenciais responsáveis pelos sintomas descritos<sup>9</sup>.

Os critérios de diagnóstico de MM requerem 10% ou mais células plasmocitárias no medulograma ou plasmocitoma confirmado por biópsia, proteína monoclonal no soro ou urina (excepto em MM não secretor) e detecção de lesão orgânica (hipercalcémia, lesão renal, anemia ou lesão óssea)<sup>9</sup>. Após suspeita clínica, a pesquisa da proteína monoclonal é concretizada por métodos electroforéticos ou de imunofixação de proteínas do soro ou urina<sup>9</sup>. A avaliação de lesões ósseas por radiografia, o estudo da medula óssea com detecção de plasmócitos e a sua caracterização fenotípica permitem realizar um diagnóstico definitivo<sup>9</sup>. A caracterização fenotípica da população patológica de plasmócitos é fundamental, sendo que os plasmócitos mielomatosos expressam pelo menos um fenótipo aberrante, sendo os marcadores CD56<sup>+++</sup>, CD117<sup>++</sup>, CD33<sup>++</sup>, CD13<sup>++</sup>, CD28<sup>++</sup> os mais frequentes<sup>8</sup>. Os antígenos CD56<sup>+++</sup> e CD28<sup>++</sup> são acompanhados de níveis aumentados de  $\beta_2$ -microglobulina, sendo estas alterações associadas a estadios mais agressivos da doença<sup>8</sup>. A ausência da molécula de adesão CD56 foi relacionada com níveis elevados de  $\beta_2$ M e de cálcio iónico, mostrando que este achado pode ter valor prognóstico<sup>8</sup>. Está demonstrado que os fenótipos aberrantes estão presentes na maioria dos casos de MM e que a imunofenotipagem por citometria de fluxo é uma boa ferramenta para distinguir células plasmáticas normais dos plasmócitos mielomatosos<sup>8</sup>.

O estadiamento pode ser feito com base no International Staging System (ISS) ou pelo Sistema Durie-Salmon. Estes sistemas permitem incluir cada doente num de 3 estadios (I, II e III). Estes sistemas permitem ainda caracterizar o estadio, prognóstico e estratificação de risco<sup>9</sup>. O ISS é baseado em variáveis de uso simples (beta-2-microglobulina sérica e albumina sérica) e recomendado para aplicação precoce e uso alargado<sup>4</sup>, sendo reconhecido como mais simples e mais preciso na obtenção de prognóstico que o Sistema Durie-Salmon, razão pela qual é o mais aplicado na prática clínica<sup>6</sup>.

O tratamento preconizado nos últimos anos baseia-se na administração de Melphalan e Prednisona; são utilizadas terapias de alta dose seguidas de transplante autólogo de medula óssea. Mais recentemente têm sido testados outros fármacos, nomeadamente a Talidomida, o Bortezomib e a Lenolidamida com alguns resultados interessantes<sup>9</sup>.

Nestes doentes é fundamental fazer tratamento sintomático e das complicações, nomeadamente hipercalcémia, lesões ósseas, insuficiência renal, anemia, infecções e síndrome de hiperviscosidade<sup>9</sup>.

### ***Manifestações Oftalmológicas em Doentes com MM***

As manifestações oftalmológicas dos doentes com MM incluem uma forma de queratopatia com formação de depósitos que podem ocorrer a todos os níveis da córnea, cursando com diminuição/alteração da acuidade visual<sup>1</sup>.

A detecção de precipitados corneanos está relatada como complicação do MM há mais de 70 anos<sup>7</sup>. Estes precipitados parecem tratar-se de acumulações de imunoglobulinas, mais frequentemente IgG's<sup>7</sup>. Robert Kleta *et al* reconhecem também o aparecimento ocasional de acumulação corneana de imunoglobulinas em doentes com MM, de que resultam irritação

ocular e fotofobia<sup>7</sup>. Houben e Foets referem a presença de depósitos corneanos em 1% dos doentes com gamapatia monoclonal, tratando-se de depósitos da paraproteína presente na doença crónica<sup>5</sup>. Klintworth *et al* confirmaram este conceito e revelaram, através do uso de técnicas de imunohistoquímica, que os depósitos corneanos são iguais aos da gamapatia monoclonal sistémica do doente<sup>3</sup>. No entanto é de notar que existem provas limitadas relativas à da origem da paraproteína dos depósitos corneanos<sup>3</sup>.

### ***Etiologia da Queratopatia***

A etiologia precisa da deposição de imunoproteínas na córnea, na instalação de paraproteinémias, tem sido debatida na literatura. Os vários mecanismos propostos para a deposição das imunoproteínas incluem transporte via filme lacrimal, difusão através do humor aquoso com origem na câmara anterior, influxo por via das arcadas vasculares paralímbicas e síntese nos queratócitos<sup>3</sup>.

Tendo em conta que a localização dos depósitos corneanos varia de caso para caso, foi proposto um modelo explicativo que sugere que um doente com depósitos primariamente anteriores teria deposição relacionada com o filme lacrimal<sup>3</sup>. Do mesmo modo nos casos de doentes com depósitos estromais posteriores estes dever-se-iam a altas concentrações de paraproteína no humor aquoso<sup>3</sup>.

Os vários aspectos da deposição corneana serão também modulados por factores específicos do doente como por exemplo, maior permeabilidade vascular na instalação de *Diabetes Mellitus*, patologia da superfície ocular ou viabilidade endotelial corneana<sup>3</sup>. Pode igualmente ser relevante o papel da temperatura, uma vez que algumas paraproteínas podem ter predisposição para cristalizar a temperaturas mais baixas<sup>3</sup>. Outras características da



paraproteína como a solubilidade, o ponto isoelétrico, a susceptibilidade à proteólise entre outras propriedades, poderão igualmente condicionar as características da queratopatia por deposição<sup>5</sup>.

As manifestações corneanas de paraproteinémias sistémicas podem progredir no tempo e portanto variar a sua apresentação de acordo com a duração da doença de base. Após revisão de vários casos de queratopatia, Sekundo *et al* concluem que o envolvimento difuso com “clearing” peri-limbíco representará uma fase precoce da doença<sup>3</sup>.

### ***Caracterização da Queratopatia***

A microscopia confocal tem sido uma das técnicas mais aplicadas na caracterização destes depósitos corneanos. Esta técnica permite a avaliação qualitativa “*in vivo*” da córnea com elevada ampliação e pode ser muito útil na identificação e localização de estruturas patológicas aí presentes<sup>5</sup>, permitindo inclusive a caracterização das camadas corneanas ao nível celular<sup>1</sup>.

Os depósitos descritos nos vários casos relatados na literatura revelam diferentes morfologias, localizações diversas e significados clínicos variados<sup>3</sup>. Recorrendo à microscopia confocal, estão descritas estruturas em bastão com extremidades arredondadas, dispostas irregularmente no estroma corneano, enquanto o exame histológico revela depósitos cristalinos rectangulares e rombóides<sup>5</sup>. Foram também descritos na literatura depósitos de morfologia trapezóide, pentagonal e/ou hexagonal<sup>5</sup>. Houben e Foets descrevem estruturas hiperreflectivas tipo agulha distribuídas aleatoriamente pelo epitélio e estroma corneano anterior<sup>5</sup>. Buerk e Elmer caracterizaram os depósitos corneanos como glóbulos discretos e pequenos, hiperreflectivos, utilizando a microscopia confocal<sup>1</sup>.

## ***Diagnóstico Diferencial***

Estes depósitos corneanos de imunoglobulinas são uma complicação rara de patologias linfoproliferativas, como MGUS ou MM. Podem no entanto surgir como uma manifestação inicial destas patologias malignas sistémicas<sup>2,3</sup>, ou ser usados como um marcador de actividade de doença sistémica concomitante<sup>3</sup>.

Estas afirmações apoiam a necessidade de uma avaliação global de cada doente, incluindo electroforese de soro e urina, em casos de queratopatia por deposição de imunoproteínas, mesmo na ausência de sintomas sistémicos no momento da identificação de sintomas e sinais oftalmológicos<sup>3,2</sup>.

Apesar da baixa incidência de sinais oculares na instalação de paraproteinémias, o oftalmologista deve incluir estas patologias sistémicas no diagnóstico diferencial da etiologia de opacificações e depósitos corneanos<sup>3</sup>. As distrofias cristalinas de gamopatias monoclonais são de diagnóstico difícil sobretudo em doentes sem antecedentes que facilitem e orientem a pesquisa<sup>2</sup>. De notar também que não é raro que estas manifestações oftalmológicas precedam sintomatologia sistémica<sup>2</sup>. Os depósitos corneanos com origem em patologia sistémica, nomeadamente MGUS ou MM, são frequentemente confundidos com distrofias cristalinas de outras origens, nomeadamente com as distrofias primárias hereditárias da córnea como as distrofias de Schnyder, de Meesmann, de Bietti, de Biber-Haab-Dimmer e ainda a distrofia “lattice”, a distrofia granular e a distrofia filiforme profunda<sup>3,2</sup>. Do mesmo modo, as formas secundárias de distrofia corneana como a cistinose, a gota e a amiloidose devem ser incluídas no grupo de potenciais diagnósticos diferenciais<sup>2</sup>.

A origem iatrogénica de depósitos corneanos está também documentada, envolvendo fármacos como a cloroquina, a clorpromazina, as fluoroquinolonas e o 5-fluoracilo<sup>2</sup>.

### ***Prognóstico e Abordagem Terapêutica***

A informação presente na literatura relativa ao valor de prognóstico de doença corneana relacionada com depósitos de imunoproteína é baseada nos escassos casos relatados, sendo pouco clara<sup>3</sup>. A maioria dos casos de queratopatia associada a paraproteinémias estão associados a sintomas visuais mínimos e não requerem terapia ocular específica<sup>3</sup>. No entanto, doentes com opacificação corneana persistente podem requerer transplante da córnea, estando descrito que a deposição de imunoproteína pode recorrer no enxerto<sup>3</sup>. Uma vez que está estabelecido que os depósitos corneanos ocorrem em doentes após queratoplastia penetrante, parece sensato deferir o transplante corneano até o controlo da doença sistémica ser conseguido<sup>1</sup>.

A resposta dos depósitos corneanos à terapêutica sistémica da patologia de base, tem-se revelado um sucesso; contudo, há relatos contraditórios de resultados insatisfatórios. Está relatado que a “clearing” corneana e a melhoria dos sintomas oculares pode espelhar a resposta serológica ao tratamento sistémico<sup>3</sup>. No entanto, Beebe *et al* revelaram que a densidade das opacidades corneanas na instalação de cristalóides tubulares pode aumentar apesar do aparente sucesso terapêutico decorrente da diminuição de imunoglobulinas específicas<sup>3</sup>. Buerk and Elmer relatam num caso que os cristais corneanos regrediram consideravelmente após instituição de quimioterapia com uma marcada melhoria da acuidade visual<sup>1</sup>, concluindo que a queratopatia cristalina em MM pode resolver com quimioterapia<sup>1</sup>. Houben e Foets documentaram também uma diminuição do número de cristais após tratamento sistémico da doença de base<sup>5</sup>.

## ***Discussão***

A avaliação de queratopatia em doentes com MM ou MGUS pode revelar-se uma ferramenta importante na caracterização da doença, podendo inclusive ser útil no diagnóstico e prognóstico destas patologias.

Tendo em conta toda a informação recolhida para realização deste artigo torna-se claro que a identificação de queratopatia em doentes com MM pode ser um sinal importante, não só no diagnóstico, mas também no seu seguimento, em virtude da melhoria da queratopatia acompanhar a melhoria do quadro clínico da doença de base.

Apesar de ser um sinal raro, é por vezes descrito como uma manifestação inicial do MM, representando uma alteração significativa associada a este quadro clínico. Torna-se por este motivo importante esclarecer a prevalência destes depósitos, assim como as suas características nos diferentes casos. Será importante estabelecer os contornos do aparecimento dos depósitos corneanos de imunoglobulinas em MM, caracterizando os quadros em que estes surgem, em que fase de progressão da doença e qual o seu significado potencial em termos de prognóstico. Também será uma mais valia definir se a resolução da queratopatia, em doentes em tratamento, representa uma fonte fiável de avaliação da resposta sistémica a esta mesma terapêutica.

A utilização da microscopia confocal, para recolha destes dados, parece ser uma excelente opção pois trata-se de um método não invasivo, exigindo apenas a disponibilidade e colaboração do doente, sem implicar risco ou desconforto acrescido, permitindo uma avaliação rigorosa e detalhada da córnea e dos depósitos presentes.

A avaliação sistemática de um grupo seleccionado de doentes com diagnóstico de MM, em diferentes fases da doença, nomeadamente pré e pós-quimioterapia ou pré e pós transplante de

medula óssea, poderá representar uma primeira abordagem estatisticamente válida deste sinal, da sua importância e prevalência nestes quadros clínicos.

A microscopia confocal pode ser um instrumento essencial na realização de futuros ensaios clínicos, pois permitirá de forma qualitativa e quantitativa verificar a eficácia de potenciais novos fármacos a ser testados no tratamento do MM.

Uma vez que diferentes padrões fenotípicos estão associados a diferentes padrões de evolução da doença, estas diferenças poderão também relacionar-se com a queratopatia presente e a sua evolução. Também relevante seria a avaliação de um grupo seleccionado de doentes com MGUS permitindo talvez a obtenção de alguns dados sugestivos do valor de prognóstico deste sinal, uma vez que este síndrome é uma fase que precede a instalação de MM.

O acompanhamento de um grupo de doentes com diagnóstico de MGUS e a avaliação seriada das córneas destes doentes recorrendo à microscopia confocal, poderá permitir a detecção precoce de queratopatia. Será importante validar se esta metodologia permitirá prever a evolução de um estado pré-neoplásico como MGUS para a patologia neoplásica instalada como o MM.

Numa outra abordagem, será igualmente interessante avaliar periodicamente doentes com MM diagnosticado e queratopatia, durante as várias fases do seu tratamento de modo a estabelecer uma análise comparativa entre a evolução da patologia de base e a doença corneana. Deste modo, poderemos perceber se a microscopia confocal na avaliação da progressão dos depósitos de imunoglobulinas num doente com MM pode ser um exame complementar alternativo no *follow-up* destes doentes, obviando a necessidade de recurso a outros exames complementares mais invasivos.

Várias questões surgem após a pesquisa da literatura actualmente disponível acerca deste

tema, no entanto é a escassez de dados e a fraca consistência na caracterização de queratopatia associada ao MM o que mais sobressai. Prevalece assim a ideia de que estudos orientados, realizados em grupos seleccionados de doentes bem caracterizados, poderão permitir perceber a relevância deste sinal nestes quadros cínicos. Definir incidência, prevalência, e evolução da queratopatia em doentes com MM pode revelar se o estudo da córnea tem potencial para fornecer informações relevantes para o diagnóstico, o prognóstico e o seguimento destes doentes.

### ***Bibliografia***

1) Buerk BM and Elmer T (2002); Confocal Microscopy in Multiple Myeloma Crystalline Keratopathy; *Cornea* 21, 6: 619-620.

2) Froussart F *et al* (2001); Keratopathie Cristalline des Gamopathies Monoclonales: à propox de deux cas. *J Fr Ophtalmol* 24, 7: 738-743.

3) Garibaldi DC *et al* (2005); Immunotactoid Keratopathy: A Clinicopathologic Case Report and a Review of Reports of Corneal Involvement in Systemic Paraproteinaemias; *Survey Ophthalmol* 50, 1: 61-80.

4) Greipp PR *et al* (2005); International Staging System for Multiple Myeloma; *J Clin Oncol* 20/23, 15: 3412-20.

5) Houben N and Foets B (2006); Confocal Microscopy in Multiple Myeloma Associated Crystalline Keratopathy: Case Report; *Bull Soc Belge Ophtalmol* 300:13-17.

6) Jed AK *et al* (2007); Multiple Myeloma: Charging Toward a Bright Future; *CA: Cancer J Clin*, 57:301-318.

7) Kleta R *et al* (2004); Keratopathy of Multiple Myeloma Masquerading as Corneal Crystals of Ocular Cystinosis: Case Report; *Mayo Clinic Proc*, 79:410-412.

8) Leite LAC *et al* (2010); Caracterização Imunofenotípica das Células Plasmáticas em Pacientes Portadores de Mieloma Múltiplo; *J Bras Patol Med Lab* 46, 4:301-307.

9) Rajkumar SV (2009); Multiple Myeloma; *Curr Probl Cancer* 33, 1:7-64.