

Atendimento odontológico em paciente portador de mieloma múltiplo: relato de caso

Dental care in patients with multiple myeloma: case report

Rafael Drummond Rodrigues¹, João Nunes Nogueira Neto²,
João Frank Carvalho Dantas de Oliveira³

¹Autor para correspondência. Faculdade de Odontologia da Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brasil. rafael_dr91@hotmail.com

²Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brasil. joaonnneto@gmail.com

³Departamento de Propedêutica e Clínica Integrada da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brasil. joaofrankdantas@yahoo.com.br

RESUMO | O mieloma múltiplo é uma neoplasia que afeta os plasmócitos presentes na medula óssea, levando à produção anormal de proteína, conhecida como proteína M ou monoclonal. Devido à rápida proliferação das células neoplásicas, poderá ocorrer o acometimento de outras áreas além dos ossos, tais como rins e sistema nervoso. A etiologia do mieloma múltiplo ainda não é completamente esclarecida. Entretanto, anormalidades genéticas e radiações ionizantes são considerados fatores de risco. Pacientes portadores de mieloma múltiplo poderão apresentar sinais como anemia, osteonecrose maxilofacial, problemas renais, infecções e sangramentos, além de complicações associadas ao tratamento. O presente trabalho tem por objetivo relatar um caso de mieloma múltiplo e apresentar os aspectos referentes ao acometimento maxilofacial e seu tratamento, bem como compreender as condutas do cirurgião dentista frente a esta neoplasia.

UNITERMOS: mieloma múltiplo, plasmócitos, osteonecrose.

ABSTRACT | Multiple myeloma is a cancer that affects plasma cells in bone marrow, leading to abnormal production of protein, which is known as M-protein or monoclonal protein. Due to the fast proliferation of those cancer cells, those may be involving other areas besides bones such as kidneys and nervous system. The etiology of multiple myeloma has not been well elucidated yet. However, genetic abnormalities and ionizing radiation are considered as risk factors. Patients with multiple myeloma might show signs such as anemia, maxillofacial osteonecrosis, kidney disturbs, infections and bleeding, beyond complications associated with the treatment. This current study aims to report a case of multiple myeloma and present aspects related to maxillofacial involvement and its treatment, as well as understand the conducts of the dentist front of this neoplasia.

UNITERMS: Multiple myeloma, Plasma cells, osteonecrosis.

Introdução

A invasão tecidual patológica, decorrente de um crescimento celular desordenado, é comumente denominada de câncer.¹ Estas células, por sua vez, tendem a espalhar-se de forma incontrolável e agressiva devido a sua grande capacidade reprodutiva desregulada.² Tendo em vista a velocidade de proliferação dessas células, seu grau de diferenciação histológico e capacidade infiltrativa passível de metástase, podemos conceituar as neoplasias em benignas ou malignas.¹

O mieloma múltiplo é um tipo de neoplasia hematológica de prevalência aproximada de 10 a 15% entre todas as neoplasias deste tipo.⁸ De acordo com autores, o mieloma múltiplo é considerado como o segundo câncer hematológico mais prevalente.⁷

Os tipos de mieloma múltiplo são classificados de acordo com o tipo de imunoglobulinas expressas em excesso pelo indivíduo.⁸ Quando produzidas em excesso no soro, cadeias leves e pesadas de imunoglobulina (kappa ou lambda) podem ser excretadas pela urina. Estas proteínas excretadas são classificadas como proteínas de “Bence Jones”, um tipo de proteína monoclonal anormal (Proteína M) que pode lesar os rins do paciente.⁹ Portanto, a dosagem dessa proteína é uma das maneiras de acompanhar a eficácia terapêutica em uso, podendo também ser utilizada como medida diagnóstica.⁷

Apesar de etiologia da doença ainda ser desconhecida, fatores extrínsecos como a exposição a radiações ionizantes e pesticidas são relatados na literatura como capazes de influenciar alterações no equilíbrio do organismo que favorecem a gênese e desenvolvimento do mieloma múltiplo.³

A multiplicação neoplásica dos plasmócitos pode levar à formação de tumores denominados de plasmocitomas, que são formações tumorais compostas por plasmócitos e pelo acúmulo anormal de proteínas monoclonais, denominada de gamopatia monoclonal.⁹ Essas lesões tendem a se localizar, principalmente, na medula óssea dos portadores de mieloma múltiplo.⁴ Os depósitos de proteínas podem ocorrer na mucosa bucal e se apresentar em forma de lesões fundamentais como nódulos, pápulas e placas.⁴ Estas manifestações podem influenciar na fonação,

deglutição e até na produção salivar do paciente.⁵ Os portadores de mieloma múltiplo podem ser submetidos a diferentes tipos de tratamentos, tais como quimioterapia, transplante de células autólogas (auto-SCT) e terapia medicamentosa com bisfosfonatos e corticosteroides. A quimioterapia é o tratamento mais comum e quando seguida do transplante de células autólogas, tem obtido bons resultados quanto ao prognóstico da doença.¹⁰

As metástases osteolíticas são caracterizadas por uma desregulação no metabolismo ósseo, no qual há uma excessiva ação dos osteoclastos. O tratamento com bifosfonatos surgiu como uma forma de amenizar o efeito da destruição óssea excessiva causada pelos osteoclastos.¹³ Apesar dos pacientes obterem resultados satisfatórios com o tratamento, o surgimento da osteonecrose após ou durante o tratamento ainda é um grande desafio.¹²

O motivo pelo qual os bifosfonatos conduzem a osteonecrose ainda é indeterminado. Publicações referem que o uso dos bifosfonatos pode levar à um efeito reverso de ativação dos osteoclastos.¹² Apesar de não ser totalmente claro, sabe-se que alguns fatores aumentam a possibilidade de desenvolver a osteonecrose mandibular, como o tempo de uso da medicação e a presença de patologias dentárias, como cistos e tumores preexistentes.¹²

O objetivo deste trabalho consiste em relatar um caso clínico de uma paciente portadora de mieloma múltiplo atendida em um ambulatório de Estomatologia, evidenciando as suas implicações clínicas e sistêmicas da sua condição neoplásica.

Relato de caso clínico

Paciente do sexo feminino, 51 anos de idade, melânomeroderma, compareceu ao ambulatório de Estomatologia da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal da Bahia - FOUFBA com queixa principal de dores esporádicas em região posterior esquerda de maxila ao ingerir água gelada. Paciente portadora de hipertensão arterial sistêmica (HAS) sob controle medicamentoso, com glaucoma em olho direito e portadora de mieloma múltiplo diagnosticado desde fevereiro de 2014. Até a pre-

sente data referia uso de uma série de medicamentos, tal como Genuxal (50mg), Talidomida (100mg), Bactrin (400x80mg), Omeprazol (20mg), Losartana (50mg), Hidroclorotiazida (28mg) e suplementação a base de cálcio.

Desde o diagnóstico de mieloma múltiplo, a paciente iniciou o tratamento hospitalar em Salvador, Bahia. Durante esse período, a mesma apresentou complicações condizentes com a sua debilidade sistêmica, tais como a presença de células plasmocitoides formando um tumor (plasmocitoma) e osteófitos marginais na articulação acrômio-clavicular e em todos os corpos vertebrais torácicos devido a uma alta atividade osteoblástica compatível com fraturas patológicas conforme relatado em laudo médico.

Os laudos dos exames de imunohistoquímica e imunoeletroforese relatavam um padrão monoclonal de IgA/LAMBDA para a patologia em questão. Com valores expressivos de imunoglobulina A (2.100mg/dL) e negatividade para a excreção de proteínas de Bence Jones em urina.

A paciente teve sua primeira dose de bifosfonato em 21 de dezembro de 2014 e desde então foi submetida ao tratamento quimioterápico com ciclofosfamida, talidomida e dexametasona.

Ao exame intra oral, notou-se maloclusão com ausências dentárias das unidades 14, 16, 36 e 46 e doença periodontal com realização de profilaxia, aplicação tópica de flúor e orientações de higiene bucal.

Ao exame de radiografia panorâmica e periapical dos dentes posteriores da maxila esquerda obtidos em abril de 2015, não foram observados sinais de alterações em estruturas ósseas e dentárias.

Discussão

O mieloma múltiplo (MM) é um tipo de neoplasia caracterizada por uma proliferação clonal de plasmócitos, levando a uma possível destruição óssea, falha renal e supressão de células do sangue.³ Assim, o diagnóstico da doença em estágios iniciais é essencial para um bom prognóstico.⁶ Durante o exa-

me clínico-anamnésico, o dentista deve estar atento à presença de lesões que possam indicar a referida patologia.³ Por exemplo, equimoses, sangramento gengival, petéquias, dor facial e parestesia são indicativos da presença de mieloma múltiplo.⁵

Pacientes portadores de mieloma múltiplo podem apresentar diversas manifestações bucais. Algumas delas são: (1) tendência ao sangramento, decorrente de trombocitopenia.⁵ Estes sangramentos podem contribuir para a formação de petéquias, equimoses e, até mesmo, hematomas na mucosa jugal; (2) aumento da chance de contrair infecções.³ Sendo imprescindível a profilaxia oral dos pacientes e sua orientação de higiene bucal e (3) aumento no risco de desenvolver osteonecrose devido a terapia medicamentosa com bifosfonatos e/ou radioterapia que podem desencadear reabsorção óssea.¹³ Vale ressaltar que em pacientes portadores de mieloma múltiplo, deve-se evitar tratamentos odontológicos mais invasivos como, por exemplo, extrações dentárias.¹²

Autores e pesquisadores ratificam a importância de um diagnóstico precoce tanto no combate ao mieloma múltiplo, quanto das complicações geradas pelo BRONJ.¹² Também, eles ressaltam que algumas características radiográficas podem ser observadas no paciente com BRONJ, tal como sequestro ósseo, áreas radiolúcidas mal delimitadas e até esclerose óssea difusa. Quanto ao histopatológico, pode-se observar o osso trabecular necrosado com região de tecido de granulação ao redor, além da presença de infecção com infiltrado inflamatório.⁶ Porém, comparando-se aos achados radiográficos da paciente em estudo, notamos que a mesma não apresentava nenhum comprometimento ósseo nos maxilares.

Em um estudo com 120 pacientes portadores de mieloma múltiplo, 23% dos pacientes apresentaram BRONJ.¹¹ Quanto aos fatores de risco, a pesquisa associou como os principais: pacientes submetidos à extração dental, canal endodôntico e implantes. Por fim, uma importante associação foi feita entre o tempo de tratamento com bifosfonatos e o aparecimento de BRONJ. Pacientes que passaram por mais de 33 meses de tratamento com bifosfonato, apresentaram desenvolvimento de BRONJ quando comparado com os demais.

De acordo com este estudo, a paciente encontra-se com baixos riscos de desenvolver BRONJ, pois a mesma tem sido tratada com bifosfonatos a poucos meses. Porém, o uso contínuo deste medicamento tende a aumentar este risco. Assim, a paciente em questão, apesar de ter pouca probabilidade de desenvolver BRONJ, não está livre desta possibilidade.

Em um outro estudo envolvendo pacientes sob terapia medicamentosa com bifosfonatos, 50 pacientes com BRONJ foram analisados.³ O objetivo do estudo foi a avaliação do uso de bifosfonatos e extração dentária como fatores de risco para o desenvolvimento de BRONJ. Conseqüentemente, foram observados o aparecimento de BRONJ em diversas regiões, principalmente na mandíbula destes pacientes através da avaliação radiográfica. Ainda, foi avaliado uma média de, aproximadamente, 26 meses para o aparecimento de BRONJ após dado o início do tratamento com bifosfonatos.

A paciente deste caso será futuramente submetida a um transplante de medula. Apesar das pesquisas mostrarem resultados satisfatórios com o transplante de medula, é comum os pacientes serem submetidos a tratamentos de manutenção, para evitar uma nova progressão da doença.¹¹ Uma das drogas utilizadas na fase de manutenção é a lenalidomida. O objetivo de um dos estudos referenciados foi avaliar a eficácia da lenalidomida no tratamento de manutenção após alta-doses de quimioterapia seguida de transplante autólogo.¹⁰ Os resultados mostraram que dos 264 pacientes que tiveram progressão da doença, 104 fizeram uso da lenalidomida e 160 estavam sob monitoramento usando placebo.

Por fim, a paciente ora relatada apresenta uma produção exagerada da imunoglobulina A (cadeia pesada) e uma certa produção de cadeia leve lambda no soro. Porém, apresenta negatividade para excreção urinária da proteína de “Bence Jones”. Pacientes portadores desta condição condizem com apenas 2% dos pacientes portadores de mieloma múltiplo.⁸ Uma pesquisa realizada por Dispenzieri¹⁴, concluiu que pacientes com taxas anormais de cadeias leves livres excretadas FLC estão relacionados com uma maior progressão da doença. Por instância, cerca de 63 dos 273 pacientes da amostra demonstraram índices normais de FLC, estiman-

do uma taxa de progressão da doença de 5% ao ano. Por outro lado, pacientes com índice anormal de FLC, demonstraram uma progressão de 8.1% da doença ao ano. Ainda assim, este mesmo pesquisador afirma que um dos principais meios de diagnóstico para doenças que envolvam células plasmáticas é a imunofixação a fim de identificar a excreção de cadeias proteicas.

Conclusão

Os bifosfonatos tem sido um dos protagonistas no que diz respeito ao tratamento de mieloma múltiplo. Porém, quando utilizado a longo prazo, estes medicamentos podem acarretar no desenvolvimento de BRONJ.

Vale ressaltar a importância do cirurgião dentista (CD) no diagnóstico de mieloma múltiplo. Mobilidade dental, hemorragia gengival e dores faciais são algumas das manifestações clínicas que podem estar relacionadas com a presença de mieloma múltiplo.

Finalmente, recomenda-se a realização de estudos adicionais voltado para o mieloma múltiplo para melhor esclarecer os devidos cuidados que o cirurgião dentista deve ter no atendimento de pacientes portadores de mieloma múltiplo em ambiente odontológico.

Conflitos de interesses

Nenhum conflito financeiro, legal ou político envolvendo terceiros (governo, empresas e fundações privadas, etc.) foi declarado para nenhum aspecto do trabalho submetido (incluindo mas não limitando-se a subvenções e financiamentos, conselho consultivo, desenho de estudo, preparação de manuscrito, análise estatística, etc).

Referências

1. Kumar S, Weaver VM. Mechanics, malignancy, and metastasis: the force journey of a tumor cell. *Cancer Metastasis Rev.* 2009;28(1):113-27. doi: [10.1007/s10555-008-9173-4](https://doi.org/10.1007/s10555-008-9173-4)

2. Silva ROP, Brandão KMA, Pinto PVM, Faria RMD, Clementino NCD, Silva CMF et al. Mieloma múltiplo: características clínicas e laboratoriais ao diagnóstico e estudo prognóstico. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2009;31(2):63-38. doi: [10.1590/S1516-84842009005000013](https://doi.org/10.1590/S1516-84842009005000013)
3. International Myeloma Foundation. Entendendo a técnica de detecção de cadeias leves livres no soro. Califórnia: International Myeloma Foundation; 2008.
4. Zhang Y, Bao L, Lu J, Liu K, Li J, Qin Y et al. The clinical value of the quantitative detection of four cancer-testis antigen genes in multiple myeloma. *Mol Cancer* 2014;13(25):1-8. doi: [10.1186/1476-4598-13-25](https://doi.org/10.1186/1476-4598-13-25)
5. Banham AH, Turley H, Pulford K, Gatter K, Mason DY. The plasma cell associated antigen detectable by antibody VS38 is the p63 rough endoplasmic reticulum protein. *J Clin Pathol.* 1997;50(6):485-489.
6. Hinchey NV, Jayaprakash V, Rossitto RA, Anders PL, Korff KC, Canallatos P et al. Osteonecrosis of the jaw – Prevention and treatment strategies for oral health professionals. *Oral Oncol.* 2013;49(9):878-886. doi: [10.1016/j.oraloncology.2013.06.008](https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2013.06.008)
7. Assael LA. Oral bisphosphonates as a cause of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: clinical findings, assessment of risks, and preventive Strategies. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67(5):35-43. doi: [10.1016/j.joms.2009.01.003](https://doi.org/10.1016/j.joms.2009.01.003)
8. Shah A, Latoo S, Ahmad I. Multiple Myeloma and Dentistry. *InTechOpen.* 2011;207-218.
9. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, Caillot D, Moreau P, Facon T et al. Lenalidomide Maintenance after Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2012;366(29):1782-91. doi: [10.1200/JCO.2017.72.6679](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.72.6679)
10. Reyes C, Hitz M, Prieto-Alhambra D, Abrahamsen B. Risks and Benefits of Bisphosphonate Therapies. *J Cell Biochem.* 2016;117(1):20-28. doi: [10.1002/jcb.25266](https://doi.org/10.1002/jcb.25266)
11. Mourão CFAB, Moura AP, Manso JEF. Tratamento da osteonecrose dos maxilares associada aos bifosfonatos: revisão da literatura. *Rev Bras Cir Cabeça Pescoço.* 2013;42(2):113-117.
12. Silva ROP, Brandão KMA, Pinto PVM, Faria RMD, Clementino NCD, Silva CMF et al. Mieloma múltiplo: características clínicas e laboratoriais ao diagnóstico e estudo prognóstico. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2009;31(2):63-38. doi: [10.1590/S1516-84842009005000013](https://doi.org/10.1590/S1516-84842009005000013)
13. Then C, Houraf N, Otto S, Pautke C, Von Tresckow E, Rohnisch T et al. Incidence and risk factors of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients having undergone autologous stem cell transplantation. *Onkologie* 2012;35(11):658-64. doi: [10.1159/000343950](https://doi.org/10.1159/000343950)
14. Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, Miguel JS, Ludwig H, Hajek R et al. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in myeloma multiple and related disorders. *Leukemia.* 2009;23(2):215-224. doi: [10.1038/leu.2008.307](https://doi.org/10.1038/leu.2008.307)