

Pleural Effusion in a Patient with Multiple Myeloma

Jean-Baptiste Oudart¹, François-Xavier Maquart^{1,2}, Oualid Semouma¹, Magali Lauer¹, Patricia Arthuis-Demoulin¹ and Laurent Ramont^{1,2,*}

Efusão Pleural numa Paciente com Mieloma Múltiplo

Jean-Baptiste Oudart¹, François-Xavier Maquart^{1,2}, Oualid Semouma¹, Magali Lauer¹, Patricia Arthuis-Demoulin¹ and Laurent Ramont^{1,2,*}

Afiliações dos Autores

¹CHU de Reims, Laboratoire Central de Biochimie, Reims, France;

²Université de Reims Champagne-Ardenne, CNRS UMR 6237, Reims, France.

* Envie correspondência para esse autor para: Laboratoire Central de Biochimie, CHU de Reims, Rue Serge Kochman, 51092 Reims Cedex, France. Fax +33-326788539; e-mail lramont@chu-reims.fr.

CASO

Uma mulher de 62 anos apresentando dispnéia de esforço foi admitida em nosso hospital. Seu histórico médico incluía diabetes do tipo 2 e mieloma múltiplo de cadeia leve κ (MM) diagnosticados 3 anos antes.

Os resultados de exames bioquímicos básicos realizados 2 semanas antes estavam normais. Eletroforese de proteína sérica revelou hipoproteinemia (65 g/L; intervalo de referência, 68–73 g/L), associada com reduzidas γ globulinas (4 g/L; intervalo de referência, 9–15 g/L) mas sem uma banda detectável de paraproteína. Um teste para cadeia livre de luz sérica mostrou reduzidas cadeias leves κ (0.5 mg/L; intervalo de referência, 3.3–19.4 mg/L) e cadeias leves λ (<0.3 mg/L; intervalo de referência, 5.7–26.3 mg/L); o coeficiente κ/λ não pôde ser precisamente determinado por causa da baixa concentração de cadeias leves λ . Um exame de um aspirado da medula óssea realizado 3 meses antes mostrou células plasmáticas distróficas sendo responsáveis por 50% das células nucleadas.

Na admissão, testes laboratoriais revelaram valores normais para hemoglobina (142 g/L; intervalo de referência, 130–180 g/L), leucócitos ($6.7 \times 10^9/L$; intervalo de referência, $4\text{--}10 \times 10^9/L$), plaquetas ($211 \times 10^9/L$; intervalo de referência, $150\text{--}400 \times 10^9/L$), e creatinina [$38 \mu\text{mol/L}$ (0.4 mg/dL); intervalo de referência, $45\text{--}90 \mu\text{mol/L}$ (0.5–1.0 mg/dL)], mas os testes também revelaram leve hipocalcemia [2.14 mmol/L (8.6 mg/dL); intervalo de referência, $2.20\text{--}2.60 \text{ mmol/L}$ (8.8–10.4 mg/dL)].

Uma radiografia do tórax e tomografia computadorizada torácica espiral mostraram uma grande efusão pleural do lado direito.

Uma amostra do fluido pleural tinha uma concentração de proteína total de 38 g/L e uma contagem de leucócitos de $20.5 \times 10^9/L$, com 100% de células linfóides. Os resultados das culturas bacterianas e micobacterianas foram negativos. Avaliações da eletroforese de proteína do soro, urina, e efusão pleural foram realizadas em nosso laboratório com o sistema de eletroforese Hydrasys® (Sebia).

QUESTÕES A SEREM CONSIDERADAS

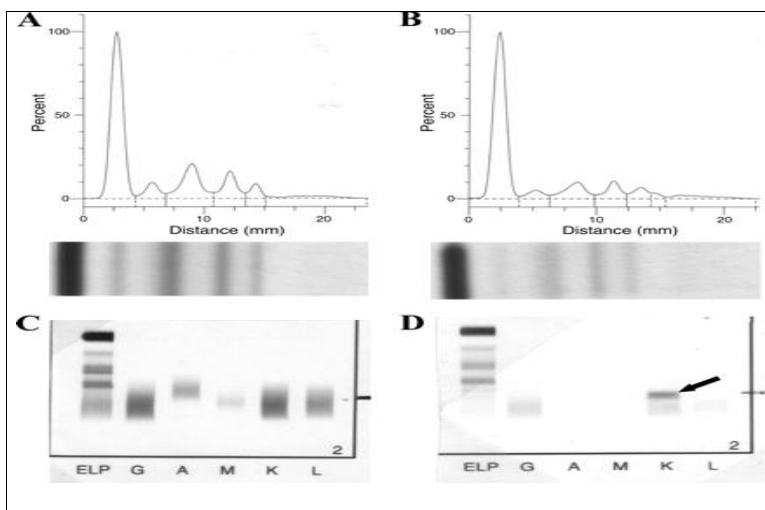
1. Qual é o diagnóstico diferencial de uma efusão pleural mielomatosa no MM?
2. Devem os testes laboratoriais do fluido pleural em pacientes com mieloma incluir eletroforese de imunofixação?
3. Deve a medição do fluido pleural para cadeias livres de luz ser considerada nessa paciente?

Os resultados da eletroforese de proteína sérica confirmaram a hipoproteïnemia (proteína sérica total, 51 g/L), que estava associada com uma concentração de γ -globulina (2 g/L) acentuadamente reduzida. Não havia banda de paraproteína detectável (Fig. 1A). Os resultados da eletroforese da urina mostraram proteinúria (713 mg/24 h; intervalo de referência, <150 mg/24 h) associada com 2 bandas que migraram no SDS-

PAGE nas posições das cadeias livres de luz (dados não mostrados). Análise de eletroforese padrão da efusão pleural não concentrada mostrou uma discreta banda migrando numa posição entre as globulinas β e γ . Essa banda correspondia à presença do fibrinogênio residual (1), porque ele desapareceu após o tratamento com reptilase (Fig. 1B).

Fig. 1. Exame bioquímico do soro e do fluido pleural.

Eletroforese de proteína do soro (A) e do fluido pleural após tratamento com reptilase (B) mostraram uma importante redução nas γ globulinas. Os resultados da eletroforese de imunofixação sérica (C) estavam normais, ao passo que eletroforese de imunofixação do fluido pleural (D) mostrou uma banda de paraproteína (seta).



Distance – distância
Percent – percentual

DISCUSSÃO

MM é uma proliferação maligna das células plasmáticas que afeta principalmente a medula óssea. Ele constitui cerca de 10% de todas as malignidades hematológicas (2). Áreas com exceção da medula óssea podem ser invadidas também, particularmente o tórax. Efusão pleural, que pode ser um marcador de envolvimento torácico, afeta cerca de 6% dos pacientes com MM (2, 3).

Uma ampla gama de fatores etiológicos pode causar efusão pleural no MM (Tabela 1) (2, 4, 7); entretanto, verdadeiras efusões pleurais

mielomatosas são muito incomuns, com menos de 100 casos tendo sido relatados no mundo todo (8, 9). As causas mais comuns da efusão pleural associadas com MM são insuficiência cardíaca, insuficiência renal, efusões relacionadas com pneumonia e amiloidose. A concentração de proteína total do fluido pleural permitiu o diagnóstico diferencial entre exsudato e transudato. Exsudato é definido por uma concentração protéica do fluido >30 g/L. Consequentemente, no presente caso, a efusão era um exsudato, desse modo excluindo insuficiência cardíaca, insuficiência renal crônica, síndrome nefrótica, e hipoalbuminemia.

Tabela 1 Etiologias da efusão pleural no mieloma múltiplo.^a

Insuficiência cardíaca congestiva secundária à amiloidose
Insuficiência renal crônica
Síndrome nefrótica secundária à infiltração tubular renal com paraproteína e desenvolvimento de dano glomerular
Infiltração direta do fluido pleural dos tecidos adjacentes
Hipoalbuminemia
Embolismo pulmonar
Neoplasma secundário
Obstrução do dreno linfático por infiltração do tumor
Infecção
Envolvimento mielomatoso pleural

- ^a Uskül et al. (2), Alexandrakis et al. (4), Neuman and Denekamp (5), Rodriguez et al. (6), Lau et al. (7).

Em 1994, três critérios diagnósticos foram definidos para confirmar uma efusão pleural mielomatosa (6): (a) demonstração de uma prote-

ína monoclonal na eletroforese do fluido pleural, (b) detecção das células plasmáticas atípicas no fluido pleural, e (c) confirmação histológica

com uma amostra da biópsia pleural ou por autópsia. A terapia para efusão pleural é dependente da doença causal (ver Tabela 1). Consequentemente, um diagnóstico preciso é essencial para escolher o tratamento a se iniciar. No caso relatado, o diagnóstico de efusão pleural mielomatosa não estava óbvio.

O resultado da eletroforese de imunofixação sérica foi negativo para bandas monoclonais (Fig. 1C). A ausência de cadeias livres de luz κ na eletroforese de imunofixação sérica nos levou a investigar a hipótese de síntese pleural de uma cadeia livre de luz κ ligada a um envolvimento mielomatoso pleural.

Eletroforese de imunofixação da efusão pleural claramente identificou uma banda larga de cadeias livres de luz κ (Fig. 1D). O teste para cadeia livre de luz sérica mostrou elevadas cadeias leves κ (300 mg/L) e reduzidas cadeias leves λ (<0.3 mg/L). O coeficiente κ/λ tinha aumentado fortemente (para >1000) desde os últimos testes realizados 2 semanas antes. No fluido pleural, cadeias livres de luz κ foram elevadas (para 1660 mg/L), ao passo que a concentração da cadeia leve λ estava <0.3 mg/L e o coeficiente κ/λ estava >5000.

O diagnóstico de efusão pleural mielomatosa foi confirmado por análise citomorfológica das células linfóides na efusão pleural, que revelou uma grande maioria de células plasmáticas distróficas positivas para IgG- κ , algumas vezes com núcleos múltiplos e excêntricos e associadas com alguns linfócitos pequenos.

Geralmente, a exploração bioquímica de uma efusão pleural associada ao MM inclui medição da proteína total no fluido pleural, eletroforese de proteína sérica, e eletroforese de proteína do fluido pleural. Nesse caso clínico, eletrofore-

se do soro e das amostras do fluido pleural não mostraram nenhuma banda anormal, apenas uma diminuição nas γ globulinas. Visto que as cadeias livres de luz podem ser indetectáveis com eletroforese padrão, nós decidimos realizar eletroforese de imunofixação do soro e do fluido pleural. Eletroforese de imunofixação das proteínas da efusão pleural permitiu a detecção de uma banda fina revelada pelo antisoro da cadeia leve κ .

Até agora, teste das cadeias livres de luz séricas em combinação com eletroforese de proteína sérica e eletroforese de imunofixação tem sido suficiente para realizar um screening de distúrbios das células plasmáticas. Medições das cadeias livres de luz também têm um importante valor prognóstico no MM (10). No atual caso, nós observamos um importante aumento nas cadeias livres de luz κ na efusão pleural (coeficiente κ/λ >5000). Esse incremento foi maior do que aquele achado no soro (coeficiente κ/λ >1000). Esse achado implicou em uma síntese local de cadeias livres de luz κ . Também pode ser uma reflexão dos diferentes mecanismos de depuração no fluido pleural e no sangue. Tais diferenças nunca foram relatadas anteriormente. Além disso, a presença na efusão pleural de um grande número de células plasmáticas distróficas torna a hipótese de síntese local mais provável. Consequentemente, medições das cadeias livres de luz é fundamental para confirmar o diagnóstico de uma efusão pleural mielomatosa.

Em tal caso difícil, eletroforese de imunofixação das proteínas da efusão pleural associada com medição das cadeias livres de luz no fluido pleural nos permitiram diagnosticar a origem mielomatosa da efusão pleural, em associação com estudo de patologia anatômica.

PONTOS PARA SEREM LEMBRADOS

- Uma efusão pleural é encontrada em cerca de 6% dos casos de MM, contudo efusão pleural mielomatosa é incomum, com <100 casos tendo sido relatados no mundo todo.
- Uma exploração bioquímica básica de uma efusão pleural associada com MM deve incluir análise eletroforética protéica do soro e do fluido pleural, combinada com um estudo da patologia anatômica.
- Uma significativa diminuição no soro ou na concentração do fluido pleural da γ globulina deve ser seguida de um teste da cadeia livre de luz.
- Eletroforese de imunofixação do fluido pleural deve ser feita sistematicamente em casos de efusão pleural associada com MM.
- Um teste das cadeias livres de luz no fluido pleural deve ser realizado para diagnosticar um envolvimento mielomatoso pleural.

Notas de Rodapé

Contribuições dos Autores: Todos os autores confirmaram que eles contribuíram para o conteúdo intelectual desse paper e satisfizeram os 3 seguintes requisitos: (a) contribuições significantes para a concepção e design, aquisição de dados, ou análise e interpretação dos dados; (b) rascunhando ou revisando o artigo para conteúdo intelectual; e (c) aprovação final do artigo publicado.

Revelações dos Autores de Potenciais Conflitos de Interesse: Nenhum autor declarou qualquer potencial conflito de interesse.

Recebido para publicação em 18 de Dezembro de 2010.

Aceito para publicação em 15 de Fevereiro de 2011.

© 2012 The American Association for Clinical Chemistry

Referências

1. Qiu LL, Levinson SS, Keeling KL, Elin RJ. Convenient and effective method for removing fibrinogen from serum specimens before protein electrophoresis. *Clin Chem* 2003;49:868–72.
2. Usköl BT, Türker H, Emre Turan F, Unal Bayraktar O, Melikoğlu A, Tahaoğlu C, Oz B. Pleural effusion as the first sign of multiple myeloma. *Tuberk Toraks* 2008;56:439–42.
3. Natori K, Izumi H, Nagase D, Fujimoto Y, Ishihara S, Kato M, et al. IgD myeloma indicated by plasma cells in the peripheral blood and massive pleural effusion. *Ann Hematol* 2008;87:587–9.
4. Alexandrakis MG, Passam FH, Kyriakou DS, Bouros D. Pleural effusions in hematologic malignancies. *Chest* 2004;125:1546–55.
5. Neuman G, Denekamp Y. Dyspnea and pleural effusion as presenting clinical manifestations of multiple myeloma. *Isr Med Assoc J* 2009;11:118–9.

6. Rodriguez JN, Pereira A, Martinez JC, Conde J, Pujol E. Pleural effusion in multiple myeloma. *Chest* 1994;105:622–4.
7. Lau LG, Chng WJ, Tan LH, Liu TC. Malignant pleural effusion in a patient with multiple myeloma. *Diagn Cytopathol* 2005;32:171–2.
8. Kamble R, Wilson CS, Fassas A, Desikan R, Siegel DS, Tricot G, et al. Malignant pleural effusion of multiple myeloma: prognostic factors and outcome. *Leuk Lymphoma* 2005;46:1137–42.
9. Chang H, Chou WC, Lee SY, Huang JY, Hung YH. Myelomatous pleural effusion in a patient with plasmablastic myeloma: a case report. *Diagn Cytopathol* 2009;37:205–7.
10. 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 multiple myeloma and related disorders. *Leukemia* 2009;23:215–24.

Comentário

Keith Stockerl-Goldstein*

Afiliações dos Autores

Division of Oncology, Washington University School of Medicine, St. Louis, MO.

* Envie correspondência para o autor para: Washington University School of Medicine, 660 S. Euclid Ave., CB 8007, St. Louis, MO 63110. Fax 314-454-7551; e-mail ksgoldstein@wustl.edu.

Esse caso descreve a utilidade de se medir cadeias livres de luz (FLCs) encontradas no fluido pleural para apoiar o diagnóstico de efusão pleural mielomatosa. Análise da FLC sérica tem se tornado uma importante ferramenta para o diagnóstico, prognóstico, e resposta à terapia para tais discrasias das células plasmáticas como mieloma múltiplo (MM) e amiloidose da cadeia leve amiloide primária. O teste da FLC difere dos métodos anteriores de detecção da cadeia leve usando anticorpos policlonais que se ligam aos epítopos “escondidos” presentes quando as cadeias leves estão ligadas à cadeia pesada da imunoglobulina. Embora existam algumas potenciais limitações do teste da FLC (1), ele tem se tornado uma importante ferramenta para o diagnóstico e tratamento dos distúrbios das células plasmáticas.

Pacientes com MM possuem uma população clonal de células plasmáticas malignas na medula óssea e frequentemente apresentam problemas com relação às lesões ósseas líticas, anemia, insuficiência renal, e hipercalcemia. Envolvimento extramedular do MM pode ocorrer em quase qualquer tipo de tecido mas é raro na época do diagnóstico. Ele é mais comum em pacientes com doença recaída ou refratária. Existem dados sugerindo que a incidência da doença extramedular tem aumentado na era dos novos agentes quimioterapêuticos sendo usados para essa doença, tais como talidomida, bortezomiba, e lenalidomida (2).

Não está afirmado se a paciente no atual caso foi previamente tratada com quimioterapia e quais agentes podem ter sido usados, mas dado o histórico clínico é provável que ela tenha sofrido recaída da doença. Diferenciar a causa das

efusões pleurais em pacientes com MM é essencial para implementar a terapia apropriada. O diagnóstico de uma efusão pleural mielomatososa pode ser difícil, especialmente em pacien-

tes com mieloma de cadeia leve. O uso do teste da FLC foi essencial para fornecer o diagnóstico nesse caso e deve ser incluído na investigação diagnóstica.

Notas de Rodapé

Contribuições dos Autores: Todos os autores confirmaram que eles contribuíram para o conteúdo intelectual desse paper e satisfizeram os 3 seguintes requisitos: (a) contribuições significantes para a concepção e design, aquisição de dados, ou análise e interpretação dos dados; (b) rascunhando ou revisando o artigo para conteúdo intelectual; e (c) aprovação final do artigo publicado.

Revelações dos Autores de Potenciais Conflitos de Interesse: Na submissão do manuscrito, todos os autores completaram o formulário de Revelações de Potenciais Conflitos de Interesse. Potenciais conflitos de interesse:

Emprego ou Liderança: Nada a declarar.

Consultor ou Papel Consultivo: Nada a declarar.

Posse dos Valores: Nada a declarar.

Honorários: K. Stockerl-Goldstein, Celgene speakers bureau and Millennium speakers bureau.

Fundo de Pesquisas: Nada a declarar.

Testemunho Hábil: Nada a declarar.

Recebido para publicação em 9 de Janeiro de 2012.

Aceito para publicação em 13 de Janeiro de 2012.

© 2012 The American Association for Clinical Chemistry

Referências

1. 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 multiple myeloma and related disorders. *Leukemia* 2009;23:215–24.
2. Short KD, Rajkumar SV, Larson D, Buadi F, Hayman S, Dispenzieri A, et al. Incidence of extramedullary disease in patients with multiple myeloma in the era of novel therapy, and the activity of pomalidomide on extramedullary myeloma. *Leukemia* 2011;25:906–8.

Comentário

Armin P. Piehler*

Afiliações dos Autores

Fürst Medical Laboratory, Oslo, Norway.

* Envie correspondência para o autor para: Fürst Medical Laboratory, Søren Bullsvei 25, Oslo 1051, Norway. Fax: +47-22909-696; e-mail armin.piehler@medisin.uio.no.

Considerando que efusões pleurais no mieloma múltiplo (MM) devido a causas benignas, incluindo insuficiência cardíaca, dano renal, e hipoalbuminemia, ocorrem em cerca de 6% de todos os pacientes, efusão pleural mielomatosa (MPE) é uma raridade. MPE indica um curso agressivo do MM, com um tempo de sobrevida médio associado de aproximadamente 4 meses. Desse modo, investigação imediata e apropriada das efusões pleurais no MM é imperativo. Além da detecção de células plasmáticas atípicas no fluido pleural e confirmação histológica da MPE, identificação de uma proteína monoclonal na efusão pleural é essencial. Eletroforese de proteína é frequentemente usada. Como no caso descrito por Oudart et al., entretanto, MM de cadeia leve pode representar um obstáculo diagnóstico, porque apenas cerca de 50% dos casos exibe uma banda monoclonal após eletroforese de proteína sérica, e até mesmo imunofixação do soro pode não demonstrar uma banda monoclonal em todos os pacientes com MM de cadeia leve. No caso relatado, análise de imunofixação e quantificação das

cadeias livres de luz na efusão pleural demonstraram a presença de cadeias livres de luz monoclonais. Quantificação das cadeias livres de luz numa efusão pleural é uma nova abordagem, e uma concentração mais alta de cadeias livres de luz na efusão pleural do que no soro indicava produção local nesse caso. Com um tempo de sobrevida médio de cerca de 4 meses nos pacientes com MPE, nem os pacientes e nem os médicos têm muito tempo para obter um diagnóstico apropriado e para começar uma terapia adequada. Em tais casos, os métodos diagnósticos mais sensíveis têm que ser usados. Hoje em dia, os testes de rotina mais sensíveis para detectar componentes monoclonais no soro são uma combinação de eletroforese de proteína, imunofixação e quantificação das cadeias livres de luz. Isso também é muito provável de ser verdadeiro para a detecção das proteínas monoclonais nas efusões pleurais, e esses métodos devem portanto também ser usados para desvendar a origem das efusões pleurais associadas com MM.

Notas de Rodapé

Contribuições dos Autores: Todos os autores confirmaram que eles contribuíram para o conteúdo intelectual desse paper e satisfizeram os 3 seguintes requisitos: (a) contribuições significantes para a concepção e design, aquisição de dados, ou análise e interpretação dos dados; (b) rascunhando ou revisando o artigo para conteúdo intelectual; e (c) aprovação final do artigo publicado.

Revelações dos Autores de Potenciais Conflitos de Interesse: Nenhum autor declarou qualquer potencial conflito de interesse.

Recebido para publicação em 15 de Abril de 2011.

Aceito para publicação em 18 de Abril de 2011.

© 2012 The American Association for Clinical Chemistry

“This article has been translated with the permission of AACC. AACC is not responsible for the accuracy of the translation. The views presented are those of the authors and not necessarily those of the AACC or the Journal. Reprinted from Clin Chem, 2012; 58: 4 672-674, by permission of AACC. Original copyright © 2011 American Association for Clinical Chemistry, Inc. When citing this article, please refer to the original English publication source in the journal, Clinical Chemistry.”

“Este artigo foi traduzido com a permissão da AACC. AACC não é responsável pela acurácia da tradução. Os pontos de vista apresentados são aqueles dos autores e não necessariamente os da AACC ou do Journal. Reimpresso da ClinChem, 2012; 58: 4 672-674, por permissão da AACC. Cópia original © 2011 American Association for Clinical Chemistry, Inc. Quando citar este artigo, por favor refira-se à fonte de publicação original em inglês na revista, Clinical Chemistry.”