



CENTRO EDUCACIONAL DE ENSINO SUPERIOR DE PATOS LTDA
CENTRO UNIVERSITÁRIO DE PATOS - UNIFIP
CURSO DE MEDICINA

METÁSTASE DE PLASMOCITOMA EM PACIENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO:
UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

MELYSSA ROCHA SILVESTRE DE OLIVEIRA

PATOS-PB
2023

MELYSSA ROCHA SILVESTRE DE OLIVEIRA

**METÁSTASE DE PLASMOCITOMA EM PACIENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO:
UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Curso de Medicina do Centro Universitário
de Patos - UNIFIP, como requisito parcial para
a obtenção do título em Médico.

Orientador: Prof. Dr. Nilson Neto de Araújo
Morais

Co-orientadora: Prof^ª Dr^a Milena Nunes
Alves de Sousa.

PATOS-PB

2023

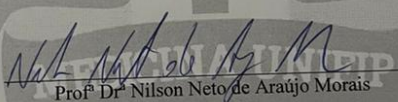
MELYSSA ROCHA SILVESTRE DE OLIVEIRA

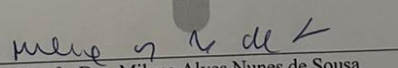
**METÁSTASE DE PLASMOCITOMA EM PACIENTES COM MIELOMA
MÚLTIPLO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA**

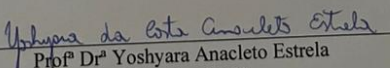
Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina do Centro Universitário de Patos (UNIFIP), como requisito parcial para a obtenção do título de médico.

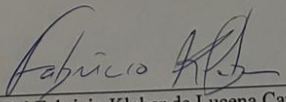
Aprovada em: 20 de novembro de 2023

COMISSÃO EXAMINADORA


Prof. Dr. Nilson Neto de Araújo Moraes
Orientador


Prof. Dra. Milena Alves Nunes de Sousa
Co-Orientadora


Prof. Dr. Yoshara Anacleto Estrela
(Examinador 1)


Prof. Dr. Fabricio Kleber de Lucena Carvalho
(Examinador 2)

RESUMO

O mieloma múltiplo é definido pela proliferação neoplásica de plasmócitos que se infiltram na medula óssea acometendo principalmente, indivíduos acima de 50 anos; como consequência, ocorre destruição óssea, insuficiência da medula óssea e produção de proteína monoclonal. Uma metástase de plasmocitoma, por sua vez, surge como uma lesão neoplásica isolada dessas células plasmáticas em diferentes graus de maturação sendo, portanto, caracterizada por uma generalização autônoma e irreversível de plasmócitos, em que há células histologicamente idênticas aos observados no mieloma múltiplo. Assim, objetivou-se analisar a frequência de pacientes com mieloma múltiplo associado a quadros de metástases de plasmocitoma. Foi realizada revisão integrativa da literatura, que contemplou trabalhos publicados de 2018 a 2023. As bases de dados utilizadas foram Biblioteca Virtual em Saúde, *Google Scholar*, *U.S. National Library of Medicine*, ScienceDirect e *Scientific Electronic Library Online*. A partir dos estudos encontrados, a frequência de plasmocitomas nesses pacientes é relativamente alta, chegando a 20% de incidência, com predomínio de plasmocitomas paresqueléticos, porém com aspectos ainda desconhecidos. Apesar disto, foi observada divergências nas taxas de plasmocitomas nos pacientes com mieloma múltiplo devido aos diferentes tipos de exames diagnósticos utilizados. Com as análises, pode-se perceber que, apesar de uma alta frequência, tem poucos estudos quanto aos aspectos epidemiológicos, de casos raros. Portanto, estimular pesquisas para conhecer mais acerca da sua prevalência e fatores de risco é necessário, bem como buscar estratégias para melhorar a qualidade de vida dos portadores dos agravos.

Palavras-Chave: Mieloma Múltiplo; metástase; plasmocitoma; plasmocitoma no mieloma múltiplo, incidência.

ABSTRACT

Multiple myeloma is defined by the neoplastic proliferation of plasma cells that infiltrate the bone marrow, mainly affecting individuals over the age of 50; as a consequence, bone destruction, bone marrow failure and monoclonal protein production occur. A plasmacytoma metastasis, in turn, appears as an isolated neoplastic lesion of these plasma cells at different degrees of maturation and is therefore characterized by an autonomous and irreversible generalization of plasma cells, in which there are cells histologically identical to those seen in multiple myeloma. The aim was therefore to analyze the frequency of patients with multiple myeloma associated with plasmacytoma metastases. An integrative literature review was carried out, including studies published between 2018 and 2023. The databases used were Virtual Health Library, Google Scholar, U.S. National Library of Medicine, ScienceDirect and Scientific Electronic Library Online. Based on the studies found, the frequency of plasmacytomas in these patients is relatively high, reaching a 20% incidence, with a predominance of parkinsonian plasmacytomas, but with aspects that are still unknown. Despite this, divergences were observed in the rates of plasmacytomas in patients with multiple myeloma due to the different types of diagnostic tests used. From the analysis, it can be seen that, despite its high frequency, there have been few studies into the epidemiological aspects of rare cases. Therefore, it is necessary to encourage research to find out more about its prevalence and risk factors, as well as seeking strategies to improve the quality of life of those suffering from the diseases.

Keywords: multiple myeloma; metastasis; plasmacytoma, plasmacytoma in multiple myeloma, incidence.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	09
2 MÉTODOS.....	11
3 RESULTADOS.	13
4 DISCUSSÃO.....	15
5 CONCLUSÃO	19
6 REFERÊNCIAS.....	20

INTRODUÇÃO

O mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia incurável e maligna das células plasmáticas ou plasmócitos, caracterizado pela proliferação monoclonal desordenada de células plasmáticas, resultando na produção elevada de imunoglobulinas monoclonais, tendo como consequência danos em órgãos-alvo (GONÇALVES *et al.*, 2023). Os plasmócitos neoplásicos habitam primariamente a medula óssea, mas também podem ser encontrados no sangue periférico e em outros sítios extramedulares (FERNANDES *et al.*, 2021).

Na maioria dos pacientes, o mieloma múltiplo é caracterizado pela secreção de uma proteína monoclonal produzida pelos plasmócitos neoplásicos. Esta proteína, juntamente às células neoplásicas e às citocinas por elas produzidas, leva às principais manifestações clínicas da doença, que incluem hipercalcemia, anemia, doença renal e lesões ósseas (FERNANDES *et al.*, 2021).

Os critérios para o diagnóstico de mieloma múltiplo consistem em biópsia de medula óssea com plasmócitos acima de 10% ou um plasmocitoma e, no mínimo, um dos seguintes achados: 1) proteína monoclonal no soro; 2) proteína monoclonal na urina; 3) lesões ósseas líticas (SOUZA *et al.*, 2004). As manifestações e complicações mais comuns do mieloma múltiplo podem englobar hipercalcemia, insuficiência renal, infecção, lesões esqueléticas e anemia. As manifestações menos recorrentes incluem tromboembolismo venoso e síndrome de hiperviscosidade (ALBAGOUSH *et al.*, 2023).

Acredita-se que o mieloma múltiplo surja de uma fase pré-maligna e assintomática do crescimento clonal de células plasmáticas, chamada gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS), definido como a detecção de imunoglobulinas monoclonais no sangue ou na urina sem evidência de danos aos órgãos-alvo (ALBAGOUSH *et al.*, 2023)

O plasmocitoma é uma discrasia rara de células plasmáticas que cresce dentro do esqueleto axial ou estruturas de tecidos moles como massas solitárias ou múltiplas, sem evidência de doença sistêmica. É uma malignidade precoce de células plasmáticas e é considerada uma fase intermediária entre a gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS) e o mieloma múltiplo (MM), tendo características histopatológicas idênticas ao mesmo.

Devido essa proliferação de células plasmáticas, foi classificado os plasmocitomas resultantes em dois tipos, de acordo com sua origem: plasmocitomas

paraesqueléticos (PES)], os quais são massas de tecidos moles que surgem a partir de lesões ósseas focais, e plasmocitomas extramedulares (PEM), cuja também são massas de tecidos moles, porém sua origem não tem contato com o osso, e sim da disseminação hematogênica. (JIMENÉZ-SEGURA *et al.*, 2022). Na fase final da doença, observa-se envolvimento extraesquelético em aproximadamente 70% dos casos estudados em autópsia. (MONTEFUSCO *et al.*, 2020)

A definição de PEM é controversa, pois alguns autores consideram manifestações de órgãos extramedulares decorrentes de disseminação hematogênica, bem como infiltração de tecidos moles originada de uma lesão óssea. A última manifestação, PEM esquelética, é comum no MM e o mecanismo mais frequente de disseminação do mieloma (BILLECKE *et al.*, 2013).

O PEM pode ser limitado ao seu local de origem, que em 80% a 90% estão localizados na região de cabeça e pescoço, mais comumente em tecido subepitelial do trato aerodigestivo superior (PINTO *et al.*, 2012). A forma PSO é a comum e em sua grande maioria pode causar paraproteïnemia. A sua disseminação geralmente ocorre para os tecidos moles e, ocasionalmente, para os ossos. O tratamento é realizado com cirurgia, radioterapia e cirurgia conforme necessário (IQBAL; MAJID, 2023).

Para os autores, o plasmocitoma solitário ósseo (um tipo de PES de quantidade única, definido PSO) acomete menos de 450 casos anualmente no mundo. A sua incidência é 40% maior do que o PEM, com o PSO compondo 2% a 5% de todas as malignidades de células plasmáticas e o PEM constituindo 4% de todas as malignidades de células plasmáticas, sendo prevalente em indivíduos mais velhos, afro-americanos e homens. Apresenta-se em pessoas de meia a terceira idade, com idade média de apresentação de 55 a 60 anos. É mais prevalente em homens do que em mulheres, com uma proporção de homens para mulheres de 2 para 1 no PSO e de 3:1 no PEM.

Um caso de metástase de plasmocitoma associado ao mieloma múltiplo é raro, e investigar a incidência desses quadros atípicos portadores desse quadro é essencial para o decorrer da doença, devido seu grande poder de se multiplicar no organismo rapidamente, levando a um estado clínico complicado, com sinais e sintomas diversos, por isso a importância de se aprofundar e conhecer mais acerca desse tema.

Sendo assim, este estudo justifica-se, pela complexidade e pouco conhecimento do quadro clínico de pacientes portadores de mieloma múltiplo associado aos diferentes tipos de metástase de plasmocitoma, uma patologia de origem desconhecida nos dias de

Comentado [MS1]: O que está na introdução tem outra nomenclatura - reveja e leve para a introdução - esse parágrafo não deve estar aqui na discussão

hoje e de caráter incurável, sendo o diagnóstico precoce de extrema importância no tratamento e sobrevida com qualidade dos pacientes. Um maior conhecimento acerca do prognóstico da doença por parte dos profissionais de saúde ajuda no diagnóstico, além de um melhor esclarecimento aos familiares e ao paciente do que se trata a doença e como lidar da melhor forma com sintomas, tratamento e dúvidas no seu dia a dia.

Nesta perspectiva, este estudo objetivou analisar a frequência de quadros de metástase de plasmocitoma em pacientes com mieloma múltiplo, de quadro atípico, subdiagnosticada na prática médica.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa, também chamada por revisão sistemática qualitativa ou síntese de evidência qualitativa, que pode ser definido como um método que sintetiza a literatura prévia a fim de proporcionar uma compreensão mais abrangente de um fenômeno em particular ou problema de saúde (HERMONT *et al.*, 2021), para tanto, utiliza estudos mistos, quer sejam experimentais, não experimentais, empíricos, não empíricos (SOUSA; BEZERRA; EGYPTO, 2023).

Conforme os autores, para desenvolvimento do método, é necessário trilhar os seguintes passos: escolha da pergunta, determinação das ferramentas para a coleta de dados, busca e seleção dos estudos, organização e categorização dos dados, análise, discussão e apresentação da síntese da revisão.

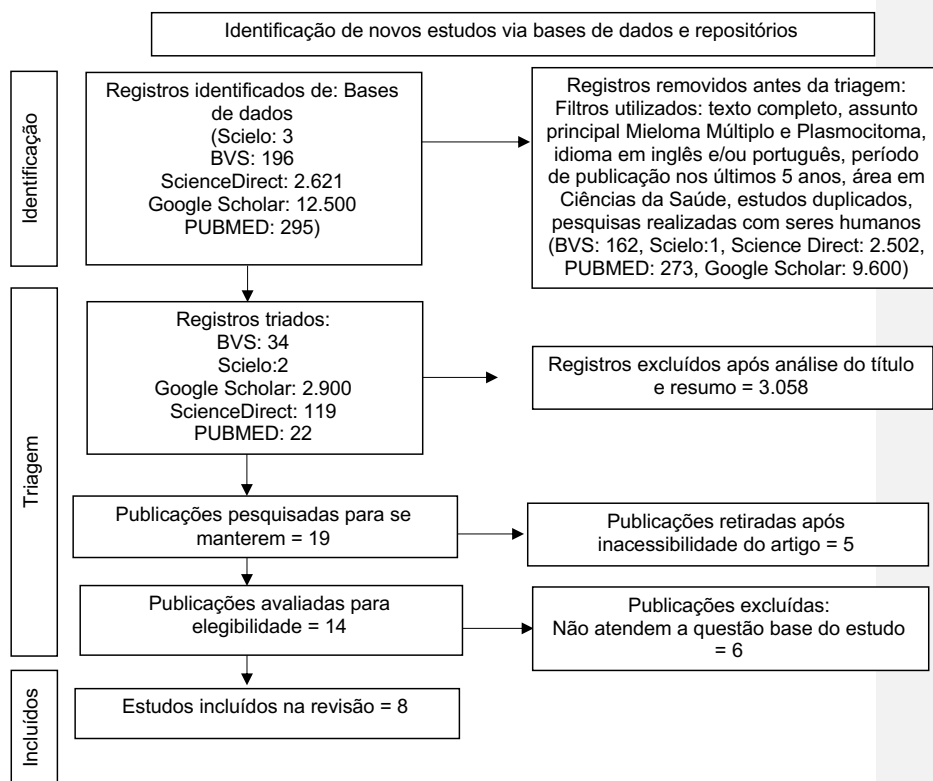
Uma boa pergunta de pesquisa analítica, a que investiga a relação entre dois eventos, é formada por diversos componentes. Quatro deles estão relacionados no anagrama PICO: população; intervenção (ou exposição); comparação; e desfecho (O, *outcome*, do inglês) (GALVÃO *et al.*, 2014). Dessa maneira, formulou-se da seguinte forma: P – pacientes com mieloma múltiplo, I – associado a quadros de plasmocitoma, C – não associação com quadros de plasmocitoma e O – frequência: Em pacientes com mieloma múltiplo, qual a frequência de plasmocitoma?

As base de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *Google Scholar*, *U.S. National Library of Medicine* (NLM/PubMed), *Science Direct* e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) serviram como instrumento para coleta de dados através de buscas eletrônicas, utilizando as terminologias cadastradas nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) criados pela Biblioteca Virtual em Saúde, desenvolvido a partir do

Medical Subject Headings (MESH) do PUBMED e combinados a partir do operador booleano AND: “*plasmacytoma*” and “*multiple myeloma*” and “*frequency*”.

Em um primeiro momento da pesquisa, foram encontrados 3 artigos na SciELO, 196 na BVS, 933 na *Science Direct*, 295 no PUBMED e 12.500 no Google Scholar, sem a utilização de filtros. São considerados elegíveis os estudos publicados no período de 2018 a 2023. Como critérios de inclusão, limitou-se a artigos que abordassem o tema pesquisado e que estivessem disponíveis eletronicamente em seu formato integral, além de que, a busca foi restrita pelos filtros “últimos 5 anos”, “texto completo disponível”, “inglês” e/ou “português”. Por outro lado, excluíram-se monografias, dissertações e teses, estudos duplicados, estudos sem determinação de metodologia clara, estudos sem acesso livre e gratuito, artigos direcionados para outros tipos de neoplasias ou para outros temas e que não respondiam ao problema da pesquisa, totalizando 8 estudos na amostra.

Figura 1: Fluxograma das etapas seguidas para seleção dos artigos que compõem a RIL conforme recomendação PRISMA.



Fonte: Pesquisa em base de dados (2023).

Para um melhor entendimento dos estudos escolhidos, foi desenvolvido um instrumento com as variáveis a seguir: ano da publicação, autor, título, idioma e o tipo de estudo, categorização dos estudos de acordo com critérios semelhantes, incluindo o tipo de plasmocitoma, sua localização, métodos de diagnóstico, autores e frequência. Ao fim, foi realizada avaliação dos estudos, interpretação dos resultados e síntese das pesquisas realizadas.

RESULTADOS

Constatou-se que 100% (n=8) dos artigos foram redigidos em inglês. No Quadro 1, no que se refere às tipologias dos estudos, prevaleceram igualmente aqueles do gênero artigos de revisão e estudos retrospectivos, que totalizaram a maioria com 75%, 37,5% cada um (n=6). Entre os estudos analisados, o maior número de publicações ocorreu no ano de 2022, com 62,5% dos estudos (n=5) seguido dos anos 2021 (12,5%), 2020 (12,5%) e 2019 (12,5%) (cada um abrangeu 1 estudo).

Quadro 1: Caracterização geral dos artigos selecionados na pesquisa para compor a RIL.

Autores e ano	Título	Tipo de estudo
Bladé <i>et al.</i> (2022)	Extramedullary disease in multiple myeloma: a systematic literature review	Artigo de revisão da literatura
Çiftçiler <i>et al.</i> (2020)	Evaluation of the Survival Outcomes of Multiple Myeloma Patients According to Their Plasmacytoma Presentation at Diagnosis	Estudo retrospectivo
Jiménez-Segura <i>et al.</i> (2022)	Paraskeletal and extramedullary plasmacytomas in multiple myeloma at diagnosis and at first relapse: 50-years of experience from an academic institution	Estudo transversal
Rosiñol <i>et al.</i> (2021)	Expert review on soft-tissue plasmacytomas in multiple myeloma: definition, disease assessment and treatment considerations	Artigo de revisão de literatura
Sevcikova <i>et al.</i> (2019)	Extramedullary disease in multiple myeloma – controversies and future directions	Revisão sistemática da literatura
Stork <i>et al.</i> (2022)	Unexpected Heterogeneity of Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients with Plasmacytomas	Estudo retrospectivo
Tawel <i>et al.</i> (2022)	Breast Plasmacytoma as Extra-Medullary Lesion of Multiple Myeloma: A Case Report.	Relato de caso
Zhang <i>et al.</i> (2022)	A prognostic model for patients with primary extramedullary multiple myeloma	Estudo retrospectivo

Fonte: Pesquisa em base de dados (2023).

O quadro 2 apresenta a categorização dos estudos quanto a incidência de pacientes com mieloma múltiplo com quadro de plasmocitoma e o método de diagnóstico utilizado, enquanto o quadro 3 se refere à localização e o tipo de plasmocitoma. Constatou-se que em 25% dos estudos (n=2), o PES é mais frequente do que o PEM em pacientes com MM. Ademais, em 25% dos estudos (n=2) foi relatado que é mais comum o surgimento de plasmocitomas na recidiva/refratariedade do quadro de MM. Em 12,5% dos estudos (n=1) foi descrito a maior recorrência de PEM no momento do diagnóstico de MM. Em 12,5% das pesquisas (n=1), cerca de 20% de uma amostra de pacientes com MM obteve plasmocitomas no momento do diagnóstico.

Em 25% dos estudos (n=2), é relatado uma frequência incomum nos casos dessas metástases. Foram utilizados os seguintes métodos para avaliação: Tomografia Computadorizada (TC), Ressonância magnética (RNM), Ultrassonografia (USG), tomografia por emissão de prótons, além de exame físico, biópsia por agulha grossa e histológico. O TC foi utilizado em 100% (n=8) das amostras, enquanto a RNM em 50% (n=4), seguido da USG que abrangeu 37,5% (n=3). A TC por emissão de prótons abrangeu 25% dos estudos (n=2) e o exame físico, a biópsia e o histológico foi utilizado em 12,5% (n=1).

Quadro 2: Frequência de plasmocitomas e métodos de diagnóstico utilizados dos artigos selecionados na pesquisa.

Categorias	Frequência de plasmocitomas	Métodos de diagnóstico utilizados	Autores (ano)
Incidência de pacientes com mieloma múltiplo associado a quadros de metástase de	Em 226 pacientes com MM, 53% obtiveram PEM no momento do diagnóstico e 24% no MM recidivante.	USG, TC (tomografia computadorizada) ou RNM (ressonância magnética)	Sevcikova <i>et al.</i> (2019)
	No momento do diagnóstico os PEM variam de 1,7 a 4,5%, já os PES variam de 7% a 34,4%	Tomografia por emissão de prótons/TC (PET)	Rosiñol <i>et al.</i> (2021)
	Um total de 1.304 pacientes foram incluídos na análise e 256 deles (19,6%) apresentavam plasmocitomas no momento do diagnóstico.	Exames de imagem, exame físico e histológico	Jiménez-Segura <i>et al.</i> (2022)
	Podem ser encontrados no MM recém diagnosticado (2,4 – 11,5%) e com MM refratário/recidivante (3,4 – 27,4%)	TC, RNM focalizada/de corpo inteiro (MRI/WB-MRI) ou tomografia por emissão de pósitrons	Stork <i>et al.</i> (2022)
	A doença extramedular primária possui uma baixa	N/DA	Zhang <i>et al.</i> (2022)

Comentado [MS2]: Esse quadro precisa ajustar as colunas, as palavras estão cortadas - tentei fazer, mas tá travado, refaça

plasmocitoma	prevalência nos casos de MM.		
	O plasmocitoma mamário extramedular é uma apresentação rara do MM.	Avaliação mamográfica das mamas e axilas, USG e biópsia com agulha grossa, investigação histopatológica.	Tawel <i>et al.</i> (2022)
	No MM recém-diagnosticado, a incidência relatada varia de 0,5% a 4,8%, enquanto no MM recidivante/refratário a incidência relatada é de 3,4 a 14%.	Principalmente USG, TC ou RNM (14%) e evidência patológica ou radiológica a qualquer momento após o diagnóstico inicial de MM.	Bladé <i>et al.</i> (2022)

Fonte: Pesquisa em base de dados (2023).

Quadro 3: Localização e tipo dos plasmocitomas dos artigos selecionados na pesquisa.

Localização	Tipo de plasmocitoma	Autores (ano)
N / D	Plasmocitoma extra medular	Sevcikova <i>et al.</i> (2019)
Locais mais comuns: vértebras, costelas, esterno, crânio e pelve.	Plasmocitoma extramedular e paraesquelético	Rosiñol <i>et al.</i> (2021)
PEM: pleura (23%), pele (19,2%) e fígado (15,3%) PES: tórax (40%), paravertebral (39,1%), crânio (13%) e pelve (11,3%).	Plasmocitomas em geral	Jiménez-Segura <i>et al.</i> (2022)
N/DA	Plasmocitomas em geral	Stork <i>et al.</i> (2022)
Tecidos moles (pele/músculo), rim e linfonodos.	Plasmocitoma extramedular	Zhang <i>et al.</i> (2022)
Mamas.	Plasmocitoma extramedular mamário	Tawel <i>et al.</i> (2022)
No momento do diagnóstico, pele e tecidos moles, na recidiva em fígado, rins, linfonodos, SNC, mama, pleura e pericárdio.	Plasmocitoma extramedular	Bladé <i>et al.</i> (2022)
Vértebras, costelas, esterno, clavícula, pelve, mama, baço, cavidade oral e pelve	Plasmocitomas extramedulares e paraesqueléticos	Çiftçiler <i>et al.</i> (2020)

Fonte: Pesquisa em base de dados (2023).

Comentado [MS3]: Esse quadro precisa ajustar as colunas, as palavras estão cortadas - tentei fazer, mas tá travado, refaça

DISCUSSÃO

Foi realizada pesquisa em artigos sobre pacientes com Mieloma Múltiplo (MM) associado a quadros de plasmocitoma e sua incidência. O MM se caracteriza por uma

proliferação de células plasmáticas que tem grande dependência do microambiente da medula óssea, e representa cerca de 1% de todos os cânceres e 15% das malignidades hematológicas atualmente (ROSÑOL *et al.*, 2021). As células plasmáticas monoclonais, que dão origem ao fenótipo clínico do MM, permanecem mais frequentemente localizadas no ambiente da medula óssea. Porém, existe um subconjunto de pacientes com mieloma nos quais as células plasmáticas patogênicas podem ser encontradas em locais anatómicos distantes, como fígado, rim, pleura, mama, testículos, pele e meninges, entre outros tecidos (WEINSTOCK *et al.*, 2015)

No Mieloma Múltiplo, ocorre o aparecimento de lesões osteolíticas com infiltração na medula óssea, produção anormal de proteínas e um quadro de imunossupressão. Dessa forma, esse processo patológico pode causar uma série de disfunções e sintomas sistêmicos, incluindo dor ou fratura óssea, insuficiência renal, suscetibilidade a infecções, anemia, hipercalcemia e, ocasionalmente, anormalidades de coagulação e sintomas neurológicos (SAIDI *et al.*, 2022). Os aspectos mais observados em pacientes com MM, são a dores e lesões ósseas, as manifestações maxilofaciais são importantes para a detecção precoce da doença. Porém, os sintomas não são específicos, por isso para um diagnóstico tem a necessidade de conhecimentos multiprofissionais (RAUBER *et al.*, 2023).

No estudo guiado por Çiftçiler *et al.* (2020), foram realizadas análises estatísticas com um total de 180 pacientes com MM submetidos à transplante autólogo de células-tronco entre janeiro de 2003 e janeiro de 2017. Dentre eles, 141 (78,3%) pacientes que não apresentavam plasmocitoma, 22 (12,2%) que apresentavam, porém com envolvimento ósseo (denominado EM-B) e 17 (9,4%) que apresentavam, porém com envolvimento de tecidos moles no momento do diagnóstico. Havia 113 (62,8%) pacientes do sexo masculino e 67 (37,2%) do sexo feminino, com idade mediana de 57 (variação: 35-72) anos no momento do diagnóstico. Todas as análises foram incluídas após avaliação no momento do diagnóstico, e não na recidiva.

Poucos estudos avaliaram sistematicamente a incidência, as características de apresentação e o prognóstico do PEM em MM. Foram analisados 1.003 pacientes com MM diagnosticados na instituição dos Anais de Oncologia de janeiro de 1971 a dezembro de 2007, diagnosticada na maioria dos casos por ressonância magnética (RM) ou tomografia computadorizada (TC), que foram realizadas sempre que havia suspeita de disseminação da doença por EM com base em achados clínicos ou radiográficos. No

geral, 132 de 1.003 pacientes (13%) apresentavam doença EM no momento do diagnóstico ou durante o acompanhamento, no qual 76 pacientes (7%) foram no momento do diagnóstico e 56 (6%) durante o acompanhamento, um tempo médio de 19 meses após o diagnóstico (VARETTONI *et al.*, 2010).

Para Sevcikova *et al.* (2019), em que 226 pacientes com MM foram analisados quanto à presença de PEM, foram relatadas evidências desses em 24% dos pacientes com MM recidivante, encontradas no início da doença. Os PEM ocorreram 53% na primeira recaída, 33% na segunda recaída, 14% na terceira e na recaída superior. Além disso, nesses estudos a presença de lesões ósseas nas metástases foi documentado em 10% dos casos e relacionado com tecidos moles em 14% desses pacientes.

Os plasmocitomas com envolvimento ósseo e os extramedulares podem ser encontrados no momento do diagnóstico de MM (às vezes chamado de primário) ou na recidiva (secundária), e essa incidência ocasionalmente sofre variações entre as pesquisas, principalmente devido a diferença dos métodos de avaliação e das definições (BLADÉ *et al.*, 2022).

Para Rosiñol *et al.* (2021), a incidência relatada de envolvimento de PEM no momento do diagnóstico variou de 1,7% a 4,5%, enquanto a taxa de PES variou de 7% a 34,4%. Já na recaída, a incidência da doença PEM aumentou de 3,4% para 10%, enquanto a frequência do envolvimento da PES figurou entre 6% e 34,2%. Visto os valores citados, existe uma chance relativamente alta de haver um envolvimento de PES no diagnóstico da doença, porém essa probabilidade torna-se mais reduzida levando em consideração os PEM. Em relação ao surgimento do plasmocitoma em episódios de recidiva da doença do MM, na PEM observa-se um aumento dessa incidência e no PES os valores permanecem semelhante aos observados no momento do diagnóstico. Também foi visto que os índices de surgimento deles na recidiva do MM é maior do que no momento do diagnóstico.

A incidência geral de PEM é de 13%: 7% no diagnóstico e 6% na recidiva. Além disso, também foi observado um aumento geral na incidência de EMM de 6,5% em 2005 para 23,7% em 2014 (BANSAL *et al.*, 2021).

De acordo com Pour *et al.* (2020), existem muito poucos estudos grandes com foco na incidência de PEM. O PEM primário é encontrado em aproximadamente 4–16% dos pacientes com MM no momento do diagnóstico. O PEM secundário é encontrado em 6–20% durante o curso da doença do MM, com o prognóstico geralmente ruim.

Segundo HE *et al.* (2021), a incidência do mieloma múltiplo extramedular no

Comentado [MS4]: Vc precisa rever essas siglas

momento do diagnóstico variou de 3% a 30%, enquanto aumenta para 6 a 40% na recorrência refratária da doença. Essas lesões extramedulares são comuns no MM, porém o conhecimento desses fenômenos ainda é limitado.

Em um estudo com 180 pacientes com MM, os locais envolvidos foram tecidos moles ao redor do esqueleto axial em 76,4% (n=13 pacientes) dos casos. Plasmocitomas de mama (n=1, 5,9%), baço (n=1, 5,9%), cavidade oral (n=1, 5,9%) e pele (n=1, 5,9%) representaram 23,5% dos casos. Os plasmocitomas com relação óssea estavam localizados nas vértebras (n=14, 63,6%), costelas (n=1, 4,5%), esterno (n=2, 11,7%), clavícula (n=2, 11,7%) e pelve (n=3, 13,6%). A presença da doença foi diagnosticada na maioria dos casos por tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RNM) e tomografia por emissão de prótons (PET) (ÇİFTÇİLER *et al.*, 2020). No que diz respeito às pesquisas de JIMENÉZ-SEGURA *et al.* (2022) Dentro dos PES, os locais mais comumente envolvidos foram tórax (40%), paravertebral (39,1%), crânio (13%) e pelve (11,3%). No grupo dos PEM os locais mais comumente envolvidos foram pleura (23%), pele (19,2%) e fígado (15,3%). O total de pacientes que foram estudados nessa pesquisa foi de 256, porém não foi muito bem explicado o método para diagnóstico, o qual foi citado exame físico, exames de imagem e confirmados histologicamente se necessário.

Para BLADÉ *et al.* (2022), os locais mais comuns de ocorrência de PEM foram pele/músculo (24%), pleura (12%), gânglios linfáticos (10%), fígado (9%) e SNC (6%). Foram utilizados TC, RNM, PET, biópsia das lesões clínicas/radiológicas, Raio X, Citologia e exame físico para diagnóstico das doenças. Já nos estudos de Rosiñol *et al.* (2021), foi utilizado TC e PET para diagnosticar as metástases. Os locais de maior prevalência de PES foram vértebras, costelas, esterno, crânio e pelve. No que se refere aos PEM, foram relatados principalmente em pele, fígado, mama, rim, pleura, linfonodos e sistema nervoso central (SNC).

Os tecidos moles (músculo/pele) (23, 27,1%), rim (16, 18,8%) e linfonodos (12, 14,1%) foram os três principais locais extramedulares em pacientes com PEM, em um estudo que envolveu 217 pacientes com MM que desenvolveram metástase. Não foi informado quanto ao método de diagnóstico. (ZHANG *et al.*, 2020)

Em TAWEL *et al.* (2022), foi descrito um relato de caso envolvendo um plasmocitoma extramedular mamário. A avaliação foi realizada inicialmente com exame físico das mamas e mamografia. Após isso, foi solicitado USG e biópsia com agulha grossa para melhor entendimento histopatológico.

A presença dos PEM representou uma forma agressiva do MM, a qual está ligada a características genéticas de alto risco, aumento da proliferação, evasão de apoptose e resistência a terapias. Existem três maneiras principais pelas quais os PEM podem se desenvolver em pacientes com MM: (1) crescimento direto de tumores esqueléticos após ruptura do osso cortical; (2) crescimento em órgãos ou tecidos moles após disseminação hematogênica sem contato com estruturas ósseas; e (3) de maneira mais rara, pode ser desencadeado também por procedimentos invasivos (BLADÉ *et al.*, 2022). Porém, apesar de sua alta incidência dentro dos quadros de MM, muitos aspectos da PEM permanecem desconhecidos, em razão da falta de definição uniforme do conteúdo na literatura. Além disso, a presença de plasmocitomas foi considerada um fator prognóstico adverso, sendo pior para PEM em comparação com PES. (JIMENÉZ-SEGURA *et al.*, 2022).

Na presente revisão integrativa, observou-se a escassez de pesquisas no que se refere ao tema explorado, com poucos casos relatados na literatura. Frente ao número reduzido de pesquisas no que tange aos aspectos epidemiológicos sobre quadros de metástase de plasmocitoma em pacientes com MM, há necessidade de mais estudos sobre a problemática.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante dos estudos analisados, casos de plasmocitoma associado a MM são raro e incuráveis, porém tratáveis, principalmente para melhorar as condições de vida do paciente. As análises obtidas demonstram a escassez de pesquisas abordando o tema, porém deixa claro a relevância desses estudos para melhor investigação do assunto.

Este estudo atingiu seu objetivo ao ser capaz de analisar a frequência desse tipo de metástase em pacientes com MM, o qual não se mostrou incomum e com diferentes tipos de metástases de plasmocitomas nesses pacientes, no qual os PES evidenciaram uma taxa maior de ocorrência, principalmente em vértebras, costelas, pelve e crânio, destacando-se como método de avaliação exames de imagem (tomografia computadorizada). Apesar de ser um quadro subdiagnosticado, a importância de ser mais abordado e estudado é evidente, visto o intuito de melhorar o prognóstico e a qualidade de vida de indivíduos portadores dessas pragmáticas doenças.

REFERÊNCIAS

ALBAGOUSH Sara A., *et al.* Multiple Myeloma. **StatPearls**, StatPearls Publishing, 2023.

BANSAL, Radhika *et al.* Extramedullary disease in multiple myeloma. **Blood cancer journal**, vol. 11, p. 9-161, 2021.

BILLECKE, Lisa *et al.* "Cytogenetics of extramedullary manifestations in multiple myeloma." **British journal of haematology**, vol. 161,1 p. 87-94, 2013.

BLADÉ, Joan *et al.* Extramedullary disease in multiple myeloma: a systematic literature review. **Blood cancer journal**, vol. 12, p. 3-45, 2022.

FERNANDES S. S. *et al.* Recaída de Mieloma Múltiplo com plasmocitoma nodal. **Hematology, transfusion and cell therapy**, v. 43, p. 1-546, 2021.

GALVAO, Taís Freire *et al.* Revisões sistemáticas da literatura: passos para sua elaboração. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, v. 23, p. 183-184, 2014.

HE, JingSong *et al.* Multiple Extramedullary-bone related and/or extramedullary extraosseous are independent poor prognostic factors in patients with newly diagnosed multiple myeloma. **Frontiers in oncology**, vol. 11, 2021.

HERMONT, A. P. *et al.* Revisões integrativas: conceitos, planejamento e execução. **Arq. odontol**, p. 3 - 7, 2021.

QUA, Iqbal *et al.* Plasmocitoma. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK573076/>. Acesso em: 3 nov. 2023.

JIMÉNEZ-SEGURA, Raquel *et al.* Parasketal and extramedullary plasmacytomas in multiple myeloma at diagnosis and at first relapse: 50-years of experience from an academic institution. **Blood cancer journal** v. 12,9 p.135, 2022.

MONTEFUSCO, Vittorio *et al.* Outcome of paraosseous extra-medullary disease in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with new drugs. **Haematologica** v. 105, p. 193-200, 2020.

PESSANHA GONÇALVES, M. J. et al. Conhecendo o Mieloma Múltiplo: uma revisão de literatura. **Revista Científica Da Faculdade De Medicina De Campos**, v. 18, p. 38–43, 2023.

PINTO J. A. *et al.* Extramedullary plasmacytoma of the larynx. **Int. Arch. Otorhinolaryngol.** v. 16, p. 410-413, 2012.

POUR, Ludek *et al.* Soft-tissue extramedullary multiple myeloma prognosis is significantly worse in comparison to bone-related extramedullary relapse. **Haematologica**, v. 99, p. 360-364, 2014.

RAUBER, S. G. *et al.* Mieloma múltiplo: indivíduos mais acometidos, seus sintomas, diagnóstico e tratamento: uma análise literária. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 6, p. 1307–1317, 2023.

ROSINOL, Laura *et al.* Expert review on soft-tissue plasmacytomas in multiple myeloma: definition, disease assessment and treatment considerations. **British journal of haematology**, vol. 194,3, p. 496-507, 2021.

SAIDI, Imane *et al.* A case of Multiple Myeloma with lung plasmacytoma, **Respiratory Medicine Case Reports**, v. 39, 2022.

SEVCIKOVA, Sabina *et al.* Extramedullary disease in multiple myeloma – controversies and future directions, **Blood Reviews**, v. 36, p. 32-39, 2019.

SOUSA, M. N. A *et al.* o caminho do conhecimento: o método de revisão integrativa para análise e síntese da literatura científica. **Revista Observatorio de La Economia Latinoamericana**, v.21, p. 18448-18483, 2023.

SOUZA, D. A. F. de ., Freitas *et al.* Mieloma múltiplo com plasmocitomas cutâneos. **Anais Brasileiros De Dermatologia**, v. 79, p. 581–585, 2004.

VARETTONI, M *et al.* Incidence, presenting features and outcome of extramedullary disease in multiple myeloma: a longitudinal study on 1003 consecutive patients. **Annals of Oncology**, v. 21, 2010.

WEINSTOCK, M *et al.* Incidência e características clínicas do mieloma múltiplo extramedular em pacientes submetidos a transplante de células-tronco. **Ir J Haematol**, v. 169, p. 851-858, 2015.

