

MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTRÖM

TESTES MÉDICOS



SUPPORT • EDUCATION • RESEARCH

IWMMF

International Waldenstrom's
Macroglobulinemia Foundation



MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTRÖM

TESTES MÉDICOS

Declaração de visão da IWMF

Um mundo sem MW (Macroglobulinemia de Waldenström).

Declaração de missão da IWMF

Apoiar e educar todas as pessoas afetadas pela macroglobulinemia de Waldenström (MW), enquanto se avança com a descoberta de uma cura.

Para concretizar esta visão, a IWMF oferece aos doentes com MW e aos seus prestadores de cuidados, familiares e amigos seis serviços valiosos:

- **Informação** a partir do nosso site e das nossas **publicações**, escritas de uma forma fácil de entender para os doentes, de modo a promover a compreensão da nossa doença rara
- **Educação** no nosso Fórum Pedagógico anual, para ajudar os doentes e os prestadores de cuidados a aprender sobre a nossa doença com investigadores e médicos de MW
- Envio de **atualizações contínuas** sobre a MW e a IWMF por meio da nossa revista trimestral **IWMF Torch** e os nossos **boletins informativos**
- **Apoio** interpares de outras pessoas que já estiveram na sua situação
- **Informação** para profissionais de saúde cuja experiência na nossa doença rara possa ser limitada
- **Investigação** orientada para a melhoria dos tratamentos enquanto tentamos descobrir uma cura
Uma vez que a MW é uma doença rara, a IWMF depende do apoio financeiro de particulares e do trabalho realizado por voluntários.

Publicado pela International Waldenström's Macroglobulinemia Foundation (IWMF)

Estas informações foram facultadas pela IWMF sem qualquer custo adicional. Considere aderir e/ou contribuir para a IWMF para permitir que possamos continuar a fornecer materiais como este, por forma a apoiar a investigação e alcançar tratamentos mais eficazes e uma cura para a macroglobulinemia de Waldenström. Pode aderir e/ou contribuir através do nosso site, www.iwmf.com, ou pode enviar o seu contributo para: 6144 Clark Center Avenue, Sarasota, FL 34238.

A IWMF é uma organização sem fins lucrativos 501(c)(3) isenta de impostos, com o n.º de identificação fiscal 54-1784426.

Revisto em 2020

PREFÁCIO E AGRADECIMENTOS

Este folheto foi elaborado para todas as pessoas interessadas na macroglobulinemia de Waldenström (MW). O objetivo principal é disponibilizar um folheto simples de referência com testes médicos frequentemente utilizados para diagnosticar e monitorizar o estado da doença em doentes com MW, prestando especial atenção ao hemograma completo (CBC), ao diferencial de glóbulos brancos e às imunoglobulinas.

Agradecemos a Jorge Castillo, MD, do Dana-Farber Cancer Institute pela sua revisão médica deste folheto revisto de 2020.

Escrito originalmente por Guy Sherwood, MD, CCFP, FAAFP, 2007

Revisto por Linda Nelson e Sue Herms, 2016, 2020

Copyright 2007, 2016, 2020 pela IWMMF

Índice

Introdução	1
Análises sanguíneas e séricas de doentes com MW	1
<i>Hemograma completo (CBC) e diferencial de glóbulos brancos</i>	1
<i>Contagem de reticulócitos</i>	7
<i>Imoglobulinas séricas</i>	7
<i>Viscosidade sérica (SV)</i>	12
<i>Cadeias leves livres no soro (FLC, cadeias leves livres kapa e lambda)</i>	13
<i>Beta-2-microglobulina sérica</i>	14
Outros testes selecionados para doentes com MW	14
<i>Painel metabólico básico e painel metabólico abrangente</i>	14
<i>Testes de urina</i>	14
<i>Biópsia da medula óssea (BMB)</i>	15
<i>Citometria de fluxo</i>	15
Testes médicos genéticos	16
<i>Reação em cadeia da polimerase (PCR)</i>	16
<i>Sequenciação do genoma</i>	16
Testes para determinadas patologias na MW	17
<i>Amiloidose</i>	17
<i>Anemia</i>	17
<i>Doença por aglutininas a frio (CAD)</i>	18
<i>Crioglobulinemia</i>	19
<i>Neuropatia periférica (PN)</i>	19
<i>Perturbações visuais</i>	20

Introdução

Geralmente, o processo de cuidados de saúde começa por conversar com o seu médico e partilhar com ele o seu historial de saúde. O exame físico efetuado pelo seu médico identifica alterações corporais e deteta problemas físicos ou anomalias. A partir desta informação, são elaborados diversos diagnósticos especulativos ou diferenciais.

A seguir, normalmente o seu médico solicita testes médicos para o ajudar a descartar hipóteses na procura do diagnóstico correto e chegar a um acordo especulativo quanto aos objetivos terapêuticos. Os testes médicos, por si só, não efetuam o diagnóstico nem ditam a terapia; mais propriamente, representam peças do puzzle no seu todo e devem ser encarados dessa forma.

Os testes médicos seguintes são combinados com informações sobre sinais ou sintomas típicos que se podem verificar na MW. No entanto, é importante perceber que os doentes com resultados de testes médicos semelhantes podem apresentar graus e tipos de sintomas significativamente diferentes. Os doentes devem ter em conta que muitos destes sinais e sintomas, bem como os resultados dos testes médicos, podem estar associados a outras patologias e não devem pressupor necessariamente que são provocados por MW.

As secções seguintes, nos casos aplicáveis, incluem "resultados normais" apresentados em unidades métricas. O sistema métrico é utilizado de forma praticamente universal nos sistemas de saúde de todo o mundo, sendo que a principal diferença entre os países é a nomenclatura de concentração utilizada. Os "resultados normais" de cada teste apresentado abaixo são apenas aproximados, pois cada laboratório define os seus próprios intervalos "normais" ou de referência, que são apresentados junto com os seus resultados. Os intervalos de referência do seu laboratório podem ser ligeiramente diferentes dos apresentados a seguir.

Análises sanguíneas e séricas de doentes com MW

O sangue é um tecido líquido que desempenha muitas funções vitais importantes no corpo humano. A mais importante destas funções é o transporte e fornecimento de oxigénio dos pulmões para os tecidos do corpo e o transporte subsequente de gases residuais, predominantemente dióxido de carbono, dos tecidos do corpo para os pulmões, para a respetiva eliminação. O sangue desempenha outras funções vitais, como o transporte e fornecimento de células do sistema imunitário, a coagulação, a participação nos sistemas de equilíbrio ácido-base e de fluidos do corpo, a regulação da temperatura corporal, o transporte de nutrientes e hormonas para os tecidos corporais e o transporte de resíduos para os rins, pulmões e pele para a respetiva eliminação.

O sangue é aproximadamente três vezes mais espesso do que a água, tem um sabor ligeiramente salgado e é levemente alcalino ou básico (pH 7,4). As artérias transportam sangue vermelho vivo rico em oxigénio dos pulmões para os tecidos e as veias transportam sangue vermelho escuro pobre em oxigénio dos tecidos novamente para os pulmões.

O sangue possui dois componentes principais: o plasma, que é a parte líquida amarelada clara que contém proteínas, enzimas, nutrientes e outras moléculas dissolvidas, e os elementos formados que constituem os glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas.

Algumas das análises ao sangue que se seguem são realizadas no sangue total e outras na parte sérica do sangue. O soro é composto pelo plasma sem os fatores de coagulação. Se for colhido sangue total para a análise sérica, este é deixado a coagular e, a seguir, o plasma é retirado para proceder ao exame.

Hemograma completo (CBC) e diferencial de glóbulos brancos

O hemograma completo (CBC) é um grupo de análises frequentemente solicitado que avalia os glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas. O CBC é uma análise automatizada que pode ser efetuada rapidamente e, por vezes, requer uma avaliação definitiva por um patologista ou hematologista sob microscopia direta. O CBC mede o hematócrito, a hemoglobina, o volume (MCV) de cada glóbulo vermelho (RBC), a hemoglobina por RBC (MCH), a concentração de hemoglobina no glóbulo vermelho (MCHC) e o número de RBC, glóbulos brancos (WBC) e plaquetas. Um diferencial de

glóbulos brancos contabiliza os tipos individuais de WBC, incluindo os neutrófilos, linfócitos, monócitos, eosinófilos e basófilos. Se o diferencial automatizado for anormal, é realizado um diferencial manual para verificar os resultados. O diferencial manual é trabalhoso e envolve a preparação de uma lâmina de microscópio e a contagem visual das células e respetivo exame morfológico ao microscópio.

Esta secção irá analisar com algum pormenor:

1. Os glóbulos vermelhos: incluindo a contagem de glóbulos vermelhos, hematócrito, hemoglobina e índices hematimétricos (MCV, MCH e MCHC).
2. Os glóbulos brancos: incluindo a contagem de glóbulos brancos e o diferencial de glóbulos brancos.
3. As plaquetas: a contagem de plaquetas e o volume plaquetário médio.

1. Os glóbulos vermelhos

Contagem de glóbulos vermelhos (RBC)

A função mais importante dos glóbulos vermelhos é o transporte de oxigénio dos pulmões para os tecidos e o transporte posterior de gases residuais dos tecidos para a respetiva expulsão nos pulmões.

Por que motivo é realizado este teste?

1. Para avaliar o número e tamanho dos glóbulos vermelhos.
2. Para determinar o conteúdo de hemoglobina e o estado dos glóbulos vermelhos.
3. Para auxiliar no diagnóstico de problemas de saúde relacionados com o sangue.

Quais são os resultados normais?

1. **Homens:** 4,2 a 5,4 milhões de RBC por microlitro de sangue ($4,2$ a $5,4 \times 10^{12}/l$). **Mulheres:** 3,6 a 5,0 milhões de RBC por microlitro de sangue ($3,6$ a $5 \times 10^{12}/l$).

Qual é o significado de um resultado anormal?

1. Uma contagem reduzida de glóbulos vermelhos pode indicar anemia, hipervolemia ou hemorragia grave.
2. Uma contagem elevada pode indicar policitemia (uma doença caracterizada pelo aumento de RBC).
3. São necessários mais testes para determinar o diagnóstico exato.

Hematócrito (Hct)

Este teste mede simplesmente a percentagem (%) de glóbulos vermelhos numa amostra de sangue. Os resultados variam em função do sexo e da idade do doente: as pessoas mais novas, como as crianças e pré-adolescentes, apresentam valores mais baixos.

Por que motivo é realizado este teste?

1. Para ajudar a diagnosticar perturbações sanguíneas.
2. Para ajudar a calcular o volume e concentração de glóbulos sanguíneos.

Quais são os resultados normais?

1. **Homens:** 42% a 54%. **Mulheres:** 38% a 46%.

Qual é o significado de um resultado anormal?

1. Uma % baixa de hematócrito pode indicar anemia, hipervolemia ou hemorragia intensa.
2. Uma % elevada de hematócrito pode indicar policitemia, desidratação ou outras patologias.

Hemoglobina (Hb ou Hgb)

A molécula da hemoglobina é a metaloproteína que contém ferro presente nos glóbulos vermelhos. A função desta é transportar oxigénio para o sangue. A hemoglobina constitui 97% do peso seco dos RBC. A parte do CBC correspondente à hemoglobina mede a quantidade de hemoglobina por volume do sangue total.

Por que motivo é realizado este teste?

1. Para detetar anemia ou policitemia ou para avaliar a resposta a diversas terapias.
2. Para auxiliar no cálculo de dados adicionais para um hemograma completo.

Quais são os resultados normais?

1. A concentração de hemoglobina varia ligeiramente consoante o tipo de amostra obtida (amostra de sangue capilar a partir do dedo, circulação central através de um cateter venoso central ou, mais frequentemente, de veias periféricas). Os valores de Hgb também dependem do sexo da pessoa, diminuindo o valor máximo com a idade.
2. **Homens:** 14 a 18 g/dl ou 140 a 180 g/l. **Mulheres:** 12 a 16 g/dl ou 120 a 160 g/l.

Qual é o significado de um resultado anormal?

1. Valores baixos de hemoglobina podem ser sinal de anemia, perda de sangue recente ou hipervolemia.
2. Valores elevados de hemoglobina verificam-se frequentemente em casos de policitemia ou desidratação.

Índices hematimétricos

Os índices hematimétricos fornecem informações importantes sobre o volume ou tamanho (MCV), peso da hemoglobina (MCH) e percentagem de hemoglobina (MCHC) dos glóbulos vermelhos numa amostra.

Por que motivo é realizado este teste?

1. Esta informação é importante para o diagnóstico e avaliação da anemia.

Quais são os resultados normais?

1. MCV – volume globular médio – a proporção do hematócrito em relação à contagem de glóbulos vermelhos: 80 a 100 fl.
2. MCH – hemoglobina globular média – o peso da hemoglobina num glóbulo vermelho médio: 26 a 32 pg.
3. MCHC – concentração de hemoglobina globular média – o nível em % de hemoglobina num determinado volume de glóbulos vermelhos: 30% a 60% g/dl.

Qual é o significado de um resultado anormal?

1. O MCV calcula o tamanho médio dos RBC e constata se são microcíticos (pequenos), macrocíticos (grandes) ou normocíticos (normais). Os RBC pequenos são observados frequentemente em casos de anemia por deficiência de ferro, enquanto os RBC grandes são típicos de algumas situações de défice de vitaminas. O MCV é um valor fundamental para a avaliação da anemia.
2. O MCH oferece muitas vezes pistas sobre o estado da síntese de hemoglobina. Os valores baixos verificam-se em situações de doenças crónicas, anemia por deficiência de ferro, etc.
3. Os valores de MCHC são úteis para distinguir os glóbulos vermelhos normocrómicos (de cor normal) dos glóbulos vermelhos hipocrómicos (mais pálidos) e hiperocrómicos (mais escuros), que podem ocorrer em determinadas situações de doença.

Amplitude de distribuição de glóbulos vermelhos (RDW)

A RDW fornece uma medida quantitativa da variação em tamanho dos RBC em circulação.

Por que motivo é realizado este teste?

1. Trata-se de um teste bastante avançado utilizado para avaliar grosseiramente a distribuição etária da população de glóbulos vermelhos, já que os RCB mais jovens são maiores do que os RCB mais velhos.

Quais são os resultados normais?

1. 13,5% a 15,5%.

Qual é o significado de um resultado anormal?

1. Um resultado aumentado pode frequentemente indicar uma resposta à terapia contra a anemia, dado que os RCB jovens (maiores) estão a ser produzidos a um ritmo mais rápido do que o normal.
2. Um valor baixo sugere uma população estática de RCB, com pouca variabilidade em tamanho (e idade).

2. Os glóbulos brancos

Contagem de glóbulos brancos (WBC)

Também conhecida como contagem de leucócitos, a contagem de glóbulos brancos (WBC) indica quantos glóbulos brancos existem num determinado volume de sangue. Num dia específico, a WBC pode variar em até 2000 unidades, seja devido a exercício intenso, stress ou infeção. O número de glóbulos brancos pode aumentar ou diminuir substancialmente em determinadas doenças, mas como ferramenta de diagnóstico, a WBC é muito útil quando o diferencial de glóbulos brancos e o estado de saúde de um doente também são considerados.

Por que motivo é realizado este teste?

1. Para detetar infeção, inflamação ou determinadas malignidades hematológicas.
2. Para determinar a necessidade de avaliações adicionais, como o diferencial de glóbulos brancos ou um aspirado e biópsia da medula óssea.
3. Para monitorizar a resposta de um doente à terapia oncológica.

Quais são os resultados normais?

1. As contagens normais de glóbulos brancos variam entre 4000 e 10 000 WBC por mililitro cúbico (mm^3) de sangue total ($4 \text{ a } 10 \times 10^9/\text{l}$).

Qual é o significado de um resultado anormal?

1. Uma contagem elevada de glóbulos brancos, denominada leucocitose, indica frequentemente uma infeção. Eventos estressantes como um trauma, AVC ou ataque cardíaco também podem aumentar transitoriamente os WBC. Determinadas malignidades hematológicas caracterizam-se por contagens elevadas de glóbulos brancos. Algumas pessoas podem ter leucocitose benigna.
2. Uma contagem baixa de glóbulos brancos, denominada leucopenia, indica frequentemente problemas na medula óssea. Produtos químicos tóxicos e infeções virais podem provocar uma redução dos WBC. A gripe ou outras infeções virais, febre tifoide, sarampo, mononucleose infecciosa, hepatite e rubéola também podem provocar uma leucopenia. Algumas pessoas podem ter leucopenia benigna.

Diferencial de glóbulos brancos

O diferencial de glóbulos brancos é utilizado para avaliar a distribuição dos cinco tipos principais de glóbulos brancos ou leucócitos: neutrófilos, linfócitos, monócitos, eosinófilos e basófilos.

Por que motivo é realizado este teste?

1. Para avaliar a capacidade do organismo de resistir a e superar uma infeção.
2. Para determinar a fase e a gravidade de uma infeção.
3. Para detetar infeções parasitárias.
4. Para detetar e avaliar reações alérgicas.
5. Para detetar e identificar vários tipos de leucemias e linfomas.

Quais são os resultados normais?

A tabela seguinte apresenta níveis relativos para os cinco tipos de glóbulos brancos classificados no diferencial de glóbulos brancos. Em alguns laboratórios, é possível ver o termo "granulócitos" – refere-se ao número combinado e/ou percentagem de glóbulos brancos que possuem grânulos no respetivo citoplasma. Estes são neutrófilos, eosinófilos e basófilos.

Tipo de célula	% de células	Números absolutos
Neutrófilos	48% a 77%	$1,9-8,0 \times 10^3/\text{mm}^3$ ($\times 10^9/\text{litro}$)
Linfócitos	16% a 43%	$0,9-5,0 \times 10^3/\text{mm}^3$ ($\times 10^9/\text{litro}$)
Monócitos	0,6% a 9,6%	$0,16-1,0 \times 10^3/\text{mm}^3$ ($\times 10^9/\text{litro}$)
Eosinófilos	0,3% a 7%	$0,0-0,8 \times 10^3/\text{mm}^3$ ($\times 10^9/\text{litro}$)
Basófilos	0,3% a 2%	$0,0-0,2 \times 10^3/\text{mm}^3$ ($\times 10^9/\text{litro}$)

Qual é o significado de um resultado anormal?

A tabela seguinte resume de que forma os padrões diferenciais anormais de glóbulos brancos fornecem provas de uma ampla gama de doenças e patologias:

	Aumentados por:	Reduzidos por:
Neutrófilos	<ul style="list-style-type: none">• Infeções• Trauma• Perturbações metabólicas• Resposta ao stress• Doença inflamatória• Leucemias	<ul style="list-style-type: none">• Supressão de medula óssea• Infeções• Distúrbios hepáticos e esplénicos• Doenças colágeno-vasculares• Défice de vitaminas
Eosinófilos	<ul style="list-style-type: none">• Perturbações alérgicas• Infeções parasitárias• Doenças da pele• Malignidade• Vários outros mecanismos	<ul style="list-style-type: none">• Resposta ao stress• Trauma• Síndrome de Cushing
Basófilos	<ul style="list-style-type: none">• Leucemias• Anemias hemolíticas• Linfoma de Hodgkin• Doença inflamatória crónica• Doença renal	<ul style="list-style-type: none">• Hipertiroidismo• Ovulação• Gravidez• Stress
Linfócitos	<ul style="list-style-type: none">• Infeções• Perturbações endócrinas• Perturbações imunitárias• Leucemia linfocítica crónica• Doenças inflamatórias	<ul style="list-style-type: none">• Doença grave• Terapia com corticosteroides• Imunossupressão• Quimioterapia• Malignidade

Monócitos	<ul style="list-style-type: none"> • Infecções • Doença colágeno-vascular • Leucemias • Linfomas 	<ul style="list-style-type: none"> • Imunossupressão
-----------	--	---

3. As plaquetas

Contagem de plaquetas (Plt)

As plaquetas, ou trombócitos, são os elementos formados mais pequenos no sangue. Estimulam a coagulação do sangue após um ferimento.

Por que motivo é realizado este teste?

1. Para ajudar a determinar se o sangue coagula normalmente.
2. Para avaliar o funcionamento das plaquetas.
3. Para analisar os efeitos da quimioterapia ou da radioterapia na produção de plaquetas.
4. Para diagnosticar e monitorizar um aumento ou redução graves na contagem de plaquetas.

Quais são os resultados normais?

1. As contagens normais de plaquetas variam entre 130 000 e 400 000 plaquetas por mm³ de sangue total (130 a 400 x 10⁹/l).

Qual é o significado de um resultado anormal?

1. As contagens baixas de plaquetas (trombocitopenia) podem ser provocadas por supressão da medula óssea devido a cancro ou infeção, défice de ácido fólico ou vitamina B12, aprisionamento de plaquetas num baço aumentado, aumento da destruição de plaquetas devido a perturbações imunitárias ou danos mecânicos nas plaquetas. Uma contagem de plaquetas inferior a 20 000 pode, por vezes, causar hemorragias espontâneas. Quando é inferior a 5000, existe possibilidade de uma hemorragia fatal no sistema nervoso central ou hemorragia gastrointestinal maciça. Algumas pessoas podem ter trombocitopenia benigna.

2. Uma contagem elevada de plaquetas (trombocitose) pode ser provocada por hemorragia grave, infeção, cancro, anemia por deficiência de ferro e cirurgia, gravidez ou esplenectomia recentes. Uma contagem elevada também pode ser causada por quadros inflamatórios. Algumas pessoas podem ter trombocitose benigna.

Volume plaquetário médio (MPV)

O volume plaquetário médio (MPV) permite obter informação adicional sobre o funcionamento das plaquetas.

Por que motivo é realizado este teste?

1. A medição do tamanho médio das plaquetas pode fornecer muitas vezes provas indiretas da patogenia ou trombocitopenia (contagem baixa de plaquetas).

Quais são os resultados normais?

1. O tamanho normal das plaquetas é de entre 7,2 e 11,1 fl.

Qual é o significado de um resultado anormal?

1. As plaquetas grandes estão presentes quando existe trombocitopenia decorrente do aumento da destruição de plaquetas ou, raramente, em doenças plaquetárias congénitas.
2. O volume médio das plaquetas aumenta porque existem plaquetas maiores acabadas de formar que compõem uma proporção maior das plaquetas em circulação.
3. Um MPV menor pode ser observado em doenças da medula óssea nas quais a produção de plaquetas de boa qualidade é afetada.

Contagem de reticulócitos

Os reticulócitos são glóbulos vermelhos imaturos. Normalmente, estes são maiores do que os glóbulos vermelhos maduros. É possível avaliar uma produção eficaz de RBC através da contagem de reticulócitos. O número de reticulócitos é expresso em percentagem da contagem de glóbulos vermelhos total. Geralmente, quanto maior for a contagem de reticulócitos, maior é a amplitude de distribuição de glóbulos vermelhos (RDW).

Por que motivo é realizado este teste?

1. Para detetar anemia ou monitorizar o respetivo tratamento.
2. Para fazer a distinção entre diferentes tipos de anemias.
3. Para ajudar a avaliar a perda de sangue ou a resposta da medula óssea à anemia.

Quais são os resultados normais?

1. Os reticulócitos constituem 0,5% a 2,0% da contagem de glóbulos vermelhos.

Qual é o significado de um resultado anormal?

1. Uma contagem baixa de reticulócitos indica uma produção reduzida de glóbulos vermelhos novos, tal como a que ocorre em casos de anemia hipoplásica ou perniciosa. Uma insuficiência da medula óssea, anemia aplásica e síndrome mielodisplásica também produzem baixas contagens de reticulócitos.
2. Uma contagem elevada de reticulócitos demonstra uma resposta à terapia contra a anemia ou uma resposta saudável da medula óssea à anemia ou a uma perda de sangue.

Imoglobulinas séricas

A concentração de imoglobulina M (IgM) e o respetivo aumento ou diminuição são um dos indicadores fundamentais da atividade de células B malignas na MW. Os médicos utilizam os níveis de IgM como parte dos critérios para o diagnóstico da MW e como marcador-chave da progressão da doença e da eficácia do tratamento. Os níveis de IgM são um indicador da remissão ou reincidência da doença e muitos médicos utilizam os níveis de IgM (e, principalmente, a tendência dos valores de IgM ao longo do tempo) como indicação laboratorial do momento em que os sintomas podem aparecer e justificar a necessidade de terapia.

A IgM monoclonal é a imunoglobulina produzida pelas células B monoclonais na MW. As moléculas da IgM monoclonal têm todas a mesma composição molecular. Em casos muito raros, um doente com MW pode ter dois tipos de proteínas de IgM monoclonal de dois clones diferentes de células B malignas de MW. Alguns doentes podem até ter IgM monoclonal de uma linha celular de MW cancerígena e uma segunda imunoglobulina monoclonal de uma classe diferente (geralmente IgG) de outra linha celular cancerígena. Mais uma vez, esta situação é rara e uma discussão exaustiva sobre a biclonalidade encontra-se fora do âmbito deste folheto. A IgM policlonal produzida por células B de um sistema imunitário normal possui composições moleculares diferentes baseadas no antigénio que a IgM afeta. Grande parte da IgM policlonal é produzida como resposta a organismos patogénicos exógenos, enquanto a IgM monoclonal das células B da MW é segregada pelas células tumorais sem estimulação do antigénio.

Os doentes e os médicos devem estar atentos à possibilidade de que a presença de uma IgM monoclonal em circulação interfira com um ou mais testes laboratoriais realizados em analisadores automatizados à base de líquidos, precipitando-se durante a análise ou em virtude das propriedades de ligação específicas da IgM.

Os resultados incorretos mais comuns da situação acima referida são um baixo valor de colesterol HDL, um valor elevado de bilirrubina, bem como uma medição alterada do fosfato inorgânico. Ocasionalmente, outros possíveis exemplos incluem interferência na medição do colesterol LDL, proteína C reativa, antiestreptolisina O, creatinina, glucose, sódio, cloreto, bicarbonato, nitrogénio ureico, albumina, ferro e cálcio inorgânico.

Para obter medições precisas, pode-se recorrer a uma nova análise destes espécimes com um método de teste diferente ou à diluição da amostra. Estes eventos podem ocorrer em doentes cujos médicos desconhecem a presença da proteína monoclonal subjacente e podem resultar na gestão inadequada de doentes com gamopatia monoclonal, principalmente no que diz respeito à medição do colesterol HDL e LDL e estimativa do risco cardiovascular.

Os dois métodos laboratoriais mais comuns para medir a concentração de IgM no soro de um doente são a nefelometria e a eletroforese.

1. Medição por nefelometria

A nefelometria é uma técnica de medição da "falta de transparência" de um líquido, como da água potável. Um termo mais utilizado é "turvação", que é analisada por um nefelómetro. O nefelómetro mede a quantidade de luz que é perdida por dispersão ao passar pela solução. Partículas ou moléculas grandes, como a proteína da IgM suspensa no soro, causam a dispersão da luz.

Um nefelómetro lê a luz dispersa a partir das partículas e não a intensidade do feixe direcionado depois de passar pela amostra. Por isso, uma amostra sem partículas não provoca a dispersão da luz e tem uma leitura de zero. Se as partículas forem introduzidas ou criadas por precipitação da amostra, a luz será dispersada e a intensidade da luz dispersa poderá ser medida com um sensor ou detetor de luz. A intensidade da dispersão da luz é proporcional à quantidade de partículas em suspensão na amostra.

O nefelómetro é utilizado para medir as imunoglobulinas (IgG, IgA, IgM e IgD) no soro. A IgE tem de ser medida por uma técnica mais sensível, como um ensaio de imunoabsorção enzimática. As técnicas variam ligeiramente, mas geralmente a amostra de soro é adicionada a uma determinada quantidade de água destilada e, a seguir, é adicionado um antigénio específico que fará com que a imunoglobulina desejada se precipite na solução e forme partículas de tamanho muito reduzido. Estas partículas de Ig/antigénio irão dispersar a luz. A quantidade de luz do precipitado de Ig/antigénio pode ser comparada com valores padronizados de concentração de Ig conhecida.

Tanto a IgM monoclonal como policlonal irá reagir com o antigénio e precipitar-se para dispersar a luz. A nefelometria não consegue distinguir que proporção da IgM total é monoclonal. No entanto, sabe-se que, em condições normais, a IgM policlonal de um sistema imunitário normal varia entre 50 e 300 mg/dl; portanto, podemos deduzir que uma leitura de 1000 mg/dl corresponde a uma IgM monoclonal de 800 mg/dl (se calcularmos a média de um valor de IgM "normal" em 200 mg/dl). É claro que esta abordagem é uma simplificação excessiva, mas, apesar disso, é satisfatória na maioria dos casos, já que um valor estático de IgM não é tão importante como uma medição da tendência do valor de IgM ao longo do tempo. No entanto, é preciso ter em conta que os valores de IgG e IgA são frequentemente reduzidos em doentes com MW.

Por que motivo é realizado este teste?

1. Para permitir uma medição rápida e precisa da concentração sérica de IgA, IgG e IgM.

Quais são os resultados normais?

1. IgA: 60 a 400 mg/dl.
2. IgG: 750 a 1600 mg/dl.
3. IgM: 50 a 300 mg/dl.

Qual é o significado de um resultado anormal?

Resultados anormais de IgA:

1. Níveis elevados de IgA: infeções crónicas (especialmente as que envolvem o trato gastrointestinal), doença inflamatória do intestino, febre reumática, MGUS IgA, mieloma múltiplo de IgA.

2. Níveis baixos de IgA: deficiência hereditária de IgA, agamaglobulinemia, hipogamaglobulinemia, gastroenteropatia perdedora de proteínas, quimioterapia e/ou imunoterapia.

Resultados anormais de IgG:

1. Níveis elevados de IgG: mieloma múltiplo de IgG, MGUS IgG, infecções crônicas, hiperimunização, doença hepática, artrite reumatoide (e outras doenças do tecido conjuntivo), febre reumatoide.

2. Níveis baixos de IgG: agamaglobulinemia, hipogamaglobulinemia, linfoma, leucemia, pré-eclâmpsia, quimioterapia e/ou imunoterapia.

Resultados anormais de IgM:

1. Níveis elevados de IgM: mononucleose infecciosa, linfossarcoma, MW, MGUS IgM, mieloma múltiplo de IgM, artrite reumatoide (e outras doenças do tecido conjuntivo).

2. Níveis baixos de IgM: agamaglobulinemia, hipogamaglobulinemia, leucemia, quimioterapia e/ou imunoterapia.

2. Medição por eletroforese

A eletroforese de proteínas séricas (SPE, SPEP) é uma técnica laboratorial muito utilizada para avaliar doentes com proteína sérica elevada, tal como ocorre na MW e no mieloma múltiplo. Em certas situações, apesar de existirem níveis normais de proteína sérica, é realizada uma SPE em caso de patologias como perturbações neurológicas sem motivo aparente e outras doenças.

A SPE básica separa as proteínas séricas com base nas suas propriedades físicas: a carga líquida (positiva ou negativa) das moléculas de proteína e o tamanho e forma das proteínas. Existem testes adicionais de SPE especializada utilizados em ocasiões justificadas: alguns exemplos são a eletroforese de zona e a imunofluorescência/imunofixação.

O padrão resultante de uma SPE típica depende da concentração dos dois principais tipos de proteínas séricas: a albumina e as globulinas. A albumina, produzida pelo fígado, é o principal constituinte proteico no soro normal. As globulinas, por outro lado, geralmente representam uma fração muito menor das proteínas séricas. A identificação de subconjuntos de globulinas e a determinação da respetiva quantidade relativa são o objetivo principal da SPE.

A albumina, o maior componente das proteínas séricas normais, é também, de forma correspondente, o maior pico no padrão eletroforético e o que fica mais próximo do eletrodo positivo. Os cinco componentes proteicos que se seguem representam os subconjuntos de globulina: alfa-1, alfa-2, beta e gama. Os picos de globulina migram em direção ao eletrodo negativo, com a fração gama mais próxima do eletrodo negativo.

Indicações para a eletroforese de proteínas séricas

- Suspeita de mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenström, amiloidose primária ou perturbações associadas.
- Neuropatia periférica de causa desconhecida (não atribuída a diabetes mellitus prolongada, exposição a toxinas, quimioterapia, etc.).
- Anemia de início recente associada a insuficiência renal e dor óssea.
- Dores de costas com suspeita de mieloma múltiplo.
- Hipercalcemia (cálcio elevado no sangue), perda de peso, fadiga, dor óssea, hemorragias anormais.
- Formações de rouleaux (amontoados e agregações de RBC) observadas no esfregaço de sangue periférico.
- Insuficiência renal com níveis elevados de proteína sérica associados.
- Fratura patológica ou lesão lítica sem causa aparente identificada em raio-X.
- Proteinúria de Bence Jones (proteína na urina).

Componentes das proteínas séricas

A albumina constitui aproximadamente 60% do total de proteínas séricas. É responsável por grande parte da pressão coloidosmótica plasmática e funciona como a principal proteína de transporte de moléculas grandes, como ácidos gordos, bilirrubina, muitos medicamentos e certas hormonas.

A fração alfa-1-globulina inclui alfa-1-antitripsina, globulina de ligação à tiroide e transcortina. As alfa-2-globulinas são compostas por ceruloplasmina, alfa-2-macroglobulina e haptoglobina.

A fração beta-globulina é principalmente composta por transferrina e beta-lipoproteínas. Ocasionalmente, na fração beta é possível identificar IgA, IgM e, por vezes, IgG, juntamente com o complemento.

A fração gama-globulina é de particular interesse para doentes com MW e os seus médicos, pois as imunoglobulinas migram nesta região do padrão eletroforético. Embora seja possível encontrar imunoglobulinas em todo o espectro eletroforético, a IgM está geralmente bem representada na região gama. O marcador de inflamação proteína C reativa (CRP) está localizado na área entre as frações beta e gama. A Figura 1 mostra um padrão típico de SPE.

Interpretação dos resultados da SPE

Os níveis de proteínas séricas variam em resposta a alterações fisiológicas no organismo derivadas de inflamação aguda, malignidade, traumatismo, necrose de tecidos, queimaduras e lesões químicas.

Como afirmado anteriormente, a interpretação da SPE foca-se principalmente na região gama, que contém as imunoglobulinas. Embora muitos quadros possam causar um aumento na região gama, várias situações de doença podem causar um pico homogéneo. As gamopatias monoclonais, como a MW, MGUS e mieloma múltiplo, constituem um grupo de doenças que são caracterizadas pela proliferação de um único clone de células B imaturas ou células plasmáticas que produzem uma proteína M homogénea. O pico M característico é uma particularidade típica na SPE. Ver Figura 2.

Por que motivo é realizado este teste?

1. As gamopatias monoclonais são características de um processo clonal maligno ou potencialmente maligno. As gamopatias policlonais, por outro lado, podem ser o resultado de uma quantidade incerta de processos reativos ou inflamatórios, como infeções, doenças do tecido conjuntivo, doenças hepáticas, malignidades, perturbações hematológicas e linfoproliferativas e outros quadros inflamatórios.

Quais são os resultados normais?

1. Albumina: 3,3 a 5,7 g/dl
Alfa-1: 0,1 a 0,4 g/dl
Alfa-2: 0,3 a 0,9 g/dl
Beta: 0,7 a 1,5 g/dl
Gama: 0,5 a 1,7 g/dl

2. Uma proteína M (proteína monoclonal) é caracterizada pela presença de um pico acentuado e bem definido na região gama. Uma gamopatia policlonal é caracterizada por um pico amplo na região gama.

3. É importante observar que, em alguns doentes, a SPE pode parecer normal porque a imunoglobulina monoclonal completa está ausente ou está presente num nível abaixo da sensibilidade do teste.

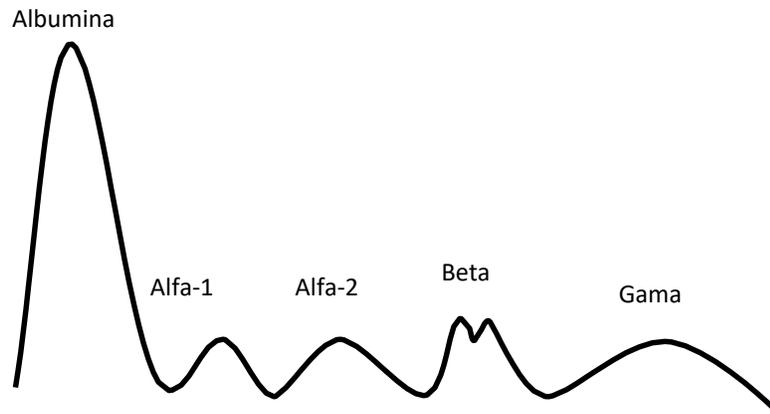


Figura 1 Padrão típico de uma eletroforese de proteínas séricas normais

Qual é o significado de um resultado anormal?

Se a SPE determinar a presença de uma banda de proteína localizada (pico M), geralmente na região gama, o tipo de gamopatia deve ser identificado por eletroforese de imunofixação (IFE). A presença de uma anomalia raramente constitui um diagnóstico por si só. Na realidade, fornece uma pista. A seguir, geralmente são realizados testes complementares para identificar a natureza da doença subjacente. Tais testes podem incluir biópsia da medula óssea, citometria de fluxo, análise à urina, teste genético para detecção de mutações específicas, etc. As causas mais comuns de gamopatia monoclonal são gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS), mieloma múltiplo, MW, outros linfomas e amiloidose.

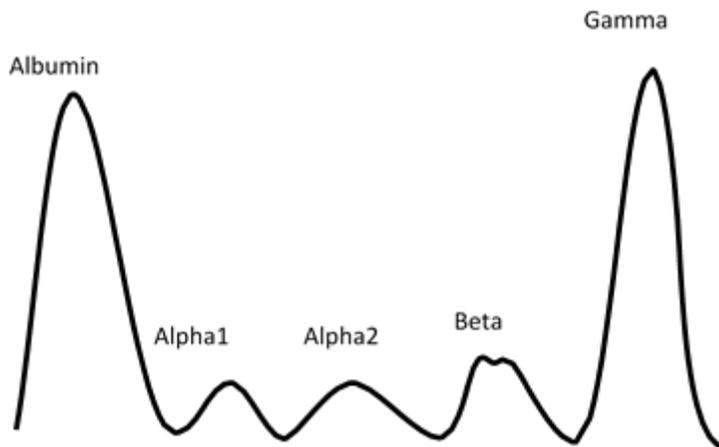


Figura 2 Padrão anormal de uma SPE num doente com gamopatia monoclonal.

A tabela seguinte resume os padrões proteicos de uma SPE e várias patologias ou perturbações associadas:

<p>Albumina elevada Desidratação</p> <p>Albumina baixa Doença caquética ou emaciante crónica Infeções crónicas Hemorragia, queimaduras ou gastroenteropatias perdedoras de proteínas Insuficiência hepática resultante de diminuição da síntese de albumina Desnutrição Síndrome nefrótica Gravidez</p> <p>Alfa-1-globulinas elevadas Gravidez</p> <p>Alfa-1-globulinas baixas Défice de alfa-1-antitripsina</p> <p>Alfa-2-globulinas elevadas Insuficiência suprarrenal Terapia com adrenocorticosteroides Diabetes mellitus avançada Síndrome nefrótica</p> <p>Alfa-2-globulinas baixas Desnutrição Anemia megaloblástica Enteropatias perdedoras de proteínas Doença hepática grave Doença de Wilson</p>	<p>Beta-globulinas elevadas Cirrose biliar Carcinoma Doença de Cushing Diabetes mellitus Hipotiroidismo Anemia por deficiência de ferro Hipertensão maligna Nefrose Poliarterite nodosa Icterícia obstrutiva Terceiro trimestre de gravidez</p> <p>Beta-globulinas baixas Desnutrição</p> <p>Gama-globulinas elevadas Amiloidose Infeções crónicas Leucemia linfocítica crónica Cirrose Linfoma de Hodgkin MW Outros linfomas das células B Mieloma múltiplo Doenças reumatóides e do colagénio (perturbações do tecido conjuntivo)</p> <p>Gama-globulinas baixas Agamaglobulinemia Hipogamaglobulinemia</p>
---	--

Viscosidade sérica (SV)

A viscosidade sérica é a propriedade da parte sérica do sangue que resiste ao seu fluxo. É comparada com a viscosidade da água destilada à temperatura ambiente e constitui uma função da concentração de proteína no soro.

Uma viscosidade sérica elevada (hiperviscosidade) pode ser causada por uma superabundância de proteínas da imunoglobulina, como a IgM na MW. A plasmaferese é o tratamento de eleição para a gestão inicial da hiperviscosidade. O tratamento ideal da hiperviscosidade consiste no tratamento da afeção subjacente (com quimioterapia, imunoterapia, etc.). Se o processo patológico subjacente não for tratado, a hiperviscosidade voltará a surgir após a plasmaferese.

Durante o teste, o soro é colocado a circular por um tubo estreito (viscosímetro) e o respetivo débito é cronometrado e comparado com o débito da água destilada. Quanto maior for o valor de viscosidade sérica, mais viscoso (denso) é o soro.

Por que motivo é realizado este teste?

1. O teste de viscosidade sérica é realizado para monitorizar um doente em risco de desenvolver síndrome de hiperviscosidade.

Quais são os resultados normais?

1. A viscosidade sérica normal é de entre 1,0 e 1,8.
2. Não existe um valor de corte exato para o diagnóstico de hiperviscosidade, dado que doentes diferentes manifestam sintomas em valores diferentes.

Cadeias leves livres no soro (FLC, cadeias leves livres kapa e lambda)

Este ensaio é solicitado para ajudar a detetar, diagnosticar e monitorizar perturbações das células plasmáticas, incluindo MW, mieloma múltiplo e amiloidose, bem como para monitorizar a eficácia do tratamento. É mais sensível na deteção de baixos níveis de cadeias leves livres no sangue do que os testes de proteínas séricas tradicionais (eletroforese de proteínas séricas e eletroforese de imunofixação).

As imunoglobulinas são constituídas por duas cadeias leves e duas cadeias pesadas. As cadeias pesadas em cada molécula de imunoglobulina são constituídas por um dos cinco tipos designados pelas letras gregas mi (μ) - (IgM), gama (γ) - (IgG), alfa (α) - (IgA), delta (δ) - (IgD), ou ípsilon (ϵ) - (IgE). As cadeias leves em cada molécula de imunoglobulina podem ser de um dos dois tipos designados pelas letras gregas kapa (κ) ou lambda (λ). Normalmente, as células plasmáticas produzem mais cadeias leves do que cadeias pesadas e mais cadeias leves κ do que cadeias leves λ . Estas cadeias leves em excesso não são unidas às cadeias pesadas e circulam no sangue como cadeias leves livres (FLC).

Em caso de perturbações das células plasmáticas, como MW, mieloma múltiplo ou amiloidose, as células malignas dividem-se de forma incontrolável e produzem grandes quantidades de uma imunoglobulina monoclonal anormal (proteína M). Esta proteína pode assumir a forma de uma imunoglobulina intacta ou de um dos seus componentes - uma cadeia leve kapa ou lambda, ou, raramente, uma cadeia pesada.

O ensaio da cadeia leve livre no soro pode ser realizado juntamente com um teste de eletroforese de proteínas séricas para detetar a produção anormal de proteína monoclonal (proteína M) e calcular um rácio de cadeia leve livre kapa/lambda. Se o resultado do teste de eletroforese de proteínas for anormal, é realizado um teste de eletroforese de imunofixação para determinar qual é a imunoglobulina presente em excesso. Se for detetada uma perturbação no plasma, o ensaio da cadeia leve livre pode ser solicitado periodicamente para monitorizar o estado e avaliar a eficácia do tratamento.

Por que motivo é realizado este teste?

1. O ensaio de FLC é frequentemente realizado no momento da avaliação diagnóstica inicial para estabelecer um cenário de base para referência futura. Atualmente, no entanto, não é considerado necessário para determinar a resposta à terapia ou para a monitorização de rotina para a maioria dos doentes com MW. Pode ser útil para doentes selecionados que estejam a ser avaliados relativamente a amiloidose de cadeia leve ou doença de depósitos de cadeias leves, bem como para os doentes que já têm uma destas patologias.

Quais são os resultados normais?

1. Kapa (κ): 3,3 a 19,4 mg/l. Lambda (λ): 5,7 a 26,3 mg/l.
2. Normalmente, as cadeias leves livres estão presentes no sangue em níveis baixos, com um rácio kapa/lambda de aproximadamente 0,26 a 1,65.

Qual é o significado de um resultado anormal?

1. Um nível crescente de cadeia leve kapa ou lambda individual (monoclonal) envolvida bastante acima do intervalo normal associado a um rácio crescente das FLC envolvidas/FLC não envolvidas sugere que as células MW estão a produzir mais proteína monoclonal e estão a proliferar. A situação oposta sugere que um doente pode estar a responder ao tratamento. Estes valores podem preceder alterações na IgM em várias semanas. O que é importante é a tendência.
2. Os resultados do ensaio têm de ser cruzados ao longo do tempo com o nível de proteína M por SPEP, a IgM por nefelometria, hemoglobina, contagem de plaquetas, contagem de glóbulos brancos, testes de função renal, resultados da

medula óssea, o nível geral de energia do doente para realizar as tarefas diárias, o estado de outras doenças que o doente possa ter e percepção do oncologista sobre o estado da doença.

Beta-2-microglobulina sérica

A beta-2-microglobulina (beta-2-M) é uma pequena proteína de membrana associada às cadeias pesadas das proteínas do complexo principal de histocompatibilidade de classe I e encontra-se na superfície de todas as células nucleadas. Os níveis séricos de beta-2-M são elevados nos casos de doenças associadas a um aumento da regeneração celular.

Os níveis são elevados em vários quadros benignos, como inflamação crónica, doença hepática, disfunção renal, algumas infeções virais agudas e várias malignidades, principalmente malignidades hematológicas associadas à linhagem de células B, como MW e mieloma múltiplo.

Por que motivo é realizado este teste?

Dado que é um marcador não específico que pode estar presente em várias patologias, um nível elevado de beta-2-microglobulina por si só não pode ser utilizado para estabelecer um diagnóstico, mas forma frequentemente parte de um painel utilizado para determinar o prognóstico e o tratamento.

Quais são os resultados normais?

1. 0 a 3 µg/ml

Qual é o significado de um resultado anormal?

1. A beta-2-microglobulina pode estar elevada na proporção da massa tumoral e é importante, quando utilizada com outros testes, para a determinação do prognóstico. Os níveis baixos de beta-2-microglobulina no soro, quando utilizados com outros testes, podem indicar uma diminuição da atividade da doença ou a ausência da doença. Do mesmo modo, o aumento dos níveis pode refletir o aumento da carga de doença.

Outros testes selecionados para doentes com MW

Painel metabólico básico e painel metabólico abrangente

Um painel metabólico básico (BMP) é uma análise ao sangue que consiste num conjunto de sete ou oito testes bioquímicos e é um dos testes laboratoriais mais comuns solicitados pelos profissionais de saúde. O BMP fornece informações fundamentais sobre o estado dos fluidos e eletrólitos (cálcio, potássio e sódio), função renal (nitrogénio ureico no sangue, creatinina) e níveis de açúcar no sangue (glucose). É utilizado frequentemente como ferramenta de rastreio durante um exame físico porque fornece uma visão geral da função metabólica do organismo. O painel metabólico abrangente (CMP) inclui os analitos adicionais de proteína total, globulina, albumina, magnésio e testes da função hepática, como a ALT (alanina aminotransferase), AST (aspartato aminotransferase) e bilirrubina total. Uma discussão de cada teste encontra-se fora do âmbito deste folheto, exceto para constatar que, à medida que a progressão da doença de MW ocorre, os níveis de vários destes analitos podem ser afetados. Nomeadamente, à medida que a IgM aumenta, a proteína total e a globulina aumentam e a albumina pode baixar. Raramente, os doentes com MW podem sofrer complicações renais associadas à doença, o que pode resultar em níveis anormais de nitrogénio ureico no sangue, creatinina e certos eletrólitos.

Testes de urina

Proteínas de Bence Jones: são complexos anormais de duas unidades (dímeros) de cadeias leves de imunoglobulina encontrados na urina de alguns doentes, nomeadamente dos doentes com mieloma múltiplo e WM. A eletroforese de proteínas é realizada numa amostra de urina recolhida durante um período de 24 horas, seguida de imunofixação.

Análise à urina: um teste de baixo custo no qual uma única amostra de urina é examinada para o rastreio de várias doenças. O teste determina a presença ou ausência do seguinte: gravidade específica (concentração de urina), pH (acidez), proteína (principalmente albumina), glucose (açúcar), cetonas (produtos do metabolismo lipídico), glóbulos vermelhos, glóbulos brancos (leucócitos), bilirrubina (indicadora de doença hepática ou destruição de glóbulos vermelhos) e urobilinogénio (indicador de doença hepática). Uma análise microscópica da urina também pode detetar a presença de células, bactérias ou leveduras e cristais. Caso sejam detetadas anomalias nestes resultados, podem ser necessários testes adicionais.

Ácido úrico: o ácido úrico, um pequeno produto de degradação de purinas, que fazem parte do DNA, é excretado principalmente pelos rins, bem como pelo trato gastrointestinal. Quando existe um aumento dos cristais do ácido úrico, estes são depositados em vários tecidos: os joelhos, cotovelos, tornozelos e, especialmente, a articulação do "dedo grande do pé" são as áreas mais afetadas. "Gota" é o termo geral utilizado para a patologia inflamatória e muito dolorosa causada pela acumulação de cristais de ácido úrico nas articulações. O ácido úrico aumenta com a rápida regeneração celular, tal como ocorre no cancro (nomeadamente durante a quimioterapia para o tratamento do cancro, na qual se verifica uma grande quantidade de morte celular), como resultado de terapia medicamentosa (diuréticos e certas quimioterapias em particular) e em muitos outros quadros.

Biópsia da medula óssea (BMB)

A medula óssea é o tecido mole que se encontra no meio de determinados ossos (quadril e bacia, esterno, vértebras da coluna, entre outros) e é o local onde são produzidos glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas.

A aspiração e biópsia da medula óssea são efetuadas quando há necessidade de explicar um resultado anormal relacionado com os glóbulos vermelhos, glóbulos brancos ou plaquetas de uma pessoa. Este procedimento também pode ser realizado quando um médico deseja avaliar o estado de uma doença hematológica conhecida, determinar se é necessário tratamento, determinar se um tratamento para uma perturbação conhecida requer modificações adicionais, ou para avaliar o resultado de um tratamento específico (por exemplo, após quimioterapia).

A biópsia da medula óssea também pode fornecer informações importantes para indicar se na medula óssea se verifica uma produção normal de glóbulos sanguíneos ou se há problemas na produção de certas linhagens de glóbulos sanguíneos.

O procedimento é realizado com anestesia local ou sedação leve. As biópsias da medula óssea geralmente são obtidas na coluna ilíaca postero-superior (parte superior posterior do osso do quadril). A pele é limpa com uma solução antisséptica e a zona é anestesiada com um anestésico local. É introduzida uma agulha de grande diâmetro e, para a aspiração, é removida uma amostra de líquido no qual está suspensa medula óssea. No caso de uma amostra para biópsia, é removido um núcleo sólido de células da medula acompanhado de osso. As amostras resultantes são avaliadas por um patologista e, posteriormente, é feito um diagnóstico. Nas amostras de aspiração e biópsia podem ser realizados testes especializados, como uma citometria de fluxo (ver abaixo) e coloração de células da medula para detetar antigénios de superfície (imunofenotipagem). O nível de desconforto sentido durante o procedimento varia de doente para doente; a maioria das pessoas sente dores ósseas intensas durante o procedimento e nos dias seguintes, motivo pelo qual é habitual realizar o procedimento sob sedação leve, se disponível.

Citometria de fluxo

Trata-se de um teste que mede as percentagens de células numa amostra de medula óssea e inclui informações sobre as características das células: tamanho, forma, granularidade e presença de marcadores/antigénios tumorais.

Estes antigénios de superfície nas células podem ser identificados com anticorpos marcados com corantes fluorescentes. As células marcadas com anticorpos são suspensas num fluxo de líquido. Esse fluxo passa por um instrumento chamado citómetro de fluxo, um instrumento eletrónico de deteção à base de laser capaz de analisar milhares de células por segundo, identificando e classificando-as de acordo com as características apresentadas acima.

A citometria de fluxo pode ser utilizada para o diagnóstico de MW. Se não forem encontradas células de MW na medula óssea, mas for detetada a mutação MYD88 juntamente com níveis elevados de IgM ou um pico M de IgM, é feito o

diagnóstico de MGUS (gamopatia monoclonal de significado indeterminado). Um número elevado de células de MW é um sinal de MW ativa ou MW de evolução lenta (sem sintomas) que provavelmente irá progredir para MW.

Testes médicos genéticos

Reação em cadeia da polimerase (PCR)

Os ensaios de reação em cadeia da polimerase (PCR) podem detetar e identificar organismos patogénicos, ajudar a diagnosticar doenças genéticas, detetar relações biológicas, como as que identificam os progenitores de filhos, e identificar e caracterizar mutações e rearranjos genéticos encontrados em certos tipos de cancro.

A PCR é uma técnica em genética molecular utilizada para amplificar seções selecionadas de DNA ou RNA para análise. A PCR é efetuada num tubo de ensaio e depende da aplicação de ciclos térmicos, que consistem em ciclos de aquecimento e arrefecimento repetidos da reação para a fusão do DNA e replicação enzimática do DNA. Os iniciadores (fragmentos curtos de DNA) que contêm sequências complementares à região alvo, juntamente com uma enzima chamada DNA polimerase, são componentes essenciais para permitir a amplificação seletiva e repetida. À medida que a PCR progride, o próprio DNA gerado é utilizado como modelo para replicação, desencadeando uma reação em cadeia na qual o modelo de DNA é amplificado exponencialmente. Os segmentos amplificados são então comparados com outros segmentos nucleotídicos de uma fonte conhecida para verificar se esse segmento de DNA específico na amostra do paciente está presente.

A mutação MYD88 L265P, que é expressa em > 90% dos doentes com MW, pode ser detetada através da PCR. A presença ou ausência desta mutação é, cada vez mais, considerada importante no diagnóstico e tratamento de doentes com MW e o teste de PCR para detetar a mutação está atualmente a ser incluído nas recomendações para o trabalho de diagnóstico da MW. Aproximadamente 30% a 40% dos doentes com MW albergam mutações no CXCR4 e a presença destas mutações está associada a taxas de resposta reduzidas e a uma sobrevivência livre de progressão inferior do tratamento com ibrutinib. As mutações no CXCR4 podem ocorrer como mutações por mudança da matriz de leitura (CXCR4^{FS}), nas quais uma inclusão ou eliminação na sequência de DNA resulta numa mudança na forma como o DNA é lido, ou como mutações sem sentido (CXCR4^{NS}), nas quais uma mutação na sequência de DNA resulta na terminação precoce de uma proteína.

Sequenciação do genoma

A sequenciação do genoma completo (WGS) é um método para determinar a sequência de DNA completa (genoma completo) de um organismo individual, estabelecendo a ordem dos nucleótidos ou bases do DNA (adenina, timina, guanina e citosina) que compõem o DNA do organismo. Praticamente qualquer amostra humana biológica que contenha uma cópia completa do DNA pode fornecer o material genético necessário para a sequenciação do genoma completo. Estas amostras podem incluir saliva, células epiteliais, medula óssea, cabelo (desde que o cabelo contenha um folículo capilar), etc.

Hoje em dia, a sequenciação do genoma completo é realizada por processamento automatizado em instrumentos especiais. Em princípio, a sequenciação do genoma completo pode fornecer dados em bruto sobre os seis mil milhões de nucleótidos presentes no DNA de um ser humano individual. Como a sequenciação gera muitos dados, os resultados são armazenados eletronicamente e requerem um grande volume de capacidade de computação e capacidade de armazenamento.

A sequenciação do genoma completo das células de MW presentes na medula óssea, juntamente com outros testes de confirmação, foi utilizada para demonstrar a mutação MYD88 L265P amplamente expressa em doentes com MW, bem como mutações CXCR4. A presença ou ausência destas mutações é útil no diagnóstico e tratamento da MW.

Estão disponíveis outras variações de sequenciação do genoma, incluindo a sequenciação do exoma completo, que é uma técnica para sequenciar apenas o subconjunto de DNA que codifica as proteínas (o exoma). Os seres humanos possuem cerca de 180 000 destes genes, o que constitui cerca de 1% do genoma humano, ou aproximadamente 30 milhões de

pares de bases. O objetivo desta abordagem é identificar a variação genética responsável por determinadas doenças comuns sem os custos elevados que estão atualmente associados à sequenciação do genoma completo.

Embora a sequenciação do genoma não seja atualmente utilizada no cenário clínico da MW, tornou-se uma ferramenta de investigação amplamente utilizada, responsável por muitas descobertas recentes sobre a doença, e está a ser incorporada como parte dos testes em determinados ensaios clínicos. À medida que a sequenciação do genoma se torna menos dispendiosa, pode ser expectável que um dia se verifique uma utilização clínica mais generalizada do mesmo.

Testes para determinadas patologias na MW

Amiloidose

A amiloidose é um grupo de patologias de diversas etiologias caracterizadas pela acumulação de proteínas fibrilares insolúveis (amiloide) em vários órgãos e tecidos do organismo, de modo que a função vital é ameaçada. As situações de doença associadas podem ser inflamatórias, hereditárias ou neoplásicas e a acumulação pode ser local ou sistémica. Geralmente, a amiloidose na MW é provocada por fragmentos de cadeias leves e afeta predominantemente os rins e o coração.

Podem ser utilizados diversos testes para diagnosticar a amiloidose e para determinar quais as partes do corpo afetadas. Uma biópsia é a única forma de efetuar um diagnóstico definitivo de amiloidose. Esta biópsia consiste numa pequena porção de tecido, geralmente gordura abdominal, que é corado para detetar a presença de amiloide e examinado ao microscópio. Um método alternativo é a biópsia por aspiração com agulha fina (FNAB) a partir de gordura subcutânea. Pode ser utilizada imagiologia para descobrir se órgãos como o coração ou os rins foram afetados. As biópsias também podem ser obtidas a partir do fígado, dos nervos, do coração ou dos rins. Estes são procedimentos mais invasivos.

A técnica de coloração de anticorpos por fluorescência direta é utilizada para detetar a presença de acumulações de complexos imunes em tecidos como os rins e para o diagnóstico histológico da amiloidose. Neste método, uma molécula de interesse é detetada diretamente, através de um anticorpo identificado ou marcado com uma molécula fluorescente.

Uma vez diagnosticados com amiloidose de cadeia leve, os doentes podem ser monitorizados relativamente ao estado de atividade da doença por meio de ensaios de cadeia leve livre no soro, descritos numa seção anterior.

Anemia

A definição mais simples de anemia é uma patologia que ocorre quando uma pessoa não tem glóbulos vermelhos saudáveis suficientes. É a perturbação sanguínea mais comum e também a manifestação mais comum da infiltração de células linfoplasmocíticas na medula óssea de doentes com MW. Os sintomas de anemia dão muitas vezes início ao processo que conduz a um diagnóstico de MW. Estes sintomas podem incluir palidez, fraqueza, fadiga, tonturas, palpitações cardíacas e falta de ar.

Para diagnosticar a anemia, um médico pode fazer perguntas sobre o historial médico e familiar, realizar um exame físico e solicitar um hemograma completo (CBC), descrito anteriormente neste folheto. O número de glóbulos vermelhos, o hematócrito, a hemoglobina e os índices hematimétricos são de particular interesse. Os glóbulos vermelhos também podem ser examinados ao microscópio quanto ao tamanho, forma e cor incomum.

Um médico pode solicitar testes complementares para determinar a causa subjacente. Estes podem incluir a procura de uma fonte de perda crónica de sangue (colonoscopia, endoscopia), deficiência de ferro (exames de ferro no sangue), défices vitamínicos, presença de aglutininas a frio, teste de antiglobulina direto, análise à urina, composição sérica, etc. No caso da MW, muitas vezes é necessário examinar uma amostra de medula óssea para obter um diagnóstico completo da causa da anemia.

Existem mais de 400 tipos de anemia, divididas em três grupos principais pela causa geral:

Anemia provocada por perda de sangue – As hemorragias podem causar a perda de glóbulos vermelhos, o que muitas vezes pode ocorrer lentamente ao longo de um período de tempo prolongado e passar despercebido. Este tipo de hemorragia crónica resulta frequentemente do seguinte:

- Patologias gastrointestinais, como úlceras, hemorroidas, gastrite (inflamação do estômago) e cancro.

- A utilização de fármacos anti-inflamatórios não esteroides (NSAID), como a aspirina ou o ibuprofeno, que podem causar úlceras e gastrite.
- Outras situações de saúde, como gravidezes múltiplas e ciclos menstruais abundantes.

Anemia provocada por produção baixa ou anómala de glóbulos vermelhos – Com este tipo de anemia, o organismo pode produzir uma quantidade insuficiente de glóbulos sanguíneos ou os glóbulos sanguíneos podem não funcionar de forma correta. Os glóbulos vermelhos podem ser anómalos ou em quantidade reduzida devido a uma forma anormal, anomalias na hemoglobina, falta de minerais e de vitaminas necessários para uma produção adequada de glóbulos vermelhos ou patologias crónicas na medula óssea. As patologias associadas a estas causas de anemia incluem as seguintes:

- Patologias hereditárias – anemia falciforme, talassemia
- Anemia por deficiência de ferro
- Défice de vitaminas – por ex., vitamina B12 e folato
- Problemas na medula óssea e nas células estaminais – anemia aplásica, mielodisplasia
- Outros problemas de saúde crónicos, como leucemia ou linfoma – As células tumorais aumentam e ocupam as células normais que produzem o sangue na medula, de modo que estas não conseguem satisfazer adequadamente a necessidade de RBC do organismo. Alguns cancros podem produzir quimiocinas ou substâncias que podem interferir nos mecanismos normais de formação de glóbulos vermelhos. A doença renal crónica pode provocar anemia porque os rins não conseguem produzir eritropoetina, uma hormona que estimula a produção de glóbulos vermelhos, em quantidade suficiente.

Anemia provocada pela destruição de glóbulos vermelhos - Quando os glóbulos vermelhos se tornam frágeis e sofrem uma rutura prematura (hemólise), esta situação é conhecida como anemia hemolítica. A anemia hemolítica pode estar presente à nascença ou pode desenvolver-se posteriormente. Por vezes, não existe uma causa conhecida. As causas conhecidas da anemia hemolítica podem incluir:

- Fatores de stress, como infeções, medicamentos, veneno de cobra ou de aranha ou certos alimentos, como favas, se a pessoa tiver deficiência de glucose 6-fosfato desidrogenase
- Toxinas derivadas de doença hepática ou renal avançada
- Enxertos vasculares, válvulas cardíacas protéticas, tumores, queimaduras graves, exposição a determinados produtos químicos, hipertensão grave e distúrbios de coagulação
- Um baço aumentado pode aprisionar os glóbulos vermelhos e destruí-los antes destes serem programados para uma morte celular normal
- Ataque inadequado pelo sistema imunitário - Em casos raros de MW, as células B cancerígenas produzem IgM monoclonal que inicia um ataque de anticorpos aos glóbulos vermelhos do próprio organismo a temperaturas baixas, causando a sua destruição. Esta patologia é denominada doença por aglutininas a frio ou anemia hemolítica a frio. Ver **doença por aglutininas a frio** a seguir.

Doença por aglutininas a frio (CAD)

A doença por aglutininas a frio é uma anemia hemolítica autoimune causada por autoanticorpos chamados aglutininas a frio que se ligam aos glóbulos vermelhos às temperaturas mais baixas presentes nos capilares da pele e tecidos subcutâneos, provocando a destruição dos glóbulos vermelhos (hemólise). Se estes anticorpos estiverem presentes em grandes quantidades, podem desencadear uma destruição significativa de glóbulos vermelhos que resulta em anemia. As aglutininas a frio podem ser detetadas em níveis baixos em doentes normais, mas geralmente são insignificantes. A presença de aglutininas a frio é utilizada para ajudar a diagnosticar certos tipos de pneumonias atípicas e certas anemias hemolíticas.

São utilizados diversos testes para diagnosticar a doença por aglutininas a frio e determinar qualquer patologia eventualmente associada. Estes incluem um hemograma completo, contagem de reticulócitos, análise à urina, título de

aglutininas a frio, composição sérica e teste de antiglobulina direto (também chamado DAT ou teste de Coombs direto). Outros testes podem envolver serologia para doenças infecciosas e autoimunes, eletroforese de proteínas séricas, aspiração e biópsia da medula óssea e citometria de fluxo. Algumas análises ao sangue são afetadas pela realização à temperatura ambiente no laboratório e podem ter de ser repetidas após o aquecimento das amostras.

Crioglobulinemia

Crioglobulinas significa literalmente "anticorpos frios no sangue" e refere-se ao facto de os anticorpos envolvidos se precipitarem a uma temperatura inferior a 37 °C (temperatura corporal) e depois voltarem a dissolver-se após aquecimento. Ao contrário dos autoanticorpos das aglutininas a frio, as crioglobulinas não se ligam aos glóbulos vermelhos. As crioglobulinas podem produzir uma série de sintomas porque o anticorpo precipitado obstrui fisicamente os vasos sanguíneos mais pequenos. Os doentes com MW com crioglobulinemia podem apresentar cianose e sentir dores e entorpecimento dos dedos das mãos e dos pés quando expostos ao frio. A doença clínica também pode estar associada à formação de depósitos de imunocomplexos antigénio-anticorpo (imunocomplexos crioprecipitáveis) nos rins e outros tecidos.

Foram descritos três tipos de crioglobulinemia: tipo I (crioglobulinas monoclonais); o tipo II (imunocomplexos combinados IgM monoclonal-IgG policlonal) também pode ser observado em doenças autoimunes; o tipo III (imunocomplexos combinados IgM policlonal-IgG policlonal) pode ser observado em doenças autoimunes, infeções e outras doenças.

Os doentes com MW devem realizar o teste de crioglobulinemia no diagnóstico, uma vez que esta pode não apenas complicar o tratamento, mas também afetar os resultados de outros testes laboratoriais utilizados na gestão da doença. Para o teste de crioglobulina, é colhida uma amostra de sangue em tubos quentes (37 °C) e mantida quente enquanto o soro é removido por centrifugação. A amostra de soro é então incubada a 4 °C e observada quanto ao desenvolvimento de um precipitado. O tipo I tem tendência a precipitar em 24 horas, enquanto o tipo III pode demorar até 7 dias. Outros testes podem ajudar a caracterizar o tipo e a gravidade da crioglobulina presente. Estes incluem o teste para fator reumatoide e outros autoanticorpos, títulos séricos para infeções virais e outras, análise à urina, avaliação do complemento, eletroforese de proteínas séricas, viscosidade sérica, exames da função hepática e biópsia de tecidos.

Neuropatia periférica (PN)

A neuropatia periférica é um quadro clínico no qual existe um problema permanente ou transitório no funcionamento dos nervos fora da espinal medula. No caso da MW, a neuropatia pode ser causada pela ligação e ataque da IgM monoclonal aos componentes do nervo, tais como a bainha de mielina, ou como resultado de determinados tratamentos para a MW que são neurotóxicos. Os sintomas de uma neuropatia podem incluir entorpecimento, fraqueza, sensação de ardor dolorosa e perda de reflexos. As dores podem ser ligeiras ou intensas e incapacitantes.

Podem ser realizados vários testes para determinar a causa e a extensão da neuropatia e estes são utilizados em articulação com o quadro clínico do doente:

Eletromiografia (EMG) – A eletromiografia mede as descargas elétricas mínimas produzidas nos músculos esqueléticos tanto em repouso como durante a contração voluntária e é utilizada para o diagnóstico de doença neuromuscular. O eletrodo para EMG é introduzido na pele e a descarga elétrica resultante ou o potencial da unidade motora é registado. Os exames de condução dos nervos, que constituem um protocolo de diagnóstico separado, podem ser realizados simultaneamente. Os exames de condução dos nervos medem a velocidade com que os nervos transmitem sinais elétricos e são frequentemente utilizados para diagnosticar neuropatia periférica, bem como a síndrome do túnel cárpico.

Exames de condução dos nervos – Estes exames são um método não invasivo de avaliação da capacidade de um nervo de transmitir um impulso nervoso e da respetiva velocidade de transmissão. Os nervos sensoriais e motores periféricos maiores são estimulados eletricamente em vários intervalos ao longo de um nervo motor. Por norma, são colocadas duas placas de metal sobre a pele a uma determinada distância uma da outra. Um estímulo elétrico passa através de uma placa e faz o nervo disparar, resultando num potencial de ação muscular "composto" que pode ser medido e registado.

Análises ao sangue – Estas avaliam a presença de diabetes, défice de cobalamina, disfunção da tiroide, infeção pelo HIV, doença de Lyme, sífilis e patologias autoimunes, bem como anticorpos anti-MAG e antigangliosídeos.

Perturbações visuais

A MW pode afetar a visão, nomeadamente se um doente apresentar sinais de hiperviscosidade devido a níveis elevados de IgM, geralmente superiores a 3000 mg/dl. Alguns dos testes utilizados para monitorizar perturbações visuais são os seguintes:

Fundoscopia (exame fundoscópico, oftalmoscopia) – Refere-se ao exame da parte posterior do olho (fundo) com um oftalmoscópio, que faz parte do exame de rotina de um doente. A oftalmoscopia permite uma avaliação ampliada dos vasos sanguíneos, nervos e retina. Esta técnica permite visualizar facilmente hemorragias retinianas, descolamentos de retina e vasos sanguíneos dilatados, que podem ocorrer em doentes com viscosidade sérica elevada, e outras anomalias.

Tonometria – Esta técnica mede a pressão intraocular (em mm Hg) por pressão direta ou um sopro de ar no globo ocular. A tonometria é utilizada para diagnosticar e gerir o glaucoma e a hipertensão ocular e no exame ocular de rotina. Uma pressão intraocular normal varia entre 15 e 20 mm Hg. Um oftalmologista com experiência em MW observou que a viscosidade sérica elevada pode ser um fator de risco para glaucoma de baixa e alta pressão, mas especialistas oncológicos em MW não observaram uma associação do glaucoma à MW.

Declaração de visão da IWWMF

Um mundo sem MW (Macroglobulinemia de Waldenström)

Declaração de missão da IWWMF

Apoiar e educar todas as pessoas afetadas pela macroglobulinemia de Waldenström (MW), enquanto se avança com a descoberta de uma cura

Publicado pela International Waldenström's Macroglobulinemia Foundation (IWWMF)

Estas informações foram facultadas pela IWWMF sem qualquer custo adicional. Considere aderir e/ou contribuir para a IWWMF para permitir que possamos continuar a fornecer materiais como este, por forma a apoiar a investigação e alcançar tratamentos mais eficazes e uma cura para a Macroglobulinemia de Waldenström. Pode aderir e/ou contribuir através do nosso site, www.iwwmf.com, ou pode enviar o seu contributo para: 6144 Clark Center Avenue, Sarasota, FL 34238.



6144 Clark Center Avenue
Sarasota, FL 34238
Ph: 941-927-4963 Fax: 941-927-4467
www.iwwmf.com
Email: info@iwwmf.com

A IWWMF é uma organização sem fins lucrativos 501(c)(3) isenta de impostos, com o n.º de identificação fiscal 54-1784426.
Revisto em março de 2020