

## ALTERAÇÕES OCULARES NO MIELOMA MÚLTIPLO

Dr. MÁRIO LUIZ DE CAMARGO \*  
Dr. FÁBIO VILLI \*\*

O Mieloma Múltiplo é uma moléstia que apresenta variadas manifestações sistêmicas e, embora mais raras, as alterações oftalmológicas são numerosas. O propósito desse trabalho é fazer uma revisão dessas alterações e apresentar um caso de especial interesse pela sua raridade, em que a órbita foi primariamente envolvida, e que o diagnóstico foi feito a partir de queixas puramente oftalmológicas.

A Mielomatose é uma doença neoplásica produzida pela proliferação de uma célula característica — célula do mieloma — considerada uma célula plasmática anormal produtora de uma ou mais proteínas diferentes, semelhantes à gama-globulina normal. Esta célula plasmática é caracterizada por forma irregular, citoplasma abundante, núcleo excêntrico e presença de vacúolo paranuclear fracamente corado pela hematoxilina-eosina.

Clinicamente caracteriza-se pelo desenvolvimento de tumores crescendo da medula óssea ou ocasionalmente de tecidos extra-ósseo, que produzem dor, fraturas patológicas, anemia, perda de peso e fadiga. O estudo radiológico demonstra lesões osteolíticas típicas. A urina apresenta em 40-50% dos casos a proteína de Bence-Jones. A anemia, em geral, é moderada, podendo ser intensa, normocítica e às vezes macrocítica. O número de leucócitos pode estar normal, baixo ou aumentado, e o de plaquetas normal. Apresenta hiperproteinemia em 50-65% dos casos devido à fração globulina e o soro pode precipitar ou coagular espontaneamente a baixas temperaturas (crioglobulina). Aparece hipercalcemia em 20-53% dos casos e, de regra, não é acompanhado de diminuição do fósforo plasmático ou aumento da fosfatase alcalina diferindo portanto das alterações encontradas no hiperparatireoidismo primário. A biópsia de medula revela a presença de células tumorais características.

Embora o prognóstico seja desfavorável e a morte ocorra após uma sobrevida média de 2 a 3 anos apesar do tratamento e em alguns casos mais rapidamente, a evolução é bastante variável e alguns pacientes podem viver muitos anos.

---

\* Residente de 2º ano do Departamento Oftalmologia e Otorrinolaringologia da FMUSP (Serviço Prof. Paulo B. Magalhães).

\*\* Residente de 1º ano do Departamento Oftalmologia e Otorrinolaringologia da FMUSP (Serviço Prof. Paulo M. Magalhães).

A Mielomatose pode envolver os globos oculares e seus anexos de várias formas que podem ser classificadas em dois grupos:

A — Resultantes diretamente da neoplasia

1. Mieloma da cavidade orbitária
2. Paralisia de nervos oculares
3. Infiltração intraocular
4. Comprometimento das vias ópticas

B — Resultantes das alterações sangüíneas associadas

1. Alterações retinianas
2. Alterações de córnea e conjuntiva
3. Depósitos proteicos intra-oculares

A1. MIELOMA DA CAVIDADE ORBITÁRIA

Ocasionalmente a órbita pode ser envolvida no Mieloma Múltiplo e os sinais e sintomas de tumor orbitário podem ser as primeiras manifestações da moléstia. O envolvimento orbitário pode ser dividido, segundo Clarke (1953), em:

- a) Primário — Quando a mielomatose produz um tumor originado das paredes ou conteúdo orbitário.
- b) Secundário — Quando um mieloma para-orbital originado de ossos adjacentes ou seios para-nasais invade secundariamente a órbita.

Freqüentemente os ossos do crânio são envolvidos nos casos de Mieloma Múltiplo e ocasionalmente produzem invasão orbitária. Entretanto o acometimento primário é mais raro e o caso que ora apresentamos pertence a este grupo. Uma revisão da literatura demonstrou 17 casos de Mieloma primário de órbita. (Quadro I).

É muito difícil saber a exata incidência de mieloma de órbita. No entanto, sua raridade é demonstrada pelo fato de que Forrest revendo 222 tumores intra-orbitários incluiu só um caso de mielomatose, Offret encontrou dois casos em uma revisão de 676 tumores orbitários, Pfeifer encontrou um caso entre 220 exoftalmos e Godtfredsen não registrou nenhum caso analisando 78 tumores orbitários representando 10.000 admissões em uma clínica oftalmológica durante 15 anos.

O Mieloma orbitário pode produzir edema de papila unilateral. Quando ocorre aumento da pressão intracraniana devido a mieloma intracraniano pode ocorrer papiledema bilateral.

Quadro I

Autor	Data	Sexo	Idade
Quackenboss e Verhoeff	1906	M	58
Mieremet	1915	F	57
Morax	1919	M	42
Branham e Lewis	1921	M	63
Greenough	1921	M	48
Holm	1932	F	73
Cruickshank	1937	M	30
Flynn e Sailer	1941	M	68
Claisse	1949	M	31
Geréb	1950	F	56
McEvoy	1950	F	80
Driessens	1951	F	45
Offret	1951	F	57
Clarke	1953	M	67
Handousa	1955	F	50
Vernon	1955	F	60
Jain	1964	F	40

## A2. PARALISIA DE NERVOS OCULARES

Uma das complicações causadas pela invasão da base do crânio pelo Mieloma é a paralisia de nervos oculares. Geralmente há mielomatose disseminada, mas a paralisia pode ser uma das primeiras manifestações da moléstia. É causada pela compressão direta do nervo pelo tumor. A paralisia do sexto par é a mais frequente; a do terceiro e quarto par são menos comuns; pode ser bilateral e inclusive ocasionar oftalmoplegia completa. (Clarke, 1955). O tratamento é ineficaz embora possa haver remissão espontânea do quadro.

## A3. INFILTRAÇÃO INTRAOCULAR

Quase todas as vísceras e tecidos moles são susceptíveis de infiltração pelo Mieloma Múltiplo. (Willis, 1948) No globo ocular foi descrito infiltração da coróide, iris e esclera pelas células do Mieloma. (Stock, 1918, Bronstein, 1956; Sanders, 1967).

Embora não se saiba ao certo acredita-se que o envolvimento ocular seja através de mecanismo metastático. Os achados clínicos não foram relatados do ponto de vista oftalmológico e o exame anátomo-patológico revelou agrupamentos de células de mieloma nas estruturas supra-citadas ou então infiltração difusa da coróide pelas referidas células.

#### A4. COMPROMENTIMENTO DAS VIAS ÓPTICAS

A mielomatose no crânio pode provocar o envolvimento das vias ópticas quando o tumor as invade comprimindo-as. O Mieloma pode acometer, dependendo de sua localização, qualquer parte das vias ópticas desde o nervo óptico até a córtex cerebral produzindo diversos graus de diminuição de visão até completa cegueira e variadas alterações de campo visual. Um único caso provado histologicamente de infiltração do nervo óptico pelas células do mieloma foi demonstrado por Gudas (1971).

#### B1. ALTERAÇÕES RETINIANAS

Embora não se conheça exatamente sua incidência não são raras as alterações retinianas na mielomatose, que incluem:

- a) Turgescência e sinuosidade aumentada das veias retinianas.
- b) Exsudatos e hemorragias retinianas superficiais numerosas principalmente na periferia, embora também possam envolver a mácula. São de forma variada, geralmente arredondadas ou ovais. Podem apresentar, como em nosso caso, o centro mais pálido devido ao acúmulo de leucócitos.
- c) Tromboses venosas e inclusive um caso relatado de glaucoma hemorrágico após oclusão da veia central da retina. (Jochman e Schum, 1901).
- d) Aparecimento de circulação arterial e venosa fragmentada pela compressão progressiva do globo ocular consequente às alterações hemodinâmicas. (Danis, Brauman e Coppez, 1955).
- e) Microaneurismas também foram descritos aparecendo principalmente na periferia da retina e seu aspecto é semelhante ao do Diabetes. (Ashton, 1965 e Sanders, 1967).

Estas lesões são produzidas porque a moléstia causa anemia e um distúrbio das proteínas plasmáticas com aumento da viscosidade sanguínea tendendo a auto-aglutinação. (Wadestrom, 1952).

#### B2. ALTERAÇÕES DE CÓRNEA E CONJUNTIVA

Dois tipos de alterações foram descritas na córnea de pacientes portadores de Mieloma múltiplo:

- a) tipo cristalino (Aronson e Shaw, 1959)
- b) tipo distrofia profunda (François e Rabaey, 1961).

Essas alterações são encontradas raramente e muitos artigos de revisão das complicações oculares do Mieloma Múltiplo não as mencionam. São constituídas por infiltração do estroma corneano e conjuntiva bulbar por células contendo numerosos depósitos cristalinos em seu citoplasma. Foram encontrados também cristais morfológicamente idênticos nas células plasmáticas da medula óssea. (Pinkerton e Robertson, 1969).

### B3. DEPÓSITOS PROTEICOS INTRAOCULARES

Allen (1961) descreveu um caso de paciente com mielomatose portador de cisto de pars plana em estudo realizado em 28 pacientes com cistos de pars plana. Ashton (1965) descreveu dois casos semelhantes em que encontrou múltiplos cistos no corpo ciliar, pars plana e entre a coróide e retina. São formados pelo acúmulo de um material esbranquiçado, PAS positivo, geralmente localizados na pars plana entre as camadas de epitélio pigmentado e não pigmentado. Embora não se tenha feito uma análise química completa, verificou-se sua constituição proteica.

Slansky et al (1966) encontrou cistos característicos de corpo ciliar e pars plana em sete pacientes com Mieloma Múltiplo. Sanders et al (1967) em 15 olhos estudados histologicamente de pacientes com mielomatose encontrou cinco com cistos de pars plana e acredita serem patologicamente característicos da Mielomatose.

Em todos casos os cistos foram descritos pós-mortem, mas Gudas (1971) conseguiu detectar "in vivo", através de exame com depressão escleral, múltiplos cistos de pars plana em um paciente portador de Mieloma Múltiplo.

Embora sua histogênese não esteja completamente explicada acredita-se que esses depósitos sejam derivados das anomalias plasmáticas encontradas na circulação.

Apresentação do caso:

O.J.S.L.D., reg. HC:1024590, 46 anos, feminino, branca, portuguesa.

Em 12/3/1973 procurou o Depto. de Oftalmologia do Hospital das Clínicas de São Paulo, serviço do Prof. Paulo Braga de Magalhães, com queixa de: Manchas escuras na periferia dos campos visuais em AO há 40 dias, diplopia há um mês e proptose de OD há 20 dias. Acompanhando o quadro apresentava lacrimejamento e ocasionalmente dor em pontadas no globo ocular direito.

Exame físico: Bom estado geral com anemia cutâneo-mucosa acentuada.

Exame ocular: OD — Proptose e desvio do globo ocular para baixo, diminuição do sulco órbito-palpebral, tumoração na região orbitária temporal superior propagando-se para a região temporal de aproximadamente 4 cm x 1,5 cm em seus maiores diâmetros, de forma irregular, com consistência elástica, sem alterações cutâneas. O OD apresentava ainda discreto edema palpebral com ligeira congestão venosa conjuntival.

OE — Apresentava-se completamente normal.

Motilidade extrínseca: O movimento do globo ocular direito estava limitado discretamente principalmente em abdução e supradução.

Cover test: XT e HT E/D

Pressão intraocular: OD-20 mmHg OE-14 mmHg

Oftalmoscopia: Papilas normais bilateralmente; aumento da tortuosidade e congestão venosa; hemorragias retinianas superficiais irregulares, geralmente arredondadas ou ovais com a área central mais pálida, em AO.

Acuidade visual corrigida — OD: 20/100 OE: 20/25

Exoftalmometria mostrou 22 mm à direita e 15 mm à esquerda.

Campos visuais: Discreta contração nasal superior devido ao edema de pálpebra.

#### EXAMES SUBSIDIÁRIOS

Hemograma: eritrócitos: 2.000.000; Hemoglobina: 5,9 g/100 ml (37%)

Leucócitos: 4.000/mm<sup>3</sup>; bastonetes neutrófilos: 7%; segmentados: 52%; Eosinófilos: 0%; Plaquetas: 160.000/mm<sup>3</sup>

Eletroforese de proteínas séricas: Proteínas totais: 9,80 g/100 ml; albumina: 2,97, alfa-1: 0,45, alfa-2: 0,87, Beta: 0,80, gama: 4,71 (fração gama monoclonal de mobilidade eletroforética rápida coincidente com fração beta sugestiva de Mieloma de IgM).

Fósforo inorgânico no soro: 2,6 mg/100 ml

Ácido úrico: 3,6 mg/100 ml

Fosfatase alcalina: 21 unidades

Cálcio: 10,2 mg/100 ml

Pesquisa de proteína de Bence-Jones na urina: negativa

Mielograma: Série granulocítica: hipocelularidade absoluta; processo maturativo conservado. Série vermelha: hipocelular e normomaturativa, eritropoese mostrando formas micro e macronormoblásticas. Série linfomono-plasmocitária: intensa plasmocitose observando-se plasmócitos gigantes e exibindo nucléolos evidentes. Há também alguns plasmócitos "flamejantes". Série: Megacariocitária: hipocelular e hipoplaquetogênica. Série intersticial: ndn (quadro medular superponível ao de Plasmocitoma).

Estudo radiológico: Massa tumoral com densidade de partes moles na região orbitária direita. Erosão dos contornos orbitários, pequena e grande asas do esfenóide, arco zigomático direito e teto do antro maxilar.

Buracos ópticos normais. Rarefação intensa do dorso e assoalho selar.

Pequenos focos de osteólise na calota craniana.

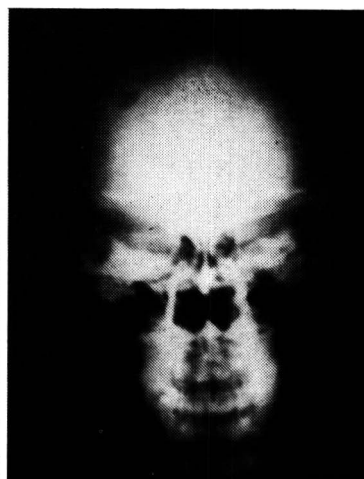
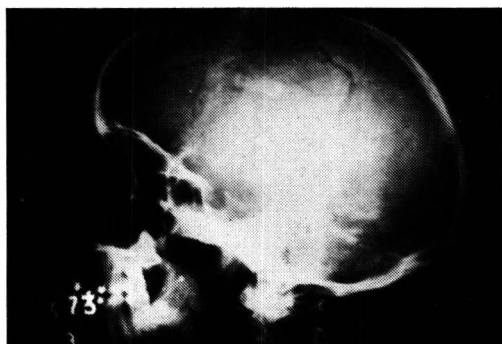
Biópsia do tumor: no material examinado foram encontrados raros neutrófilos, eritrócitos e numerosos plasmócitos com caracteres mielomatosos.

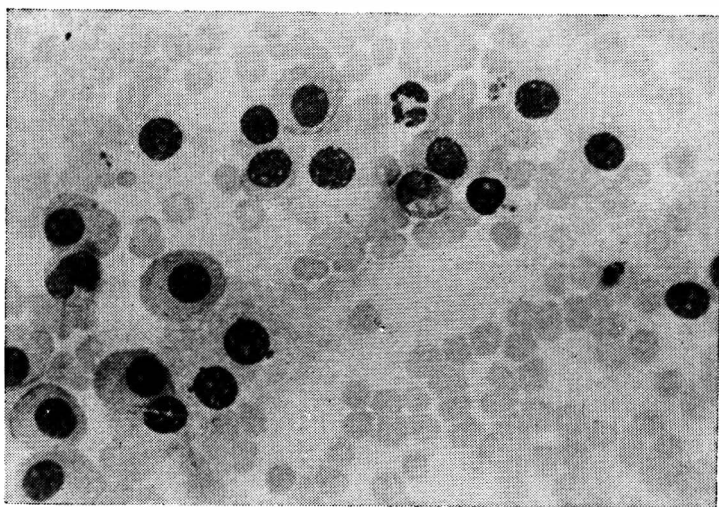
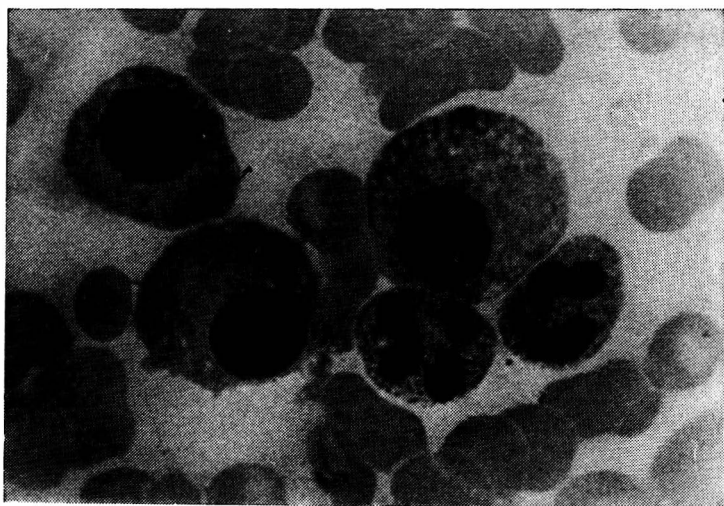
Evolução: O estado geral não se alterou; o tumor orbitário aumentou de tamanho durante os primeiros dias de internação e regrediu quase que totalmente após tratamento radioterápico. Previamente à radioterapia foi administrado Alkeran; como não houve melhora e apareceu depressão medular acentuada foi suspenso o medicamento.

#### SUMARIO

O Mieloma Múltiplo apresenta variadas manifestações sistêmicas e embora mais raras, as alterações oftalmológicas são numerosas. Podem ser classificadas em: Resultantes diretamente da neoplasia: 1. Mieloma da cavidade orbitária 2. Paralisia de nervos oculares 3. Infiltração intraocular 4. Comprometimento das vias ópticas; Resultantes das alterações sanguíneas associadas: 1. Alterações retinianas 2. Alterações de córnea e conjuntiva 3. Depósitos proteicos intraoculares.

Os autores fazem uma revisão do assunto e apresentam em caso de especial interesse em que a órbita foi primariamente envolvida.







## SUMMARY

Multiple myelomatosis presents many systemic manifestations and numerous but rare ocular alterations, that can be classified in: Directly related to the neoplasia: 1. Socket myeloma 2. Ocular nerves palsy 3. Inner eye infiltration 4. Visual pathways damage; Related to blood alterations: 1. Alteration of the retina 2. Cornea and conjunctiva involvement 3. Inner eye proteic deposits.

The authors make a revision of the subject and present a case in which there was a primary socket involvement.

## BIBLIOGRAFIA

- ALLEN, R. A., MILLER, D. H. and STRAATSMA, B. R.: Cysts of the posterior Ciliary Body, *Arch. Ophth.*, 66:302, 1961.
- ARONSON, S. B., and SHAW, R.: Corneal Crystals in Multiple Myeloma, *Arch. Ophth.*, 61:541, 1959.
- ASHTON, N.: Ocular Changes in Multiple Myelomatosis, *Arch. Ophth.*, 73:487-494, 1965.
- BRONSTEIN, M.: Ocular Involvement in Multiple Myeloma, *Arch. Ophth.*, 55:188-192, 1956.
- CARR, R. E. and HENKIND, P.: Retinal Findings Associated With Serum Hyperviscosity, *Am. J. Ophth.*, 56:23-31, 1963.
- CLARKE, E.: Plasma Cell Myeloma of the Orbit, *Brit. J. Ophth.*, 37:543, 1953.
- CLARKE, E.: Ophthalmological complications of Multiple Myelomatosis, *Brit. J. Ophth.*, 39:233-236 1955.
- DNIS, P., BRAUMAN, J. and COPPEZ, P.: Les lésions du fond d'oeil au cours de certaines hyperprotéinémies, *Acta Ophth.*, 33:33-52, 1955.
- DUKE-ELDER, W. S.: Text-Book of Ophthalmology, Vol. V, p. 5559. St. Louis, C. V. Mosby Company.
- FRANÇOIS, J. and RABAEY, M.: Corneal Dystrophy in Paraproteinémie, *Am. J. Ophth.*, 52:895, 1961.
- GUDDAS, P. P.: Optic Nerve Myeloma, *Am. J. Ophth.*, 71:1085, 1971.
- HANDOUSA, A.: Multiple Myelomatosis with Proptosis, *Brit. J. Ophth.*, 39:41-43, 1955.
- JAIN, B. S.: Solitary Myeloma of the Orbit, *Am. J. Ophth.*, 58:855, 1964.
- LUXEMBERG, M. N. and Mansolf, F.: Retinal circulation in the Hyperviscosity Syndrome, *Am. J. Ophth.*, 70:588-598, 1970.
- PINKERTON, R. M. H. and ROBERTSON, D.: Corneal and Conjunctival Changes in Dysproteinemia, *Invest. Ophth.*, 8:357-364, 1969.
- SANDERS, T. E., PODOS, S. M. and ROSENBAUM, L. J.: Intraocular Manifestations of Multiple Myeloma, *Arch. Ophth.*, 77:789, 1967.
- OFFRET, M. G. and DUMAS, J.: Histopathologie Oculaire dans un Cas de Dysglobulinémie, *Bull. Soc. Opht. Franc.*, 2:156, 1959.
- SLANSKY, H. H. et al.: Ciliary Body Cyst in Multiple Myeloma, *Arch. Ophth.* 76:686, 1966.
- WALDENSTRÖM, J.: *Advanc. Int. Med.*, 5:398, 1952.
- WALSH, F. B.: *Clinical Neuro-Ophthalmology*, Williams and Wilkins, Baltimore.
- WILLIS, R. A.: *Pathology of Tumors*, St. Louis, Mosby Company.