

# **MIELOMA MÚLTIPLE: EXPERIENCIA DIAGNÓSTICA**

**A PROPÓSITO DE UN CASO CLÍNICO EN LA FSFB**

**A. Vargas - Zapata**



*Dedicated to improving the quality of life  
of myeloma patients while working  
towards prevention and a cure.*

# MIELOMA MÚLTIPLE: EXPERIENCIA DIAGNÓSTICA

## A PROPÓSITO DE UN CASO CLÍNICO EN LA FUNDACIÓN SANTAFÉ DE BOGOTÁ

A. Vargas – Zapata

**Resumen.** El mieloma múltiple es una enfermedad hemato-oncológica de origen clonal caracterizada por la proliferación anormal de células plasmáticas que producen un reemplazo progresivo de las demás líneas hematopoyéticas en la médula ósea y en el 95% de los casos condicionan la producción aumentada de inmunoglobulinas defectuosas, predominantemente IgG e IgA, detectadas en suero como un pico monoclonal en la electroforesis de proteínas. La enfermedad se presenta con una incidencia mayor en hombres hacia la quinta a sexta década de la vida y es considerada hasta el momento como una entidad incurable cuyo tratamiento se enfoca a obtener el mayor tiempo de supervivencia libre de síntomas, de ahí la importancia del diagnóstico precoz y de la sospecha clínica en todo paciente que se presente con un cuadro clínico de etiología inexplicable caracterizado por: deterioro progresivo de la función renal o insuficiencia renal aguda, síndrome anémico asociado o no a citopenias, dolor óseo agudo o crónico asociado o no a fracturas patológicas y/o trastornos endocrinológicos de reciente diagnóstico. A continuación se presenta el reporte de un caso clínico de mieloma múltiple, en un paciente masculino de 85 años que ingresa al servicio de urgencias con síntomas inespecíficos de tres días de evolución dados por astenia, adinamia y dolor lumbo-costal derecho tras sufrir caída desde su propia altura; al ingreso y durante estancia hospitalaria se solicitaron estudios paraclínicos e imagenológicos con los siguientes hallazgos: Pancitopenia, función renal alterada, hipercalcemia, hiperuricemia, hiperglucemia y valor elevado de TSH. Ante los hallazgos encontrados y la fuerte asociación entre ellos se procede a solicitar exámenes diagnósticos específicos con los cuales se confirmó el diagnóstico de mieloma múltiple en estadio II, categoría 1, según el Nuevo Sistema de Estadaje Internacional.

**Palabras claves:** mieloma múltiple, insuficiencia renal, hipercalcemia, dolor lumbar, anemia, proteína M

### Introducción.

El mieloma múltiple es una neoplasia de células plasmáticas que cursa con proliferación de plasmocitos tumorales en la médula ósea, hipergamaglobulinemia y daño de órgano blanco. Representa el 15% de las neoplasias hematológicas y su incidencia ha venido en ascenso constante en los últimos 30 años al mejorar las técnicas diagnósticas y al aumentar la

esperanza de vida en la población general. Así, durante el 2002, las enfermedades hematológicas representaron el 6,9% de todas las neoplasias del Instituto Nacional de Cancerología, y de éstas, el 7,5% correspondió a casos nuevos de mieloma múltiple. La incidencia aumenta en forma progresiva con la edad, con un pico máximo entre los 50 y los 60 años, siendo sólo el 2% de los casos correspondientes a pacientes menores de 40 años, es de predominio en el género masculino y en la raza negra en una relación de 2:1. El hecho que se observe una tendencia a realizar el diagnóstico en pacientes con más de 55 años implica que los factores del medio ambiente

puedan tener un efecto causal superior, sin embargo el patrón epidemiológico es oscuro y sus causas aún inciertas.

Las manifestaciones clínicas más comunes están relacionadas con el daño de órgano blanco, manifestadas en forma de anemia o pancitopenia, dolor óseo como síntoma más común en el 70% de los casos y fracturas patológicas. Suelen encontrarse otras expresiones derivadas de la hipercalcemia por daño óseo o asociadas a la insuficiencia renal, así mismo, el hallazgo de más de 30 g por litro de proteína monoclonal, más de 10% de plasmocitos en la médula ósea y el compromiso de dos órganos blancos en un año, manifestado por hipercalcemia, daño renal, anemia, lesiones óseas, manifestaciones derivadas de hiperviscosidad e infecciones bacterianas recurrentes, son considerados criterios clínicos para el diagnóstico oportuno de la enfermedad.

La estadificación de los pacientes con mieloma múltiple juega un papel importante para el tratamiento y pronóstico de la enfermedad; la estadificación se ha realizado tradicionalmente según la clasificación propuesta por Durie y Salmon, sin embargo, el sistema de estadificación recientemente propuesto por el International Staging System divide los pacientes en tres grupos de riesgo con base en los niveles de 2-microglobulina y de albúmina; haciendo una clasificación de más fácil recordación y aplicación clínica; además de permitir clasificar al paciente por pronóstico, así la supervivencia global es de 62 meses para los pacientes en estadio temprano: I y IIA y de 29 meses para los pacientes en el estadio más avanzado: estadio IIB y estadio III.

En cuanto al tratamiento del mieloma múltiple, a pesar de que se considera una enfermedad incurable, la utilización de la quimioterapia de altas dosis seguida del trasplante autólogo de células progenitoras es considerada, en la actualidad, el tratamiento estándar para los pacientes menores de 55 años, para los pacientes mayores de 55 años la utilización de medicamentos que inhiben la angiogénesis y modifican el microambiente medular, como la talidomida en combinación con los esteroides y otros medicamentos citostáticos, así como el uso de los inhibidores del proteosoma (bortezomib) han demostrado actividad en éstos pacientes.

---

## Caso Clínico.

**Motivo de consulta.** “Me caí y me siento débil”

**Enfermedad actual y antecedentes.** Paciente masculino de 85 años, que acude el 4 de enero de 2009 al servicio de urgencias, con cuadro clínico de aproximadamente una semana de evolución, caracterizada por debilidad generalizada, astenia, adinamia y deterioro progresivo de clase funcional; y quien tres días antes de su ingreso, sufrió caída desde su propia altura al romperse la silla en la que se encontraba sentado; con posterior trauma y dolor en región costal posterior derecha exacerbado con la actividad física, refiere no haber tomado ningún medicamento para control de síntomas. Niega otra sintomatología asociada a su cuadro clínico de ingreso. Revisión por sistemas sin datos de relevancia con respecto a cuadro clínico, clase funcional de II a III actualmente. Antecedentes patológicos positivos, refiriendo síncope cardiogénico secundario a bloqueo AV completo de etiología degenerativa que requirió manejo con marcapaso definitivo bicameral con el 25 de marzo de 2008, enfermedad coronaria e infarto agudo de miocardio hace 15 años con antecedente de revascularización coronaria en el año 2002, insuficiencia cardíaca estadio C con fracción de eyección del 65%, hipertrigliceridemia e hipotiroidismo en suplencia, antecedente de hiperplasia prostática benigna que requirió manejo con prostatectomía radical hace 10 años. Fármacos de control, betalokzok 50 mg qd, cardioaspirina 100 mg qd, zintrepid 10/20 qd, eutirox 25 mcg qd. Oxígeno domiciliario 2lit/minuto en la noche. Examen físico dentro de parámetros normales. Paraclínicos de ingreso que evidencian: Hemograma: bicitopenia con anemia macrocítica y plaquetopenia; leuc: 5680 n: 59.6% l: 26% m: 11% hb: 11 (16) hto: 32.7 vcm: 99 hcm: 33.5 rdw: 15.6 plt: 124.000, uroanálisis con proteínas 30 mg/dl, sin infección, sin hematuria y sin cilindros, electrolitos con hipercalcemia en 5. Función renal alterada con bun: 80.8 y creatinina sérica de: 4.94 (1.2). EKG: trazado normal, marcapasos funcional, sin signos de hipercalcemia. Radiografía de tórax sin evidencia de trazos de fractura.

### **Interpretación global del caso clínico.**

Paciente quien consulta por síntomas inespecíficos, asociados a dolor lumbar posterior a presentar trauma menor. En estudio intrahospitalario por medicina interna se evidenció sin etiología clara: falla renal refractaria, hipercalcemia, anemia y trombocitopenia, además de hemoglobina glicosilada elevada en paciente no conocido diabético y con hipotiroidismo subcorregido; se solicita electroforesis de proteínas como parte del estudio diagnóstico sospechando cuadro clínico compatible con mieloma múltiple, se programó para biopsia de medula ósea a los cuatro días del ingreso, confirmando la infiltración por plasmocitos en el 95%. Se continuó manejo por hemato-oncología para estadificación e inicio de quimioterapia y seguimiento por nefrología para terapia de reemplazo renal. A continuación descripción resumida de la evolución hasta obtener el diagnóstico.

### **Evolución clínica hasta diagnóstico definitivo.**

#### **5 de enero de 2009:**

- Hemograma con formas inmaduras, hemoglobina, hematocrito y plaquetas sin cambios.
- Ecografía abdominal descarta hematoma retroperitoneal, hallazgos dentro de límites normales. Ecografía renal y de vías urinarias: Relación cortico-medular con aumento difuso de la ecogenidad cortical en probable relación con proceso inflamatorio agudo.
- Estudio anemia: Hierro sérico, transferrina, ácido fólico y vitamina B 12 normales, con ferritina alta lo que sugiere proceso inflamatorio crónico.
- EVDA: descarta anemia perniciosa o sangrado agudo, detecta anillo parcialmente estenosante a nivel de unión cardioesofágica, pangastritis erosiva microhemorrágica y hernia hiatal de 3 cm. Se inicia manejo con sucralfato 1g cada 6 horas por falla renal.

- Glucometrías informativas con cifras de hiperglucemia.
- Función renal en deterioro a pesar de hidratación parenteral: creatinina 4.97, bun 74.

#### **6 de enero de 2009:**

- Hemograma con disminución de recuento leucocitario total, hemoglobina y hematocrito en descenso y plaquetas en disminución: WBC 4750, Neu 17%, Lin 29%, Plaquetas 94.000, Hb 9.9, Hto 29%
- Función hepática normal
- TSH elevada 11.3
- Glicemia en ayuno de 142mg%, con hemoglobina glicosilada 8.40%
- Función renal: creatinina 4.65 con bun de 75, depuración de creatinina de 15.5 ml/min, con proteinuria en rango nefrótico de 2.926 mg en 24 horas.
- Electrolitos: hipercalcemia de 12.4, hiperfosfatemia de 5.2
- Acido úrico de 11.4
- Se reevalúan diagnósticos por medicina interna, se solicita serie ósea de huesos largos, interconsulta a nefrología y hematología sospechando mieloma múltiple.

#### **7 de enero de 2009:**

- Interconsulta a nefrología: Se sospecha por hipercalcemia, anemia y falla renal la presencia de mieloma múltiple, se solicita electroforesis de proteínas.
- Interconsulta a hematología: Paciente quien podría tener cuadro clínico compatible con mieloma múltiple, ante sospecha clínica y anormalidad de cuadro hemático, se programa para biopsia de medula ósea.

#### 8 de enero de 2009:

- Serie ósea: En la radiografía lateral de cráneo se observan múltiples imágenes radiolúcidas en la mandíbula y cráneo compatibles con lesiones líticas de mieloma múltiple.
- Electroforesis proteínas en orina: Se observa banda de posible origen monoclonal en la región beta gamma globulinas, correspondiente a 72.3% de las proteínas encontradas en la orina concentrada: Beta2: 3.4%, Albumina 72.3%.
- Inmunoelectroforesis en suero: Proteína de tipo IgG con cadenas livianas lambda
- Biopsia de médula ósea: Infiltración de médula ósea plasmocitos 95%

#### 9 de enero de 2009:

- Paciente con diagnóstico confirmado de mieloma múltiple estadio IIA, se traslada manejo definitivo a oncohematología quien inicia quimioterapia con esquema bortezomib-dexametasona altas dosis. Se inicia terapia de reemplazo renal por nefrología, se continúa seguimiento por medicina interna y endocrinología

#### Diagnósticos definitivos.

1. Mieloma múltiple
2. Falla renal aguda
3. Hipotiroidismo subcorregido
4. Diabetes mellitus
5. Pangastritis erosiva
6. Hipercalcemia e hiperfosfatemia

#### Manejo General.

- Solución salina a 60 cc hora

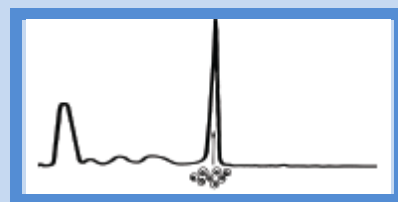
- Furosemida 20mg cada 8 horas
- Metoprolol 50mg cada día
- Atorvastatina 10mg cada noche
- Levotiroxina 75mcg al día
- Esquema móvil de insulina cristalina 3U a partir de 100mg% y fijo con NPH 5U después de la cena
- Quimioterapia bortezomib-dexametasona
- Terapia de reemplazo renal con hemodiálisis

---

#### Revisión Bibliográfica

##### - Generalidades

El mieloma múltiple es una proliferación atípica maligna de células plasmáticas, lo que da lugar a la producción elevada de inmunoglobulinas monoclonales que pueden ser identificadas en suero y orina mediante electroforesis de proteínas. (Figura 1).



**Figura 1.** Pico monoclonal proteína M

##### - Etiología

Se desconoce de manera cierta la etiología del mieloma y la naturaleza del estímulo que desencadena la proliferación plasmocitaria y correspondiente discrasia inmunoglobulinica.<sup>2</sup> Algunos estudios subrayan la necesidad de evaluar los factores inmunogénéticos y exposiciones ambientales, incluyendo radiaciones y productos químicos (benceno, fármacos).

También cabe considerar la presencia de un estímulo antigénico mantenido, como acontece en algunos procesos crónicos (infecciones y enfermedades hepatobiliares). Es posible que estas circunstancias actúen produciendo una estimulación antigénica que alteraría la función inmunorreguladora, en especial, a partir de cierta edad.

#### - Fisiopatología

La causa es una proliferación progresiva no regulada de las células plasmáticas que se acumulan en la médula ósea. Estas células secretan inmunoglobulina (Ig) en exceso, por lo general: IgG 57%, IgA 21%, IgD 1%, IgM, IgE, solo en raras ocasiones en el 18% de los casos de

cadenas ligeras solas. La proliferación del mieloma múltiple interfiere con la producción normal de células en la médula ósea y resulta por lo general en anemia. En algunas ocasiones se observa también leucopenia y trombocitopenia. Otra característica es que las células del mieloma múltiple secretan ciertas sustancias estimuladoras de los osteoclastos e inhibidoras de los osteoblastos que trae como consecuencia destrucción exagerada del tejido óseo con la subsiguiente fractura patológica, en muchos casos hipercalcemia. A veces la expansión de las lesiones de mieloma múltiple puede comprimir la médula espinal y producir efectos neurológicos. También hay una alta tasa de infecciones en estos pacientes. Tanto es así, que la primera manifestación de la enfermedad en el 25% de los pacientes son las infecciones recidivantes. (Tabla 1).

**Tabla 1.** Resumen de fisiopatogenia y manifestaciones clínicas

| Signo clínico  | Causa subyacente  | Mecanismo patógeno  |
|--|---|---|
| Hipercalcemia, fracturas patológicas, compresión de la médula espinal, lesiones óseas líticas, osteoporosis, dolor óseo. | Destrucción del esqueleto   | Expansión tumoral, producción de OAF por las células tumorales  |
| Insuficiencia renal  | Proteinuria de cadenas ligeras, hipercalcemia, nefropatía por uratos, glomerulopatía por amiloide (rara). Pielonefritis | Efectos tóxicos de productos tumorales; cadenas ligeras, OAF, productos de degradación del DNA. Hipoglobulinemia gamma. |
| Anemia   | Mieloptisis, menor producción y mayor destrucción   | Expansión tumoral; producción de factores inhibitorios y autoanticuerpos por células tumorales.                         |
| Infección  | Hipoglobulinemia gamma, menor migración de neutrófilos  | Menor producción por supresión inducida por tumor; mayor catabólica de IgG  |
| Síntomas neurológicos  | Hiperviscocidad; crioglobulinas, depósito de amiloides<br>Hipercalcemia; compresión medular                             | Productos de tumor; propiedades del componente M, cadenas ligeras, OAF  |
| Hemorragia   | Interferencia con factores de coagulación; lesión de endotelio por amiloide; disfunción plaquetaria                     | Productos de tumor; anticuerpos contra factores de coagulación  |
| Lesiones “en masa”   |   | Expansión tumoral   |



## - Cuadro Clínico

El dolor óseo es quizás una de las manifestaciones más comunes de la enfermedad y se debe a la activación excesiva de los osteoclastos con la subsiguiente pérdida de tejido óseo. Las fracturas patológicas y en ocasiones un dolor repentino y brusco, expresivo de una fractura patológica es la primera manifestación clínica de un mieloma previamente asintomático. Se presenta una polineuritis la cual con frecuencia se manifiesta como síndrome del túnel carpiano y es progresiva, distal, simétrica, y sensitivo motora con afección termoanalgésica y manifestaciones autónomas.

Hay infecciones bacterianas recurrentes y la insuficiencia renal (riñón de mieloma) puede deberse a la formación intensa de los cilindros en los túbulos renales, atrofia de las células epiteliales tubulares y a fibrosis intersticial. La hipercalcemia que puede causar confusión, somnolencia, constipación, náuseas, polidipsia y poliuria. Otra característica del cuadro son las hemorragias que se explican por la interferencia en los factores de coagulación y por disfunción plaquetaria. (Tabla 1).

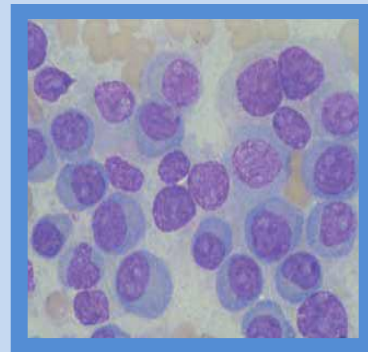
## - Pruebas de Laboratorio

Anomalías proteicas séricas y urinarias: La hipoproteinemia aparece en la mayoría de los casos y es consecuencia de la síntesis excesiva de la Ig monoclonal por lo que en la electroforesis se reflejará en forma de una banda monoclonal en la región de las gammaglobulinas o de las beta globulinas. Suele oscilar entre 80-120 g/l y condiciona el aumento de la velocidad de sedimentación globular (VSG), normalmente en mas de 100 mm la primera hora. La Inmunoelectroforesis permite detectar el tipo de Inmunoglobulina aumentada y por inmunodifusión radial se cuantifica la concentración sérica de Inmunoglobulina monoclonal y proteína M. La proteína de Bence-Jones se encuentra aproximadamente en el 50% de los enfermos (mayor de 300mg/24hrs) en sangre y orina; hay hipergamaglobulinemia debido a la supresión de la síntesis de Igs normales. (Tabla 2)

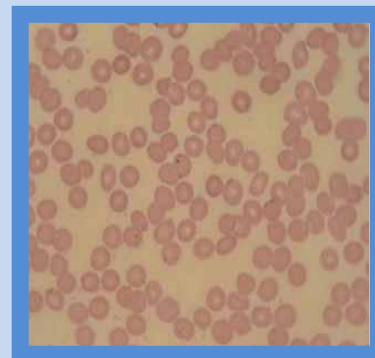
El frotis de sangre periférica y análisis de química sanguínea Suele haber anemia en el 80%, la

misma, tiende a ser normocítica normocrómica. Los hematíes al hacer la extensión tienden a agruparse formando “pilas de moneda” (fenómeno de rouleaux). La disminución de la cifra de los leucocitos y plaquetas no suele presentarse hasta que la enfermedad se encuentre en fase avanzada. El nitrógeno de urea, la creatinina, el ácido úrico están elevados en suero. La hipercalcemia se comprueba durante el curso de la enfermedad, al igual que la insuficiencia renal y síndrome de hiperviscosidad.

Frotis de médula ósea: Suelen mostrar un aumento del número de células plasmáticas. Se considera uno de los tres criterios mayores para el diagnóstico de mieloma múltiple una plasmocitosis superior al 30%. Si la cifra oscila entre 10-30% se valora como uno de los criterios menores. (Figuras 2 y 3).



**Figura 2.** Aspirado de médula ósea, infiltración difusa por plasmocitos de aspecto tumoral, Wright, 100X.



**Figura 3.** Extendido de sangre periférica en el que se muestra el fenómeno de Roleaux - paraproteinemia.

**Tabla 2.** Tipos de Proteína Monoclonal (%)

|  |
|--|
| <b>1. Suero % Total</b><br>- IgG 52%<br>- IgA 21 75%<br>- IgD 2%<br>- IgE < 0.01%  |
| <b>2. Orina</b><br>(Bence Jones o cadenas ligeras sólo) tipo $\kappa$ y $\lambda$ 11%  |
| <b>3. Dos o más paraproteínas monoclonales &lt; 1 2%</b><br>- Cadenas pesadas (G o A) sólo < 1<br>- No paraproteína monoclonal 1 |
| <b>4. IgM</b><br>Mieloma raro, típicamente asociado con Macroglobulinemia de Waldenström) 12%                                    |
| <b>TOTAL 100%</b>  |

- **Examen radiológico**

Permite descubrir las típicas imágenes osteolíticas redondeadas en “sacabocados”, casi siempre múltiples y más evidentes en la calota craneal, que indica las zonas de diploe invadidas por los focos mielomatosos. En la columna vertebral son típicos los aplastamientos vertebrales en “emparedado” o en “cola de pescado”. En las escápulas, las costillas y la pelvis, pueden observarse unas imágenes que simulan un apollado (en “nido de abejas”). Los huesos largos suelen presentar focos osteolíticos bien definidos. (Figura 4)



**Figura 4.** Imágenes osteolíticas múltiples en la calota, imagen central en sacabocado de 2 cm de diámetro

**Diagnóstico**

La triada clásica del mieloma es plasmocitosis medular, lesiones osteolíticas y un componente monoclonal en el suero, orina, o ambos. Si no hay lesiones óseas, el diagnóstico puede hacerse cuando la plasmocitosis se asocia a un incremento progresivo del componente monoclonal en el tiempo y cuando aparecen masas extramedulares. Con la intención de unificar criterios diagnósticos para el mieloma múltiple, las propuestas generalmente aceptadas son las elaboradas por el grupo Chronic Leukemia Myeloma Task Force. A continuación se resumen los criterios diagnósticos:

**Criterios diagnósticos de la enfermedad**

- *Criterios mayores*

I) Plasmocitoma comprobado histológicamente.

II) Plasmocitosis medular mayor al 30%

III) Componente monoclonal Ig G > 3,5 g/dl, Ig A >2 g/dl, cadenas ligeras en orina >1 g/24 horas. Sin amiloidosis.



- *Criterios menores*

a) Plasmocitosis en médula ósea 10-30%

b) Componente monoclonal Ig G < 3,5 g/dl, Ig A < 2 g/dl o cadenas ligeras en orina > 1g/24 horas.

c) Lesiones osteolíticas

d) Déficit de las inmunoglobulinas normales Ig G < 600 mg/dl, Ig A < 100 mg/dl, Ig M < 50 mg/dl

Se diagnostica Mieloma Múltiple con un criterio mayor y un criterio menor o bien con tres menores entre los que han de estar incluidos a y b, por lo que las posibilidades son las siguientes:

- I+b, I+c, I+d (I + a no es suficiente)
- II+b, II+c, II+d (II+a no es suficiente)
- III+a, III+c, III+d
- a+b+c, a+b+d

- **Estadificación de la enfermedad**

Una combinación de la  $\beta 2$  microglobulina y albúmina séricas proporcionaron la clasificación en tres estadios más simple, que la convencional de Durie y Salmon. Esta clasificación es de mayor poder pronóstico y la más reproducible en diferentes escenarios clínicos. Este nuevo Sistema de Estadaje Internacional (ISS) ha sido completamente validado y se muestra en la tabla número 3.

El sistema ISS ha sido posteriormente validado demostrando su efectividad en pacientes de América del Norte, Europa y Asia; para pacientes mayores y menores de 65 años; recibiendo tratamiento estándar o autotrasplante; y, en comparación con la de Durie/Salmon, es una clasificación simple, basada en variables fáciles de usar ( $\beta 2$ M y albúmina séricas) y está siendo ahora la más utilizada.

|   |
|---|
| <p><b>Estadio I (28%)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- I <math>\beta 2</math> microglobulina sérica &lt; 3.5 mg/l</li> <li>- Albúmina sérica &gt; 3.5 g/dl</li> <li>-Supervivencia 62 meses</li> </ul>  |
| <p><b>Estadio II (33%)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- II Ni I ni III*</li> <li>-Supervivencia 44 meses</li> </ul>   |
| <p><b>Estadio III (39%)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>\beta 2</math> microglobulina sérica &gt; 5.5 mg/l</li> <li>-Supervivencia 29 meses</li> </ul>   |
| <p><b>*Categorías para el estadio II:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A). <math>\beta 2</math> microglobulina sérica &lt; 3.5 mg/L, pero albúmina sérica &lt; 3.5 g/dl.</li> <li>• B) <math>\beta 2</math> microglobulina sérica 3.5 – 5.5 independientemente de la albúmina sérica</li> </ul> |

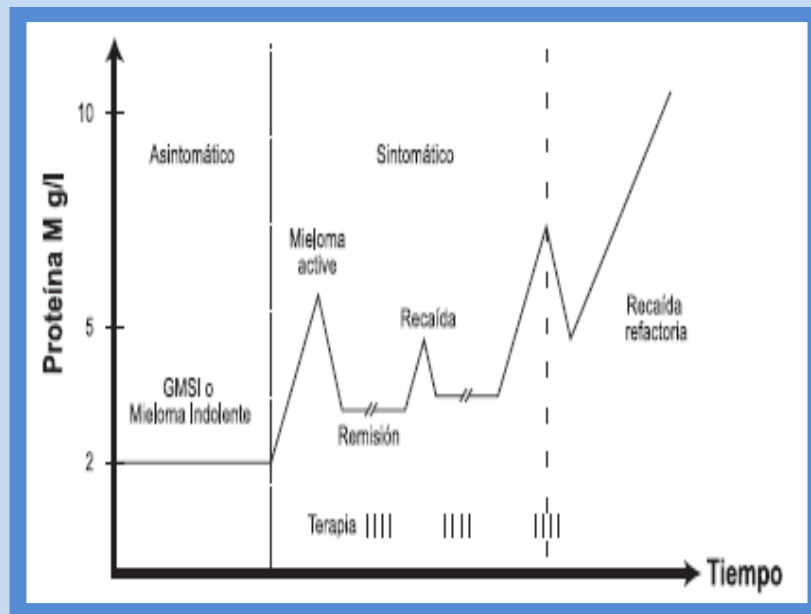
**Tabla 3.** Estadificación según la ISS

- **Evolución y Pronóstico**

El mieloma múltiple debido a su evolución espontánea tiene una supervivencia de pocos meses. Sometido a tratamiento quimioterapéutico la mediana de supervivencia alcanza de 2-3 años. Las infecciones urinarias y respiratorias, la insuficiencia renal y el deterioro general son las primeras causas de muerte. El pronóstico del mieloma en un paciente concreto está determinado tanto por el número como por las características específicas de las células del mieloma.

Estas características específicas incluyen la tasa de proliferación de las mismas, la cantidad de proteína monoclonal que producen y por la producción o no producción de varias citoquinas y sustancias químicas que dañan o lesionan tejidos, órganos, o funciones del organismo. (Figura 5).

**Figura 5.** Historia Natural de la enfermedad



### Tratamiento

La primera y más importante decisión es determinar si se necesita o no tratamiento. Los pacientes con mieloma asintomático deberán ser seguidos de cerca sin iniciar inmediatamente tratamiento.

Actualmente, no existen tratamientos que estimulen la regulación del sistema inmune del mieloma en estadios precoces o que eviten la activación de la enfermedad. Sin embargo, existen opciones en investigación, como las vacunas anti-idiotipo, que pueden estar disponibles.

El tratamiento con bisfosfonatos puede ser utilizado desde el momento que exista afectación ósea, aunque ésta sea muy precoz. La eritropoyetina puede considerarse como un tratamiento cuando existe únicamente anemia.

El tratamiento específico anti-mieloma es recomendado cuando el mieloma se vuelve

sintomático, reflejado normalmente por un incremento del componente M y/o aparición de problemas clínicos que requieren tratamiento inminente.

Las situaciones que requieren tratamiento incluyen la lesión ósea (lesiones líticas y/u osteoporosis), insuficiencia renal, reducción de los recuentos celulares en sangre periférica (p.ej. anemia, neutropenia), hipercalcemia, compresión nerviosa, o cualquier otra que suponga afectación de tejidos u órganos por el componente M del mieloma.

El objetivo global del tratamiento es manejar los problemas específicos para conseguir un control general de la enfermedad.

Un sumario de los tipos de tratamiento se representa en la Tabla 4.

**Tabla 4.** Opciones de Tratamiento Para el Mieloma

|   |
|---|
| 1. Quimioterapia  |
| 2. Quimioterapia a altas dosis con trasplante   |
| 3. Radioterapia   |
| 4. Tratamiento de mantenimiento (p.ej. interferón alfa, prednisona)   |
| 5. Tratamiento de soporte: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eritropoyetina</li> <li>• Analgésicos</li> <li>• Bisfosfonatos</li> <li>• Factores de crecimiento</li> <li>• Antibióticos</li> <li>• Técnicas de urgencia (p.ej. diálisis, plasmaféresis, cirugía)</li> </ul>   |
| 6. Manejo de la enfermedad resistente o enfermedad resistente a drogas  |
| 7. Nuevos tratamientos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Talidomida y sus análogos: Revlimid™/Actimid™</li> <li>• VELCADE® (inhibidor de proteosoma)</li> <li>• Doxil® (adriamicina de larga acción) para sustituir la infusión de adriamicina</li> <li>• Trisenox® (trióxido de arsénico) en ensayos clínicos</li> <li>• Holmium™, radioterapia dirigida contra el esqueleto</li> <li>• Mini-alo trasplante (regímenes de acondicionamiento de intensidad reducida)</li> </ul> |

#### - Diagnóstico diferencial

✓ Amiloidosis primaria: Es un trastorno en el cual las fibras de proteínas insolubles se depositan en tejidos y órganos, alterando su funcionamiento. Afecta principalmente a varones entre 60 – 70 años. Los síntomas y signos dependen de los órganos que se ven afectados por los depósitos como la lengua, los intestinos, los músculos esqueléticos y lisos, los nervios, la piel, los ligamentos, el corazón, el hígado, el bazo y los riñones. Puede existir poliartritis simétrica, neuropatía periférica y síndrome del túnel del carpo. Si hay afección renal, pueden haber signos y síntomas de síndrome nefrótico. La afección pulmonar puede cursar con cansancio fácil y disnea. La afección gastrointestinal puede asociarse con diarrea, macroglosia, malabsorción y pérdida de peso. El paciente muestra una infiltración de médula ósea por células plasmocitarias, no compatible con el diagnóstico de amiloidosis primaria.

✓ Leucemia linfocítica crónica (LLC): Es un desorden de linfocitos morfológicamente maduros pero inmunológicamente inmaduros que se manifiesta por la acumulación progresiva de esas células en sangre, médula ósea y tejido linfático. Se da principalmente en individuos de edad media y avanzada y la frecuencia aumenta con la edad. Los pacientes presentan un amplio rango de síntomas y signos. El inicio es insidioso y es frecuente el diagnóstico incidental luego de un BHC realizado por otra causa. Al examen físico se presenta esplenomegalia (30-40%) y hepatomegalia (20%), síndrome anémico y petequias. En este desorden el conteo de linfocitos en sangre es mayor o igual a 5000/mm<sup>3</sup> con un inmunofenotipo característico (CD5 y CD 23 positivas en células B).

✓ Macroglobulinemia aldenström: Neoplasia maligna de células linfoplasmocitoides que secretan Ig M, asociada a adenopatías y esplenomegalia, lo cual la

diferencia del mieloma múltiple. Su principal manifestación es el síndrome de hiperviscosidad, con evolución clínica similar al mieloma múltiple, pero el diagnóstico de mieloma múltiple se reserva para pacientes que presentan lesiones osteolíticas, por el riesgo de fracturas patológicas. El paciente no presenta adenopatías ni visceromegalia, y la radiografía de la región lumbar no demuestra lesiones osteolíticas, lo que descarta el diagnóstico.

---

### **Discusión.**

Uno de los diagnósticos a considerar en un paciente de 85 años con datos de insuficiencia renal aguda y síndrome anémico, seguido de cuadro de hipercalcemia, bicitopenia y dolor lumbar es el mieloma múltiple. Realizar exámenes específicos y biopsia de médula ósea, es totalmente válido cuando se hace asociación correcta de los criterios diagnósticos. En nuestro caso, con la sospecha clínica precoz, se revela infiltración plasmocitaria mayor del 95% considerado un criterio mayor en el diagnóstico del mismo. El manejo inicial decidido con dexametasona y bortezomib, es la combinación que ha demostrado eficacia en estadio intermedio de la enfermedad. El diagnóstico precoz o sospecha clínica, de esta patología, de diagnóstico poco común en medicina general, con la presentación de la triada clásica: anemia, insuficiencia renal aguda y dolor óseo; tiene impacto en cuanto a pronóstico y respuesta a tratamiento, optimizando calidad de vida y años de supervivencia.

---

### **Conclusiones y Recomendaciones.**

No debemos olvidar que las enfermedades hematológicas, aún cuando sólo representan el 3% de los casos y el 5% las defunciones por neoplasias malignas, la mayor proporción de ellas se presentan en edades extremas de la vida,

situación que tiene un gran impacto en los niveles de salud y en el nivel socio económico de la población, debido al número de años de vida potencialmente perdidos. De acuerdo con el análisis realizado a partir de las bases de datos del INC en el 2002, los resultados coinciden con los reportados por la literatura internacional. Así, la leucemia y la enfermedad de Hodgkin se presentan con mayor frecuencia en la población joven (<15 años), a diferencia de los neoplasias no Hodgkin y el mieloma múltiple que predomina en las personas mayores de 50 años. La incidencia aumentada en las 3 últimas décadas coincide con el acceso a los servicios de salud y con la introducción de tecnologías diagnósticas que facilitan su identificación, mismas que al no estar disponibles en otros países, dan como resultado un enmascaramiento de estas patologías.

Por otra parte, es importante mencionar que en la mayoría de las instituciones de nuestro país la atención de los pacientes con este tipo de neoplasias ha sido enfocada a la restauración del daño, debido a que se carece de programas de tipo preventivo, por lo que resulta urgente evaluar alternativas concretas tanto de prevención primaria como de detección oportuna, las cuales permitan contener el peso de ellas sobre la salud de la población y la modificación de factores de riesgo de alta prevalencia.

Con respecto a la etiología, se puede decir que aún cuando existe un gran número de estudios epidemiológicos, la información sobre factores de riesgo no es concluyente, debido a diversos problemas de tipo metodológico, un ejemplo de ello es que la mayoría de estos estudios basan sus observaciones en pequeños grupos de casos, empleando además el diseño de casos y controles, donde la información es de tipo retrospectivo.

Por consiguiente un aspecto muy importante dentro de este contexto es favorecer la investigación institucional a fin de mejorar e implementar el desarrollo de técnicas moleculares a través de las cuales se puedan estudiar las interacciones entre factores genéticos y ambientales, permitiendo en un momento dado identificar poblaciones en riesgo, lo cual resulta de interés particular por la agresividad que presentan muchas de estas neoplasias y los efectos adversos del tratamiento. A pesar de su corta

edad, el papel de la epidemiología molecular promete contribuir enormemente en la prevención y detección temprana de este tipo de neoplasias.

Finalmente, es necesario optimizar el sistema de registro de morbilidad y mortalidad para las enfermedades hemato-oncológicas, ya que el subregistro se incrementa cuando los enfermos son diagnosticados en estadios avanzados, lo que motiva que, en muchas ocasiones, la defunción ocurra en el domicilio del paciente debido a que los familiares no solicitan la atención médica correspondiente. La mejoría en los registros facilitará la vigilancia epidemiológica de las enfermedades hemato-oncológicas, la evaluación del impacto de programas específicos para la prevención, diagnóstico temprano y control de dichos padecimientos y finalmente, profundizar en el conocimiento de la supervivencia en nuestra población.

---

#### Referencias Bibliográficas

- Mehta J, Singhal S, eds. Myeloma, Dunitz M. Taylor and Francis Group, 2002: ISBN 1-901865-50-9.
  - Bataille R, Harousseau JL. Multiple myeloma. New England Journal of Medicine. 1997; 336: 1657-1664.
  - Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M. Cancer statistics 2002. CA Cancer J Clin 2002; 52: 23-47.
  - Schwartz GG. Multiple myeloma: clusters, clues, and dioxins. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1997; 6: 49-56.
  - Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr. (eds). Cancer Epidemiology and Prevention, 2nd edn. New York: Oxford University Press; 1996: 946-970.
  - Herrington LJ, Weiss NS, Olshan AF. The epidemiology of myeloma. In: Myeloma Biology and Management (Malpas JS, Bergsagel DE, Kyle RA eds.). Oxford, England, Oxford University Press: 1995: 127-168.
  - International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. Br J Haematol 2003;121:749-57.
  - Pardo C, Murillo R, Piñeros M, Castro MA. Casos nuevos de cáncer en el Instituto Nacional de Cancerología E.S.E., Colombia, 2002. Rev Colomb Cancerol 2003;7:4-19.
  - Organización Mundial de la Salud. Organización Panamericana de la Salud. Clasificación estadística internacional de Enfermedades y problemas relacionados con la salud. Décima revisión, 1995, Vol.1; pp 204-209
  - Jean-Luc Harousseau, John Shaughnessy, Jr., and Paul Richardson. Multiple Myeloma. Hematology, January 2004; 2004: 237 - 256.
  - Kyle, Robert A., Rajkumar, S. Vincent. Multiple Myeloma. New England Journal of Medicine 2004 351: 1860-1873
  - Richardson, Paul G., Sonneveld, Pieter, Schuster, Michael W., Irwin, David, Stadtmauer, Edward A., Facon, Thierry, et al. Bortezomib or High-Dose Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. New England Journal of Medicine 2005 352: 2487-2498
  - Singer, Charles. Multiple Myeloma and Related Disorders. New England Journal of Medicine. 2005 352: 2460-2461.
  - Hartmut Goldschmidt, Heinrich Lannert, Jürgen Bommer, Anthony D. Ho. Multiple myeloma and renal failure. Nephrology. Dial. Transplant. 15: 301-304.
-

