

Manifestación inusual de mieloma múltiple activo. Disfibrinogenemia adquirida e inhibidor del factor V

Suárez-González L¹, Sanabria-Alba L¹, García D², Paoletti M², Pepe A³

Resumen

El mieloma múltiple es la segunda hemopatía maligna más frecuente (10%), seguida de los linfomas no Hodgkin. El cuadro clínico de manifestación suele estar en relación con los signos CRAB (hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia y lesiones óseas) y en raras ocasiones puede manifestarse con sangrado por coagulopatías asociadas, como es el caso de la disfibrinogenemia e inhibidor del factor V de la coagulación. Este artículo describe un caso que fue derivado a nuestra consulta para estudio de anemia secundaria a sangrado y se revisa la bibliografía.

PALABRAS CLAVE: mieloma múltiple, disfibrinogenemia.

Rev Hematol Mex. 2017 Apr;18(2):92-98.

Unusual manifestation of active multiple myeloma. Acquired dysfibrinogenemia and inhibitor of factor V.

Suárez-González L¹, Sanabria-Alba L¹, García D², Paoletti M², Pepe A³

Abstract

Multiple myeloma is the second malignant hemopathy (10%), followed by non-Hodgkin lymphomas. The presentation of the diseases uses to be related to signs CRAB (hypercalcemia, renal failure, anemia and bone lesions) and in rare occasions may be manifested with bleeding due to associated coagulopathies, as the case of dysfibrinogenemia and factor V inhibitor of coagulation. This article describes a case derived to our consultation for study of anemia secondary to bleeding and literature is reviewed.

KEYWORDS: multiple myeloma; dysfibrinogenemia

¹ Consultorio de Hematología Dra. Sanabria, Buenos Aires, Argentina.

² Clínica 25 de Mayo, Mar del Plata, Buenos Aires, Argentina.

³ CONICET UNMdP, Argentina.

Recibido: febrero 2017

Aceptado: abril 2017

Correspondencia

Dra. Lissbett Suárez González
lissbett@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Suárez-González L, Sanabria-Alba L, García D, Paoletti M, Pepe A. Manifestación inusual de mieloma múltiple activo. Disfibrinogenemia adquirida e inhibidor del factor V. Hematol Méx. 2017 abr;18(2):92-98.

ANTECEDENTES

El mieloma múltiple es la segunda hemopatía maligna más frecuente (10%), seguida de los linfomas no Hodgkin. La gran heterogeneidad clínica y biológica de esta enfermedad se refleja en la incesante investigación de la misma a partir de la existencia de nuevos biomarcadores como herramienta diagnóstica, evaluación de la profundidad de la respuesta, enfermedad mínima residual,¹⁻⁶ así como por la disponibilidad de nuevos fármacos y existencia de la nueva era de inmunoterapia.⁷

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 65 años de edad, que fue derivada a nuestra consulta para estudio de anemia sintomática (hemoglobina 7.9 g/dL, hematócrito 24%) con requerimiento transfusional de 2 U GRD secundaria a único episodio de sangrado escaso pero persistente de doce horas de duración y autoprovocado posdepilación (pinza) de vello cercano al labio inferior. Inferimos que tenía anemia previa, porque la cuantía del sangrado por sí solo no justificaría la anemia severa que se comprobó. Al interrogatorio negó dolores óseos y antecedentes quirúrgicos. Historia obstétrica: 5 partos fisiológicos y odontológica: exodoncias sin complicaciones de sangrado. La paciente tenía los siguientes antecedentes personales: hipotiroidismo (tratado con levotiroxina), hipertensión arterial (tratada con losartán/amlodipina) y fobia (tratada con clonazepam). Alergia medicamentosa a aspirina, penicilina y dipirona. El examen físico fue normal. El hemograma pretransfusional reveló lo siguiente: Hb 7.9 g/dL, Hto 24.1% VCM 82, leucocitos 4,700 x mm³, plaquetas 162 x mm³, reticulocitos 0.1%. ERS 140. Perfil ferrocínético, dosaje de B₁₂ y fólico: normal. TSH 7.6 ATPO negativo. El proteinograma electroforético en suero evidenció banda monoclonal en fracción gamma. PT 12.91 g/dL, albúmina 3.16 g/dL, gamma 7.46 g/dL. Componente monoclonal 7.40 g/dL (**Figura 1**).

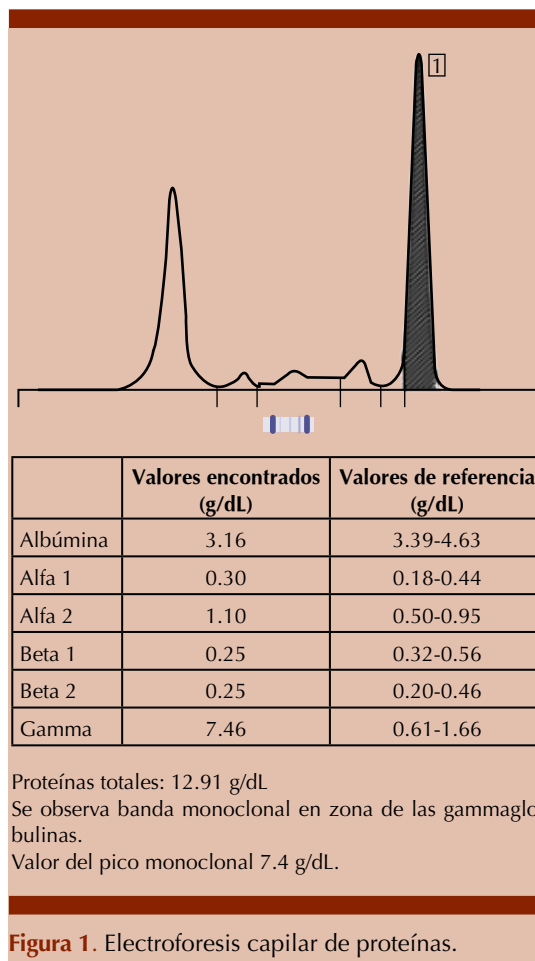


Figura 1. Electroforesis capilar de proteínas.

Inmunofijación en suero: componente monoclonal IgG lambda. Dosaje de inmunoglobulinas: IgG 8,420 (700-1,600 mg/dL), IgM 27 (40-230), IgA 25 (70-400), B2 microglobulina 6.80, LDH 215, creatinina 9.9 mg/L (normal), ClCr 64 mL/min. Calcio sérico 9.9 mg/dL. Orina de 24 horas: proteinuria de Bence-Jones positiva (se observó banda homogénea). Estudio de médula ósea: PAMO: médula ósea infiltrada en 65% de células plasmáticas, algunas binucleadas (**Figura 2**). CMF médula ósea (16/09/2015): se detectó 25.1% de células plasmáticas con fenotipo aberrante (100% del total de células plasmáticas). CD45-/+ débil, CD19-, CD38++, CD138+++, CD56++, CD117-, CD18-, CD27+ débil y CD81+. B2 microglobulina heterogénea e intracitoplasmática.

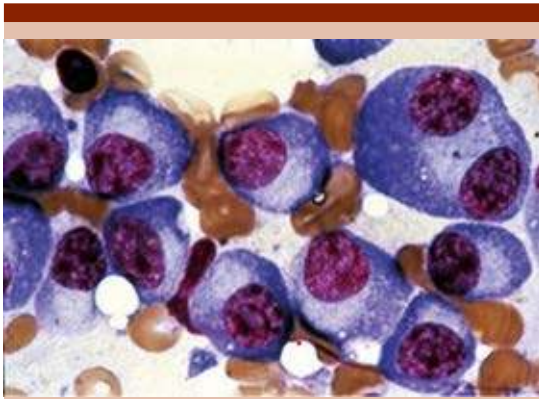


Figura 2. Médula ósea infiltrada en 65% de células plasmáticas.

tica Lambda positivo. Citogenética de médula ósea: sin alteraciones cromosómicas numéricas ni estructurales. No se realizó biopsia de médula ósea por riesgo de sangrado, tampoco biopsia de grasa subcutánea. Osteograma: osteopenia severa. Sin osteolisis.

El estudio de coagulación evidenció lo siguiente: coagulograma: tiempo de protrombina (TP) 17". Actividad de protrombina 35%. Corregido 38% (no corrige). APTT 45" tiempo de trombina (TT, razón 0.8-1.2) 4.2, tiempo de reptilasa (<20) 70".

Dosaje de factores: FV 50% (65-120). Factores X, II, IX, VII y VIII: normales. Se estudió el inhibidor del FV por método de Bethesda (sin incubación) obteniendo un valor "inhibidor bajo" 3 UB.

Dosaje de fibrinógeno: método de Clauss 240 mg/dL. Las determinaciones de TT y reptilasa alteradas con pruebas globales (TP y APTT) alteradas y coágulo muy débil nos llevó a analizar el fibrinógeno para demostrar disfibrinogenemia (**Figura 3**).

Purificación de fibrinógeno a partir de plasma escaso en plaquetas

Se obtuvo la fracción enriquecida en fibrinógeno a partir de plasma escaso en plaquetas mediante

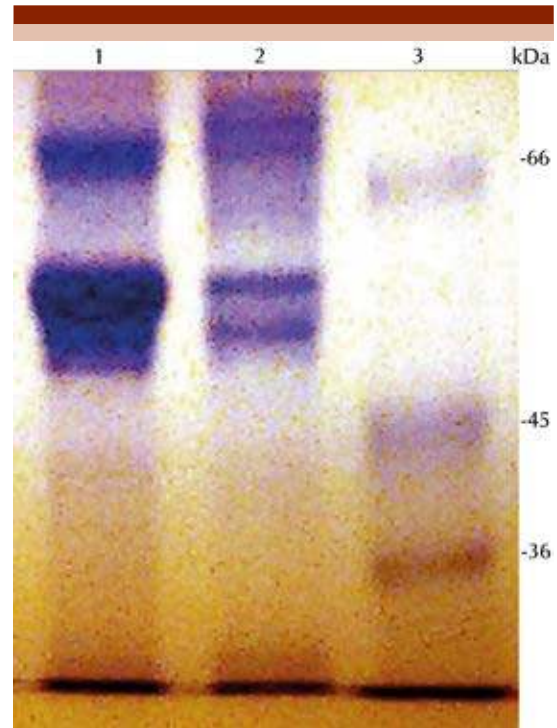


Figura 3. Disfibrinogenemia. Electroforesis en gel desnaturalizante de poliacrilamida 10%.

Calle 1: solución de fibrinógeno purificada del plasma de la paciente. Calle 2: solución de fibrinógeno purificada a partir del pool de plasmas normales. Calle 3: marcadores de peso molecular.

En la calle 2, correspondiente al pool de plasma normal, se ven claramente las tres bandas que corresponden al heterotrímero de fibrinógeno. De mayor a menor peso molecular α (alfa), β (beta) y γ (gamma) que corresponden a los pesos 67, 54 y 47 kDa, respectivamente.

En la calle 1, correspondiente a la paciente, se ven las mismas bandas, pero con diferencias significativas. La banda correspondiente a la cadena beta no se distingue separada de la gamma, sino que se observa un "chorreado" que podría indicar degradación parcial de la banda (esta degradación parcial de la cadena beta podría explicar las deficiencias en la función, a su vez, la existencia de las bandas confirma que se haya podido cuantificar el fibrinógeno con anterioridad).

la precipitación con ácido acético 1% p/v. Las muestras precipitadas se dejaron reposar a 4°C durante 30 minutos. Luego se centrifugaron a

900 g durante 5 minutos. Se descartó el sobrenadante y el precipitado se redisolvió en una solución de borato de sodio 0.1% p/v conteniendo 0.9% p/v de NaCl.

Electroforesis en gel de poliacrilamida de la solución de fibrinógeno

Las soluciones de fibrinógeno purificadas a partir del pool de plasma normal y del plasma de la paciente se corrieron en un gel desnaturalizante SDS-PAGE 10% y se tiñeron con coomasie coloidal.

Con todos los datos expuestos llegamos al diagnóstico de mieloma múltiple activo IgG lambda (estadio DS: IIIA, estadio ISS: 3) asociado con disfibrinogenemia adquirida e inhibidor FV.

DISCUSIÓN

El mieloma múltiple es una enfermedad neoplásica maligna caracterizada por la proliferación clonal de células plasmáticas en la médula ósea, que habitualmente secretan una paraproteína monoclonal en suero, la orina o ambos, responsable del cuadro clínico de la enfermedad.⁸

Existen nuevos criterios diagnósticos, revisados por el Grupo Internacional de Trabajo de Mieloma Múltiple (IWGM) en noviembre de 2014, que definen a esta enfermedad. Por un lado, la existencia de los clásicos signos CRAB (hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia y lesiones óseas) y, por otra parte, aun en ausencia de los anteriores, tres nuevos biomarcadores cuya presencia indica un riesgo inminente de progresión de la enfermedad (85-90% en los dos años siguientes al diagnóstico) y el retraso del inicio del tratamiento podría perjudicar al paciente.⁹

Estos nuevos marcadores son: infiltración de la médula ósea por células plasmáticas mayor o igual a 60%, relación de cadenas livianas libres

(FLC) en suero superior a 100, existencia de dos o más lesiones óseas de 5 mm de diámetro comprobadas por resonancia magnética nuclear. Esto quiere decir que los pacientes asintomáticos sin los clásicos criterios CRAB pueden diagnosticarse con mieloma múltiple si manifiestan uno o más de estos biomarcadores.

A pesar de existir estas nuevas herramientas para el diagnóstico de mieloma múltiple, el número de pacientes considerados “nuevos mielomas múltiples” es muy pequeño. De ahí que la definición de mieloma múltiple es dinámica e irá incorporando nuevos biomarcadores, como el concepto *evolving* para el componente monoclonal y para la hemoglobina o la identificación de células plasmáticas con fenotipo aberrante por citometría de flujo. La idea es, quizá, que los futuros biomarcadores que se incorporen al diagnóstico de mieloma múltiple no tengan que identificar necesariamente a pacientes de riesgo ultra-alto (riesgo de progresión a mieloma múltiple activo de 80% a dos años), sino también a pacientes de riesgo alto (riesgo de 50% a dos años).

La forma de manifestación clínica del mieloma múltiple está habitualmente dada por la aparición de los signos CRAB, dolor óseo y muy raramente por existencia de sangrado.

Sin embargo, la diátesis hemorrágica se manifiesta en 15% de los pacientes. Esta manifestación se asocia con más frecuencia con trombocitopenia, disfunción plaquetaria asociada con la paraproteína, inhibición de la polimerización de los monómeros de fibrina, inhibidor monoclonal de la trombina, anticoagulante *heparin-like*, deficiencia de Von Willebrand adquirida, fragilidad capilar asociada con amiloidosis y daño del endotelio vascular.^{10,11}

Por tanto, la detección de alteración de la coagulación asociada con discrasias de células

plasmáticas no es un hallazgo frecuente, excepto en amiloidosis en la que la deficiencia de factor X no es rara.

Particularmente las alteraciones de la calidad de la molécula del fibrinógeno (disfibrinogenemia) e inhibidor del factor V asociado con mieloma múltiple son realmente poco frecuentes según lo reportado en la bibliografía.

Disfibrinogenemia

El fibrinógeno es una glicoproteína heterogénea de síntesis hepática, con vida media de tres a cinco días y velocidad catabólica diaria de 25%. Está formado por tres cadenas polipeptídicas ($A\alpha$, $B\beta$ y γ) unidas por una red de enlaces disulfuro para formar una proteína circulante de 340 kDa. La molécula tiene una estructura D-E-D trinodal lineal con un dominio central E unido a dominios D externos por una bovina en espiral de tres cadenas de cada uno. Después de la activación de la trombina, el dominio central E de un monómero de fibrina se une a dominios externos D de dos moléculas adyacentes.

Las seis cadenas se organizan en tres dominios globulares que se unen por la zona N-terminal de las cadenas A, B y formando el dominio central "E". La característica del fibrinógeno de ser una molécula dimérica y simétrica le confiere la capacidad fundamental de hacer de puente entre sus propias moléculas, polimerizándose, o entre moléculas distintas, tanto solubles en circulación como insertadas en distintos tipos celulares de la sangre y del endotelio vascular. Estas interacciones moleculares están moduladas por sitios específicos o dominios de la molécula que le confieren múltiples funciones. Dominios específicos de la zona N-terminal se asocian con la unión de la trombina a la molécula de fibrinógeno. El fibrinógeno participa en otros procesos importantes, como interacciones con distintas células, interviene en la cicatrización y

respuesta inflamatoria ya que se une a la interleucina 1β , distribución, adhesión y señalización plaquetaria, proliferación de fibroblastos y células endoteliales. Se une a proteínas, factores de crecimiento para fibroblastos, endotelio vascular que estimulan la angiogénesis. Las concentraciones bajas de fibrinógeno, así como la alteración de la función biológica del mismo pueden provocar hemorragias y abortos.^{12,13}

Las alteraciones estructurales de fibrinógeno pueden ser de carácter congénito o adquirido y pueden producir modificaciones en sus propiedades funcionales y alterar alguno de sus papeles hemostáticos.

Esta variedad de alteraciones en la estructura del fibrinógeno que acarrear defectos en su función se conocen como disfibrinogenemias, pueden ser hereditarias o adquiridas, como el caso comunicado.¹⁴

El tiempo de trombina (TT) prolongado se puede prolongar por diversas razones, como hipofibrinogenemia, disfibrinogenemia, degradación de productos del fibrinógeno, heparina u otros anticoagulantes.¹⁵

Las cantidades normales de fibrinógeno (método de Clauss), así como la ausencia de productos de degradación del fibrinógeno, alejan las primeras causas en relación con la prolongación del TT. Si bien los inhibidores/anticoagulantes *heparin-like* pueden observarse en el mieloma múltiple, las fallas al corregir con protamina descartan esta posibilidad.¹⁶⁻¹⁸

La corrección del TT cuando se realiza la mezcla con pool de plasma normal elude la existencia de un inhibidor de la trombina. La reptilasa (veneno de víbora *Bothrops atrox*) cliva exclusivamente las cadenas $A\alpha$ del fibrinógeno a diferencia de la trombina que escinde las cadena $A\alpha$ y $B\beta$ (18 bis). Leckner y su grupo mostraron que las

paraproteínas pueden causar inhibición de la polimerización lo que da como resultado la prolongación del TT y del tiempo de reptilasa.¹⁹

La inhibición de la polimerización de la fibrina por paraproteínas puede causar este efecto mencionado, con concentraciones altas de IgG superiores a 5.0 g/dL, como el caso mencionado.²⁰

Inhibidor del factor V

La existencia de inhibidores de la coagulación asociada con gammapatías monoclonales se ha descrito en numerosos reportes.²¹ En cambio, el efecto inhibitor en el factor V relacionado con paraproteínas se encuentra con menor frecuencia, aunque se ha reportado y es menos común que aparezca simultáneamente con disfibrinogenemia adquirida en el contexto de mieloma múltiple, como en el caso descrito.²²

CONCLUSIONES

El mieloma múltiple es una afección clínica, biológica y genéticamente cada vez más heterogénea. Describimos la manifestación clínica inusual de una paciente con mieloma múltiple de diagnóstico reciente asociado con disfibrinogenemia adquirida e inhibidor del factor Va que explicaría el episodio de sangrado y anemia secundaria que manifestó.

Si bien no son manifestación frecuente, los trastornos hemorrágicos en mieloma múltiple pueden ser el inicio clínico de la enfermedad.

La disfibrinogenemia adquirida resulta de la inhibición de la polimerización de la fibrina por la paraproteína, ocasionando la alteración funcional del fibrinógeno. Esta afección debe sospecharse, en relación con el cuadro clínico, con cifras elevadas de componente monoclonal.

Así como otros mecanismos, en las gammapatías monoclonales pueden aparecer inhibidores específicos de factores de la coagulación.

Creemos relevante considerar estos padecimientos, como se manifestaron en el caso comunicado, porque los mismos requerirían la realización de diferentes estudios para su diagnóstico y un tratamiento diferente.

REFERENCIAS

1. Paiva B, Vidriales MB, Cervero J, Mateo G, et al. Multiparameter flow cytometric remission is the most relevant prognostic factor for multiple myeloma patients who undergo autologous stem cell transplantation. *Blood* 2008;112(10):4017-23.
2. Paiva B, Almeida J, Perez-Andres M, Mateo G, et al. Utility of flow cytometry immunophenotyping in multiple myeloma and other clonal plasma cell-related disorders. *Cytometry B Clin Cytom* 2010;78(4):239-52.
3. Paiva B, Martinez-Lopez J, Vidriales MB, Mateos MV, et al. Comparison of immunofixation, serum free light chain, and immunophenotyping for response evaluation and prognostication in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2011;29(12):1627-33.
4. Paiva B, Montalbán MA, Puig N, Cordon L, et al. Clinical significance of sensitive flow-MRD monitoring in elderly multiple myeloma patients on the Pethema/GEM2010MAS65 Trial. *Blood* 2014;124(21):3390.
5. Perez-Persona E, Vidriales MB, Mateo G, García-Sanz R, et al. New criteria to identify risk of progression in monoclonal gammopathy of uncertain significance and smoldering multiple myeloma based on multiparameter flow cytometry analysis of bone marrow plasma cells. *Blood* 2007;110(7):2586-92.
6. Yu-Tzu T, Anderson KC. A new era of immune therapy in multiple myeloma. *Blood* 2016;128(3):318-319.
7. Rajkumar S, Paiva B, Anderson K, Durie B, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2016;17(8):328-46.
8. Bianchi G, Munshi NC. Pathogenesis beyond the cancer clone(s) in multiple myeloma. *Blood* 2015;125(20):3049-3055.
9. Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 2011;364(11):1046-60.
10. Wallace MR, SR Simon, WB Ershler. Hemorrhagic diathesis in multiple myeloma. *Acta Haematol* 1984;72:340-342.
11. Colwell NS, Tollefsen DM, Blinder MA. Identification of a monoclonal thrombin inhibitor associated with multiple myeloma and a severe bleeding disorder. *Br J Haemat* 1997;97:219-226.
12. Brennan SO, Davis RL, Lowen R, et al. Deletion of five residues from the coiled coil of fibrinogen (B β Asn167_Glu-171del) associated with bleeding and hypodysfibrinogenemia. *Haematologica* 2009;94(4):585-588.

13. Hanss M, Pouymayou C, Blouch MT, et al. *Haematologica* 2011;96(8):1226-1228.
14. Gralnick HR, Connaghan DG. Hereditary abnormalities of fibrinogen. En: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, editors. *Williams Hematology*. 5th ed. New York: McGraw-Hill, 1995;1439.
15. Bohler A, Redondo M, Lmmlle B. Increased thrombin time in a patient with multiple myeloma. *Ther Umsch* 1999;56:491-494.
16. Palmer RN, Rick ME, Rick PD. Circulating heparan sulfate anticoagulant in a patient with a fatal bleeding disorder. *N Engl J Med* 1984;310:1696-1699.
17. Chapman GS, George CB, Danley DL. Heparin-like anticoagulant associated with plasma cell myeloma. *AJCP* 1985;83:764-766.
18. Khoory MS, Nesheim ME, Bowie EJ. Circulating heparan sulfate proteoglycan from a patient with a plasma cell disorder. *J Clin Invest* 1980;65:666-674.
19. Leckner H. Hemostasis abnormalities associated with dysproteinemias. *Semin Hematol* 1973;10:125-133.
20. Butler WM, Baldwin MPE. Prolongation of thrombin and reptilase times in patients with amyloidosis and acquired factor X deficiency. *Southern Med J* 1984;77:648-651.
21. Sari I, Erkurt MA, Ifran A, et al. Multiple myeloma presenting with acquired factor VIII inhibitor. *Int J Hematol* 2009;90:166. doi:10.1007/s12185-009-0363-9.
22. Lewandowski K, et al. IgG monoclonal immunoglobulin (M-protein) as factor V inhibitor in multiple myeloma patient: Case report and discussion. *J Clin Cell Immunol* 2016;7:2.