

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v22i4.7103

Manifestación atípica de mieloma múltiple como causa poco frecuente de fiebre de origen desconocido

Atypical manifestation of multiple myeloma as a little frequent cause of unknown origin fever.

Itzel Yoselin Arteaga-Gallegos, Marco Antonio Ponce-Gallegos, Beatriz Alejandra Paz-Velarde, Valeria Chávez-Estrada, Juárez Correa-De León, Miguel Neftalí Mendoza-Mujica, Javier Israel Campechano-Aguirre, Carlos A Andrade-Castellanos

Resumen

ANTECEDENTES: El mieloma múltiple es una neoplasia maligna de células plasmáticas que representa alrededor del 10% de las neoplasias hematológicas. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son anemia, hipercalcemia, insuficiencia renal y lesiones óseas líticas. La fiebre suele ser una manifestación muy rara.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 47 años de edad con antecedente de fiebre de hasta 40°C y fatiga de un año de evolución en quien, al ser hospitalizada, se evidenció anemia normocítica normocrómica con incompatibilidad a todos los grupos sanguíneos. Se descartaron causas infecciosas por radiografía de tórax, tomografía axial computada toraco-abdominal, hemocultivos y urocultivo, baciloskopias y GeneXpert MTB/RIF, todos resultaron negativos. Tras el abordaje de la anemia se realizó un aspirado de médula ósea en el que se encontró más del 80% de celularidad a base de células plasmáticas, así como eritrocitos apilados y fondo proteáceo, con lo que se estableció el diagnóstico de mieloma múltiple. La paciente nunca tuvo hipercalcemia, la función renal estuvo conservada y no se evidenciaron lesiones óseas líticas.

CONCLUSIONES: La fiebre es un síntoma poco frecuente en pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple. Por tanto, ante un paciente con fiebre de origen desconocido, el mieloma múltiple es un diagnóstico que no se sospecha de forma inicial y la sospecha baja aún más cuando el cuadro clínico ocurre de forma atípica o inespecífica, como el caso comunicado. Sin embargo, al ser una neoplasia hematológica, formará parte de los diagnósticos diferenciales.

PALABRAS CLAVE: Mieloma múltiple; fiebre de origen desconocido; anemia; hipercalcemia; células plasmáticas.

Abstract

BACKGROUND: Multiple myeloma is a malignant neoplasm of plasma cells that represents about 10% of hematological neoplasms. The most frequent clinical manifestations are anemia, hypercalcemia, renal failure, and lytic bone lesions. Fever is usually a very rare manifestation.

CLINICAL CASE: A female patient with a history of fever of up to 40°C and fatigue of one year of duration who, when hospitalized, revealed normochromic normocytic anemia with incompatibility to all blood groups. Infectious causes were ruled out by chest X-ray, thoraco-abdominal computed tomography, blood and urine cultures, baciloskopias and GeneXpert, all of which were negative. After addressing the anemia, a bone marrow aspirate was performed, finding more than 80% cellularity based on plasma cells, as well as stacked erythrocytes and protease background, establishing the diagnosis of multiple myeloma. The patient never had hypercalcemia, renal function was preserved, and lytic bone lesions were not evident.

Servicio de Medicina Interna, Nuevo Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I Menchaca, Jalisco, México.

Recibido: noviembre 2021

Aceptado: enero 2022

Correspondencia

Carlos A Andrade Castellanos
caandrade@hcg.gob.mx

Este artículo debe citarse como:

Arteaga-Gallegos IY, Ponce-Gallegos MA, Paz-Velarde BA, Chávez-Estrada V, Correa-De León J, Mendoza-Mujica MN, Campechano-Aguirre JL, Andrade-Castellanos CA. Manifestación atípica de mieloma múltiple como causa poco frecuente de fiebre de origen desconocido. Hematol Méx 2021; 22 (4): 240-245.

CONCLUSIONS: Fever is a rare symptom in patients diagnosed with multiple myeloma. Therefore, in a patient with a diagnosis of fever of unknown origin multiple myeloma turns out to be a diagnosis that is not initially suspected, and it lowers the suspicion even more when the clinical picture is presented in an atypical or nonspecific way, as in the case of our patient. However, as it is a hematological neoplasm, it will be part of the differential diagnoses.

KEYWORDS: Multiple myeloma; Fever of unknown origin; Anemia; Hypercalcemia; Plasma cells.

ANTECEDENTES

El mieloma múltiple es una neoplasia maligna de células plasmáticas, catalogada como la segunda neoplasia maligna hematológica más común después del linfoma no Hodgkin. En Estados Unidos, representa el 10% de las neoplasias hematológicas y el 1% de todos los cánceres, al contrario de México, en donde se reporta que el mieloma múltiple ocupa el lugar número 23 entre los cánceres más frecuentes, con prevalencia estimada en ambos sexos de 2.9 casos por cada 100,000 habitantes. Esta enfermedad se caracteriza por la secreción de una immunoglobulina monoclonal (también conocida como proteína M o proteína monoclonal), que es producida por las células plasmáticas anormales. Sin embargo, en el 15 al 20% de los pacientes, las células de mieloma múltiple secretan solo cadenas ligeras libres monoclonales.¹⁻⁴

La manifestación clínica del mieloma múltiple puede ser muy heterogénea; sin embargo, los signos y síntomas más comunes incluyen anemia (normocítica normocrómica la mayor parte de las veces), dolor óseo o lesiones líticas en la radiografía, lesión renal, fatiga, hipercalcemia y pérdida de peso. La fiebre suele ser un síntoma poco frecuente en esta enfermedad. Sin embargo, en un pequeño porcentaje de pacientes, el

mieloma múltiple puede manifestarse como fiebre de origen desconocido. En la mayor parte de las ocasiones, la fiebre en esta gammopathy monoclonal obedece a una infección viral o bacteriana sobreagregada, siendo atribuible a esta enfermedad solamente en el 1 al 2% de los casos.^{5,6}

Se comunica el caso de una paciente joven con antecedente de fiebre y fatiga de un año de evolución, finalmente se estableció el diagnóstico de mieloma múltiple tras descartar causas infecciosas durante su hospitalización.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 47 años, sin antecedentes personales patológicos de relevancia y sin comorbilidades previas conocidas, quien ingresó por padecer alzas térmicas cuantificadas en 38.6°C de un año de evolución, de predominio nocturno, que cedían de manera espontánea y ocurrían aproximadamente una vez a la semana, acompañadas de diaforesis, astenia, adinamia y tos de características no productivas, no emetizante, no disneizante, ni en accesos. Tenía antecedente de atención médica con múltiples facultativos quienes en los exámenes de laboratorio solicitados encontraron anemia microcítica hipocrómica, tratada con carboximaltosa férrica,

metamizol, ácido fólico y complejo B. Posteriormente, tres días previos a su ingreso hospitalario, la paciente tuvo náuseas y vómitos, en cantidad de seis ocasiones en una semana de contenido gastroalimentario, por lo que decidió acudir a los servicios de urgencias del Nuevo Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I Menchaca, donde se realizaron exámenes de laboratorio (**Cuadro 1**) que evidenciaron la persistencia de anemia, ahora de morfología normocítica normocrómica grado IV de la OMS en 5.5 g/dL, así como deshidrogenasa láctica (DHL) de 421 UI/L, procalcitonina de 43 ng/dL y fiebre de hasta

Cuadro 1. Estudios de laboratorio al ingreso (continúa en la siguiente columna)

Estudio de laboratorio	14/07/2021
Química sanguínea	
Glucosa (mg/dL)	80
Urea (mg/dL)	23.1
Creatinina (mg/dL)	1.1
Biometría hemática	
Hemoglobina (g/dL)	5.5
Hematocrito (%)	17.5
Vol. Glob. Med (FL)	86
Hemoglobina corpuscular media (pg/cél)	26.9
RDW (%)	17.5
Plaquetas (miles/uL)	334
Leucocitos (miles/uL)	14
Tiempos	
TP (seg)	22.7
INR	2
TTP (seg)	40.5
PFH	
GGT (U/L)	37
ALT (U/L)	23
AST (U/L)	44
FA (U/L)	168
BT (mg/dL)	0.5
BD (mg/dL)	0.1

Cuadro 1. Estudios de laboratorio al ingreso (continuación)

Estudio de laboratorio	14/07/2021
BI (mg/dL)	0.4
Reactantes	
Procalcitonina (ng/mL)	43.7
DHL (UI/L)	421
Cinética de hierro	
Ferritina (ng/mL)	> 1500
Transferrina (mg/L)	84.3
Hierro total (μg/dL)	32.8
Saturación de transferrina (%)	27.6
Reticulocitos (%)	1.9
Proteínas totales (g/dL)	7.6
Albúmina (g/L)	1.5
Globulinas (g/dL)	6.1
EGO	
Proteínas	Trazas
COOMBS directo	Negativo
Electrólitos séricos	
Calcio (mg/dL)	8.3
Potasio (mg/dL)	4.6
Sodio (mg/dL)	140

40°C. Como parte de su abordaje se solicitaron múltiples cultivos (urocultivo, hemocultivo) con resultado negativo, así como tinción de Ziehl-Neelsen en esputo y jugo gástrico y GeneXpert para tuberculosis, con resultados negativos. La tomografía toracoabdominal contrastada no evidenció ningún hallazgo patológico sugerente de proceso infeccioso, únicamente se encontró hepatosplenomegalia. Se solicitaron paquetes globulares; sin embargo, el departamento de banco de sangre reportó incompatibilidad a todos los grupos sanguíneos, por lo que se realizó abordaje del síndrome anémico, solicitándose cinética de hierro con hierro total de 32.8 μg, ferritina de más de 1500 ng/mL, transferrina de 84.3 mg/mL y saturación de transferrina de 27.6%, siendo concordante con anemia por enfermedad crónica, reticulocitos en un 1.9%

(anemia arregenerativa) y frotis de sangre periférica en donde destacó la existencia de fondo proteináceo importante, por lo que se decidió la realización de aspirado de médula ósea por parte del servicio de Hematología con extendido y tinción, en que se reportó existencia de células plasmáticas en aproximadamente un 80% de la celularidad de la médula ósea, así como eritrocitos apilados uno sobre otro en pila de monedas o *Roleaux* (**Figura 1**). Ante estos hallazgos y la gran sospecha de una gammopathía monoclonal, se solicitaron cadenas ligeras en plasma, donde se reportaron cadenas ligeras kappa de 10.7 mg/dL, lambda 73.7 mg/dL con relación de cadenas kappa/lambda de 0.145, concentraciones de beta-2 microglobulina de 21 mg/L y proteínas totales de 7.3 g/dL, albúmina de 1.5 g/L, globu-

lina de 6.1 g/dL, relación albúmina/globulina de 0.2, con lo que se estableció el diagnóstico de mieloma múltiple. Sin embargo, posteriormente se solicitó electroforesis por inmunofijación en sangre para descartar el diagnóstico de macroglobulinemia de Waldenström (MGW), con resultado de bandas monoclonales de tipo IgA (3740 mg/dL, punto de corte 60-392) y de tipo lambda (1010 mg/dL, punto de corte 90-210), así como aumento de proteínas totales, sugerente más de mieloma múltiple que de MGW.

Actualmente la paciente se encuentra en tratamiento por el servicio de Hematología en protocolo de tratamiento con bortezomib, dexametasona y talidomida con adecuado apego y seguimiento.

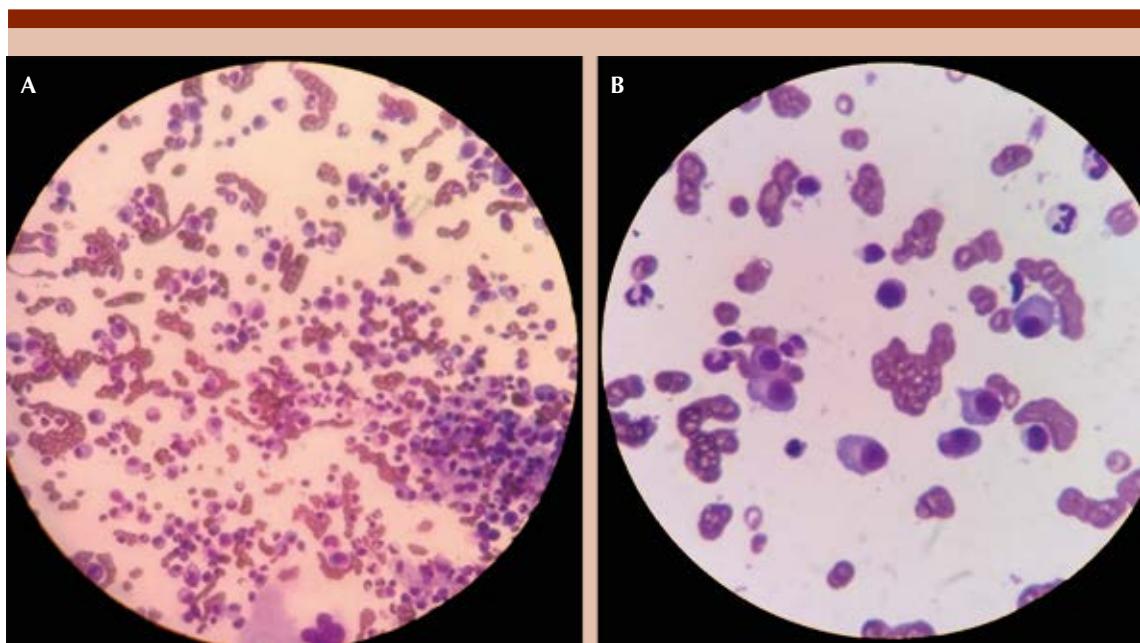


Figura 1. Frotis de aspirado de médula ósea. **A.** Se observan predominantemente células plasmáticas de apariencia madura (> 80%) con su característico citoplasma basófilo y núcleo excéntrico, así como un fondo proteináceo importante. En el cuadrante inferior derecho se observa un cúmulo de éstas, incluidas células con doble núcleo (tinción de Wright-Giemsa, objetivo x60). **B.** Con mayor detalle se observan células plasmáticas con su núcleo excéntrico y redondo, así como su abundante citoplasma con un área perinuclear pálida correspondiente al aparato de Golgi. Se observan también eritrocitos en pila de monedas o *Roleaux* (tinción de Wright-Giemsa, objetivo x100 con aceite de inmersión).

DISCUSIÓN

El mieloma múltiple se caracteriza por la proliferación neoplásica de células plasmáticas que producen grandes cantidades de una inmunoglobulina anormal o proteína monoclonal. Es una enfermedad que comúnmente afecta a personas mayores de 65 años, con ligero predominio en hombres en una relación 1.4:1 con respecto a las mujeres. Entre las manifestaciones clínicas y de laboratorio encontradas con más frecuencia destacan la anemia normocítica normocrómica, hipercalcemia, lesiones óseas, deterioro de la función renal (tétrada clásica), fatiga, debilidad y pérdida de peso. La fiebre suele ser un síntoma muy poco frecuente y, cuando aparece, se asocia generalmente con infecciones sobreagregadas.^{1,2,3}

El caso que comunicamos tuvo una manifestación atípica de esta enfermedad, debido a que ocurrió en una mujer joven (47 años) con fiebre como síntoma principal durante aproximadamente un año, añadiéndose posteriormente tos y otras manifestaciones clínicas atípicas, sin evidenciarse lesiones óseas líticas. Además, en los exámenes de laboratorio, se observó anemia normocítica normocrómica como alteración principal; sin embargo, no tuvo elevación de calcio ni insuficiencia renal.

Se ha descrito que la fiebre en pacientes con mieloma múltiple se debe generalmente a una sobreinfección bacteriana o por otros microorganismos. En una serie de 869 pacientes, solo 8 (0.92%) tuvieron fiebre atribuible al mieloma múltiple tras descartar causas infecciosas.^{7,8} Además, Mueller y colaboradores⁵ describieron en un estudio retrospectivo de 5523 pacientes registrados en la Clínica Mayo en el periodo comprendido de 1975 a 2001, que solo 9 casos se manifestaron como fiebre de origen desconocido de forma inicial.

La fiebre de origen desconocido se define como la temperatura mayor de 38.3°C registrada en varias ocasiones durante más de tres semanas a pesar de investigaciones en tres visitas ambulatorias o tres días de estancia en el hospital o una semana de abordaje ambulatorio invasivo. Nuestra paciente estuvo aproximadamente un año con picos febriles cuantificados en ocasiones de hasta 40°C, multitratada por diversos facultativos sin llegar a un diagnóstico definitivo y, durante su estancia intrahospitalaria, el diagnóstico se estableció posterior a tres días, por lo que puede incluirse en la definición de fiebre de origen desconocido. De acuerdo con la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA, por sus siglas en inglés) las causas neoplásicas de fiebre de origen desconocido rondan del 15 al 30%, el linfoma (Hodgkin y no Hodgkin), las leucemias y diversos tumores sólidos son las causas relacionadas con más frecuencia, y el mieloma múltiple se considera causa rara de fiebre de origen desconocido.⁹ Apoyando lo descrito por la IDSA, Kucukardali y colaboradores¹⁰ reportaron que de 130 pacientes con fiebre de origen desconocido, el mieloma múltiple representó el 1.5% de las causas globales y el 9.5% de las causas neoplásicas.

La sospecha de mieloma múltiple se inició tras realizar frotis de sangre periférica como parte del abordaje de la anemia, confirmándose posteriormente el diagnóstico con un aspirado de médula ósea con más del 80% de células plasmáticas y la existencia de cadenas ligeras e IgA en suero por inmunofijación. El diagnóstico de mieloma múltiple puede establecerse con la existencia de más de 60% de células plasmáticas en el aspirado de médula ósea independientemente de otras manifestaciones clínicas o de laboratorio, como se observó en nuestra paciente, lo que se asocia con la aparición de enfermedad terminal de diversos órganos.^{11,12}

Consideramos que la comunicación de este caso clínico puede resultar interesante para el público debido a que el mieloma múltiple es una causa muy poco frecuente de fiebre de origen desconocido. Sin embargo, es un diagnóstico diferencial para considerar sobre todo en los pacientes con fiebre y anemia, a pesar de que no tengan hipercalcemia ni insuficiencia renal, como el caso de nuestra paciente. El aspirado de médula ósea siempre será un recurso importante en el abordaje si hay hallazgos patológicos en el frotis de sangre periférica, encontrando principalmente un número importante de células plasmáticas.

CONCLUSIONES

La fiebre es un síntoma poco frecuente en pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple. Por tanto, ante un paciente con fiebre de origen desconocido, el mieloma múltiple resulta ser un diagnóstico que no se sospecha de forma inicial y baja la sospecha aún más cuando el cuadro clínico ocurre de forma atípica o inespecífica, como el caso de nuestra paciente. Sin embargo, al ser una neoplasia hematológica, formará parte de los diagnósticos diferenciales a descartar al realizarse un aspirado de médula ósea.

REFERENCIAS

1. Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, van Duin M, Sonneveld P, Mateos MV, et al. Multiple myeloma. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3: 17046. doi: 10.1038/nrdp.2017.46.
2. Jewell S, Xiang Z, Kunthur A, Mehta P. Multiple myeloma: Updates on diagnosis and management. *Fed Pract* 2015; 32 (Suppl 7): 49S-56S.
3. Fazel F, Bassa F. An approach to the diagnosis and management of multiple myeloma. *South African Med J* 2019; 109: 723-727. doi:10.7196/SAMJ.2019.v109i10.14376.
4. Martínez-Cornejo TL, Nájera-Martínez J, Torres-Alarcón CG, Hernández-Bueno AI, García-Castillo C, Campos-Cortés A, et al. Prevalence of multiple myeloma in a national hospital of reference of Mexico City from 2011 to 2016. *Rev Hematol Mex* 2020; 21: 32-40. doi: 10.24245/rev_hematol.v21i1.2977.
5. Mueller PS, Terrell CL, Gertz MA. Fever of unknown origin caused by multiple myeloma: a report of 9 cases. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1305-9. doi: 10.1001/archinte.162.11.1305.
6. Cunha BA, Lortholary O, Cunha CB. Fever of unknown origin: a clinical approach. *Am J Med* 2015; 128: 1138.e1-1138.e15. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.06.001.
7. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1998. *CA Cancer J Clin*. 1998;48:6-29. doi: 10.3322/canjclin.48.1.6.
8. Ernst D, Sanhueza A L, Rojas L, Aizman A. Fiebre de origen desconocido como forma de presentación atípica de mieloma múltiple: Caso clínico. *Rev Méd Chile* 2009; 137: 1051-1053. doi: 10.4067/S0034-98872009000800008.
9. Wright WF, Auwaerter PG. Fever and fever of unknown origin: Review, recent advances, and lingering dogma. *Open Forum Infect Dis* 2020; 7: ofaa132. doi: 10.1093/ofid/ofaa132.
10. Kucukardali Y, Oncul O, Cavuslu S, Danaci M, Calangu S, Erdem H, et al. The spectrum of diseases causing fever of unknown origin in Turkey: a multicenter study. *Int J Infect Dis* 2008; 12: 71-9. doi: 10.1016/j.ijid.2007.04.013.
11. Tsang M, Le M, Ghazawi FM, Cyr J, Alakel A, Rahme E, et al. Multiple myeloma epidemiology and patient geographic distribution in Canada: A population study. *Cancer* 2019; 125: 2435-2444. doi: 10.1002/cncr.32128.
12. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 21-33. doi: 10.4065/78.1.21.