

De las células plasmáticas al mieloma múltiple. Una breve perspectiva histórica

Carlos Ortiz Hidalgo*

RESUMEN

En una serie de artículos publicados entre 1844 y 1850, Solly, Dalrymple, Bence-Jones y Macintyre describieron las características de la enfermedad entonces conocida como "Mollities ossium" y posteriormente llamada por von Rustizky mieloma múltiple. En 1889 Otto Kahler describió un paciente con dolor óseo progresivo y proteinuria y en la autopsia encontró células grandes y redondas sugerentes de mieloma múltiple. Ramón y Cajal en 1890 describió las células plasmáticas (las células cianófilas de Cajal), Waldeyer las llamó Plasmazellen y Marschalkó describió sus características maduras. En 1900, Homer-Wright, en un caso de autopsia de un paciente de 54 años de edad, describió el origen celular del mieloma múltiple. Bayne-Jones y Wilson, en 1922, encontraron dos grupos de proteínas de Bence-Jones y en 1956 la relación entre las proteínas de Bence-Jones y las proteínas séricas del mieloma múltiple fueron demostradas por Kongord and Lipari. Edelman y Gally demostraron en 1962, que las cadenas ligeras del suero de proteínas del mieloma IgG y las proteínas de Bence-Jones eran idénticas. El mieloma múltiple ha sido conocido por más de 100 años y mucho se sabe sobre la célula de origen, patogénesis, biología molecular y tratamiento; sin embargo, su origen es aún un enigma.

Palabras clave: célula plasmática, mieloma múltiple, historia de la medicina.

ABSTRACT

In a series of articles published between 1844 and 1850, Solly, Dalrymple, Bence-Jones and Macintyre described the essential features of the disease then known as "Mollities ossium" and later named by von Rustizky as multiple myeloma. In 1889 Otto Kahler described a patient with progressive bone pain and proteinuria and at autopsy he found large, rounded cells, consistent with multiple myeloma. Ramon y Cajal described in 1890 the plasma cell (the cyanophile cells of Cajal), Waldeyer called them Plasmazellen and Marschalkó described its mature characteristics. In 1900 Homer-Wright in an autopsy case of a 54 year of patient, described the cell origin of multiple myeloma. Bayne-Jones and Wilson in 1922 first found two distinct groups of Bence-Jones proteins and in 1956 the relationship between Bence-Jones proteins and the serum proteins of multiple myeloma was demonstrated by Kongord and Lipari. Edelman and Gally demonstrated in 1962, that the light chains from serum IgG myeloma protein and the Bence-Jones proteins were identical. While multiple myeloma has been known for over 100 years, much has been learned about the cell origin, its pathogenesis, molecular biology, and treatment; however, its cause is still an enigma.

Key words: plasma cell, multiple myeloma. history of medicine.

La historia del mieloma múltiple ha sido, como la afirma Robert Kyle, una odisea de descubrimientos, donde personas de diferentes disciplinas científicas han hecho aportaciones

al conocimiento de esta enfermedad.^{1,2} Los tumores de células plasmáticas han recibido en el transcurso de la historia, términos tan diversos como el de mieloma de Mallory, plasmoma de Hoffmann, sarcoma plasmocitario de Luké, linfoma medular de Herrman y Morel, mieloma linfoide de MacCallum, premielocitoma de Martín y Conradt, enfermedad de Kahler-Bozzolo, enfermedad de von Rustizky o enfermedad de Huppert.³ La clasificación de la OMS 2008 engloba en el término de "neoplasias de células plasmáticas" a la gammapatía monoclonal de significado incierto, al mieloma de células plasmáticas (mieloma múltiple), al plasmocitoma (solitario de hueso y extra óseo), a las enfermedades de depósito de inmunoglobulinas y al mieloma osteoesclerótico.⁴ El mieloma múltiple tiene una incidencia anual aproximada de 4.3 pacientes por cada

* Departamento de Biología Celular y Tissular, Universidad Panamericana. Departamento de Patología, Centro Médico ABC, México, DF.

Correspondencia: Dr. Carlos Ortiz-Hidalgo. Departamento de Patología, Centro Médico ABC. Sur 136 núm. 116, colonia Las Américas, México, DF, CP 01120. Correo electrónico cortiz@abchospital.com
Recibido: noviembre, 2010. Aceptado: enero, 2011.

Este artículo debe citarse como: Ortiz-Hidalgo C. De las células plasmáticas al mieloma múltiple. Una breve perspectiva histórica. Patología Rev Latinoam 2011;49(2):120-131.

100,000 habitantes y constituye aproximadamente 10% de todas las neoplasias hematológicas.⁴⁻⁶ Ésta es una neoplasia heterogénea con presentación clínica y evolución variable que puede presentarse como un estadio “premaligno” asintomático que en ocasiones, y bajo circunstancias no bien conocidas, puede evolucionar a la afección sistémica.⁷ Esta enfermedad ha estado presente desde épocas remotas, pues han sido informados huesos de nativos americanos de 200 a 1450 años antes de Cristo con lesiones líticas sugerentes de mieloma múltiple.⁸

Después de la primera descripción clínica del mieloma múltiple realizada en Inglaterra siguieron diversos y originales descubrimientos relacionados con esta enfermedad, que con los hallazgos moleculares recientemente descritos, nos han dado mejor entendimiento en la biología y comportamiento de las neoplasias de células plasmáticas.^{5,6} Además, la emergencia de medicamentos como la talidomida y su derivado la lenolidamida, y el inhibidor de proteosomas Bortezomib, han contribuido a mejorar la supervivencia de los pacientes con mieloma múltiple.^{6,9,10}

En Inglaterra, entre 1844 y 1850, Samuel Solly, John Dalrymple, Henry Bence-Jones y William Macintyre protagonizaron el inicio del reconocimiento de lo que hoy llamamos mieloma múltiple.^{1,11} Describieron las peculiaridades clínicas, las propiedades de las proteínas de la orina y las características anatomopatológicas de esta enfermedad maligna que afecta a los huesos y los ablanda, llamada entonces enfermedad de huesos blandos o *mollities ossium*. Siguió el descubrimiento histológico por Ramón y Cajal de la célula plasmática, y a principios de 1900 Homer-Wright, al integrar todo lo anterior, y concluir que el origen celular del mieloma son las células plasmática malignas, se cerró la primera interrogante, planteada 50 años antes sobre el origen de los huesos reblandecidos.^{1,6,9,10} ¿Habrán visualizado todos estos personajes lo que venía?; descubrimientos posteriores en inmunología, bioquímica y biología molecular han dado pautas para tratamientos específicos y poder mejorar la condición de los pacientes aquejados con esta enfermedad.

LA CELULA PLASMÁTICA

En 1877, Paul Ehrlich (1854-1915), quien obtuvo el premio Nobel en Medicina en 1908 por sus estudios de inmunología (que compartió con Ilya Metchnikov –1845-1916–), demostró metacromasia acentuada, por medio

del uso de tinciones de anilinas en unas células que llamó mastocitos tisulares (Gewebsmastzellen).¹² Posiblemente estas células correspondían a células plasmáticas, pero hay mucha controversia al respecto.^{12,13} Dos años antes, Heinrich Wilhelm Gottfried von Waldeyer (1836-1921), alumno de Virchow, había descrito células redondas con abundante citoplasma localizadas en la adventicia de arteriolas, vénulas y capilares, que llamó “Plasmazellen”, para distinguirlas de las “Flügzele” o células de citoplasma escaso.¹³ Estas células descritas por Waldeyer fueron divididas por Ehrlich y Westphal en eosinófilas, violetófilas (mastzellen o células cebadas o corpúsculos de Ehrlich) e incolores.¹⁴ Es posiblemente que estas “Plasmazellen” correspondían a lo que hoy conocemos como células plasmáticas, pero igualmente hay gran polémica a cerca de esto. Paul Gerson Unna (1859-1929), quien había sido alumno de Waldeyer y posteriormente profesor de dermatología histología de la Universidad de Hamburgo, en sus estudios de pacientes con lupus en 1891 y utilizando el método de azul de policromo, identificó células con basofilia citoplásmica intensa que posiblemente correspondían a células plasmáticas; sin embargo, la basofilia es una propiedad que no es exclusiva de éstas, por lo que no hay seguridad de que Unna hubiera observado verdaderas células plasmáticas.¹⁴ Incluso fue el mismo Unna, en el Congreso Internacional de Medicina celebrado en Madrid en 1903, quien en su conferencia atribuyó la prioridad del descubrimiento de estas células a Cajal.^{14,15} Santiago Ramón y Cajal (1852-1934) en 1890 identificó a las células plasmáticas en un estudio de condilomas sifilíticos (que se conocía entonces como sifiloma de Wagner).¹³ Cajal las llamó ‘célula embrionaria’, ‘células sifilíticas’ o ‘corpúsculos cianófilos’ término empleado por las características azul-violeta de su citoplasma.¹³ (Figura 1). En su descripción Cajal dice: ... *se observa... unos corpúsculos de pequeña talla, poliédricos o irregularmente redondeados de contorno correcto, mononucleados, y caracterizados, sobre todo, por la afinidad especial que su protoplasma posee, para las anilinas básicas. Los colores que mas energéticamente las tiñe son: el azul de metileno y la tionina rectis que deben emplearse de preferencia para el estudio de estos corpúsculos, llamados por nosotros en una publicación reciente células cromófilas o cianófilas... Forma: Esférica ovoide o ligeramente poliédrica con aristas redondeadas... Núcleo.- Es ordinariamente único esférico... posee una red cromática floja, grosera, como formada por hilos*



Figura 1. Santiago Ramón y Cajal. Dibujo de células plasmáticas por Cajal. Manual de anatomía patológica general, seguido de un resumen de microscopia aplicada a la histología y bacteriología patológicas. Barcelona: Imprenta de la Casa provincial de Caridad; 1890:185-187.

arrosariados en gran parte extendida por debajo de la membrana y colorable en violado intenso... el núcleo es siempre excéntrico y hasta tangencial... El citoplasma es basófilo intenso. La zona no teñida perinuclear contiene al aparato de Golgi. El núcleo es ovoide o elipsoidal y tiene casi siempre la cromatina en posición excéntrica...".¹⁶

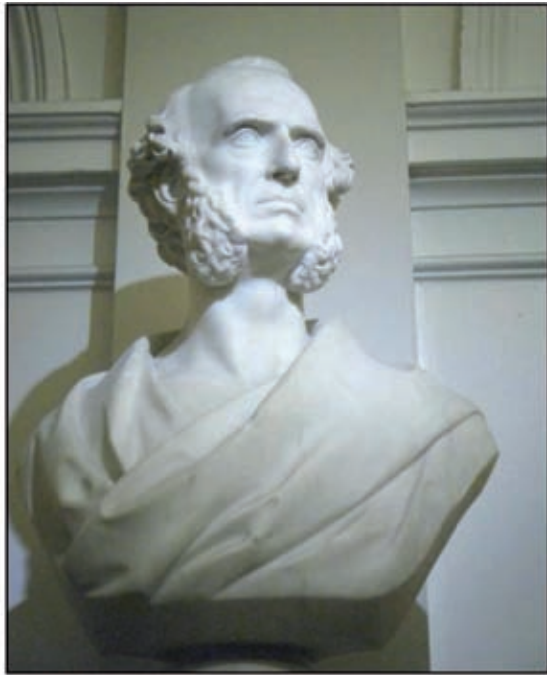
Cajal encontró estas células tanto en tejido normal y patológicos y sugirió que eran constituyentes normales del tejido conectivo y propuso que podrían ser “linfocitos transformados”.^{12,16} A pesar de ser ésta la primera descripción de células plasmáticas, el nombre que quedó registrado en la bibliografía no fue el de célula cianófila de Cajal, sino como la había designado Waldeyer, célula plasmática. Cinco años después de la descripción de Cajal, Tamas von Marschalkó detalló las características de las células plasmáticas con su núcleo redondo a oval y con cromatina agregada en cinco a ocho granos periféricos de cromatina e hizo notar también que el citoplasma se acumulaba en la periferia de la célula dando lugar a la formación de un halo claro perinuclear típico, ocupado por el aparato de Golgi.^{1,14} Por lo anterior el crédito de la descripción de la célula plasmática madura es original de Cajal y posterior por Marschalkó (es habitual designar la plasmocitoma-mieloma constituido de células plasmáticas bien diferenciadas, plasmocitoma tipo Marschalkó que bien podría igualmente designarse tipo Cajal-Marschalkó).^{12,14}

Fue en 1900 cuando James Homer Wright (1869-1928), del departamento de patología de la escuela de Medicina de Harvard, quien estudió a un paciente (hombre) de 54 años de edad con un tumor en pared del tórax y dolor axilar.^{17,18} Las radiografías mostraron cambios en las costillas 5, 6, 7, 8, 11 y 12 (éste fue uno de los primeros

pacientes en quien se utilizaron los rayos X que habían sido descritos por Wilhelm Conrad Röntgen tres años antes). Además, el paciente presentó albuminuria y anemia. El estudio microscópico mostró múltiples células con núcleo excéntrico con masas cromáticas, algunas de ellas binucleadas. Había numerosos vasos de paredes delgadas y agregó que las células que conformaban el tumor eran muy posiblemente células plasmáticas por lo que puntualizó que, “... el mieloma múltiple debe de ser visto como originado no de las células de la médula en forma colectiva sino de una sola células de la médula; la célula plasmática...”.^{17,18} Esta importante contribución fue uno de los numerosos descubrimientos realizados por Homer-Wright. Él fue el creador de la tinción de Wright, útil para el examen del frotis sanguíneo y médula ósea; identificó a los megacariocitos como las células de origen de las plaquetas; demostró las espiroquetas en los aneurismas sifilíticos y describió las rosetas del neuroblastoma (rosetas de Homer-Wright).¹⁸

LOS PRIMEROS CASOS INFORMADOS DE MIELOMA MÚLTIPLE

El 15 de abril de 1844 ingresó al Hospital Saint. Thomas en Londres, la Sra. Sarah Newbury, quien había sido paciente del Dr. Samuel Solly (1805-1871) desde octubre de 1843, cuando ella tenía 39 años de edad.^{1,2,19,20} La Sra. Newbury presentaba dolores óseos generalizados y fracturas múltiples que había padecido en el curso en los últimos cuatro años. A su ingreso, manifestaba mal estado general con fracturas localizadas en ambos fémures, clavículas, radio y cúbito derecho, con deformidad de las costillas y de la columna vértebra (Figura 2). Se le autorizó ingerir un vaso de vino, arroz y una costilla de carnero y recibió una infusión de cáscara de naranja, rapóntico y opiáceos. Sin embargo, la evolución fue mala y murió de “asfixia” cinco días después del internamiento. Solly recolectó orina de la paciente y encontró que contenía grandes cantidades de “fosfato de lima... entre tres y cuatro veces lo de una orina normal” (*sic*).²⁰ El estudio postmortem, realizado por el Dr. Solly y el Dr. Birquet del Hospital Guy a las 10:00 de la mañana del 21 de abril, reveló fracturas múltiples y material grumoso rojo en la médula de los huesos. Ellos mismos examinaron microscópicamente el ‘material grumoso’ y describieron: “*From the cellular spaces of the cranial bones a soft reddish gelatinous solid could be*



REMARKS

ON THE

PATHOLOGY OF MOLLITIES OSSIUM.
WITH CASES.

By SAMUEL SOLLY, F.R.S.,

SENIOR ASSISTANT SURGEON TO, AND LECTURER ON CLINICAL SURGERY AT
ST. THOMAS'S HOSPITAL, SENIOR SURGEON TO THE ROYAL GENERAL
DISPENSARY, ETC.

Figura 2. Dr. Samuel Solly (Hospital Saint Thomas, Londres) y página frontal del primer caso informado en 1844 de mieloma múltiple. (Fotografía cortesía de la Dra. Marcela Núñez)

*removed...in it I could see cells with nuclei of two kinds; the first round and clearly exhibiting a nucleus and nucleolus; they were, however, few in number. ...The second kind were very clear; their edge being remarkably distinct, and the clear oval outline enclosing one bright central nucleus, rarely two, never more... ”.*²⁰

No hay dibujos del examen microscópico en el manuscrito, pero a juzgar por esta descripción las células observadas bien podrían haber sido plasmablastos.^{1,20}

Solly publicó en junio de 1844 este caso junto con otro similar, igualmente de una paciente con fracturas múltiples (de nombre Carolina Stephens), y llamó a la afección “*osteo-malacia fragilitis rubra*” por el color

que los huesos exhibían en su interior y el hecho de que se rompían y raramente se doblaban como sucede en el raquitismo.²⁰ Es interesante que en la discusión indica que en relación con la causa de la enfermedad cita las hipótesis de otros médicos donde imputan entre otras causas a la “sífilis, exposición de frío durante la menstruación, a un susto repentino, desconsuelo, miseria y pobreza”, y Solly concluye que el problema es posiblemente de carácter inflamatorio: “...it commences with the morbid action of the blood-vessels, which gives rise to the severe pain in the limbs... The absorbent vessels are at the same time unnaturally excited, and the earthy matter of the bone is absorbed and thrown out of the kidneys in the urine, ... that it clogs up the calices and pelvis of the kidney... ”.²⁰

El Dr. Solly tuvo una vida académica muy activa, pero no volvió a escribir sobre *mollities ossium*. Fue profesor de anatomía y fisiología en el Hospital de Saint Thomas y en 1853 ocupó el cargo de cirujano titular en el mismo hospital hasta que murió en 1871.¹⁹

En septiembre de 1844, unos meses después de la muerte de la Sra. Neubury, se registró otro caso similar en Londres. Fue en el mes de septiembre (de 1844) cuando un comerciante londinense de 45 años de edad, de nombre Thomas Alexander McBeam, estaba de vacaciones en el campo, presentó dolor intenso en el pecho que por unos minutos le impidió moverse.^{1,11,21} A su regreso a Londres, consultó al Dr. Thomas Watson (1792-1882), quien era llamado el Cícero Británico, y ordenó le extrajeran media pinta de sangre y la aplicación de sanguijuelas y el dolor cedió por un tiempo. Fue hasta septiembre de 1845, durante un viaje a Escocia, cuando el Sr. McBeam presentó nuevamente dolor torácico y regresó a Londres muy debilitado. El Dr. Watson pidió la opinión de uno de uno de sus amigos, el Dr. William Macintyre (1791-1857), quien era médico del Western General Dispensary, en Londres. Macintyre examinó al Sr. McBeam el 30 de octubre de 1845 y encontró que presentaba edema, dolor óseo generalizado, dolor lumbar e identificó que la orina era opaca, tenía alta gravedad específica y no había evidencia de azúcar. Pudo identificar que la orina contenía una sustancia precipitada que tenía la habilidad de ‘desprecipitarse’ cuando se le aumentaba la temperatura a la orina, y al enfriarse, precipitaba una vez más.^{9,21} Identificó que la ‘sustancia’ se disolvía a los 71-72°C (158-161°F), que es el punto de coagulación de la albúmina.^{9,19} Watson y Macintyre decidieron enviar una muestra de orina al Hospital Saint

Georges del Londres, para que les dieran su opinión.^{1,9,21} La orina le llegó a Henry Bence-Jones (1813-1873), quien tenía entonces 31 años de edad y era un reconocido “patólogo químico”.²² Henry nació en Thorington Hall, Suffolk, Inglaterra, y era hijo de William Jones y Matilda Bence por lo que la forma invertida del nombre posiblemente sea debido a que su abuelo paterno, el reverendo Bence Sparrow, antepuso el nombre Bence.²³ Henry se hacía llamar Dr. Jones, y no fue sino hasta cuando sus familiares publicaron su autobiografía, más de 50 años después de su muerte, que se agregó el guión a Bence-Jones.^{22,23} Bence-Jones se dedicaba, en parte, a la investigación química, particularmente al análisis de secreciones urinarias.²⁴ Fue él, por ejemplo, quien primeramente describió los cristales de xantinas en orina y realizó estudios metabólicos de metales (litio) y medicamentos orgánicos (quinina).²⁴ Además, era un brillante médico clínico y tuvo, entre sus pacientes, a Charles Darwin, Thomas Huxley y Michael Faraday.^{22,24} Florencia Nightingale llamaba a Bence-Jones “el mejor doctor químico de Londres”.^{22,23}

Bence-Jones recibió la orina del paciente MacBean el 1 de noviembre de 1845 junto con una carta del Dr. Thomas Watson que decía; “...*The tube contains urine of very high specific gravity. When boiled it becomes highly opaque. On the addition of nitric acid it effervesces, assumes a reddish hue and becomes quite clear; but as it cools assumes the consistency and appearance which you see. Heat reliques it. What is it?*”.²¹ Bence-Jones confirmó que la orina, al agregársele ácido nítrico, producía un precipitado que era disuelto con el calor y calculó que el paciente excretaba 67 g de la sustancia al día. Concluyó (erróneamente) que la “sustancia” era deutóxido hidratado de albúmina (*hydrated deutoxide of albumen*) y profetizó que este hallazgo podía ser de utilidad en el diagnóstico en pacientes con huesos débiles y blandos (*mollities ossium*).²¹ Bence-Jones publicó sus estudios sobre la “proteína”, que ahora lleva su nombre, en dos artículos aparecidos en 1847 y 1848 en dos de las revistas más prestigiosas de Inglaterra: *Lancet* y *Philosophical Transactions of the Royal Society*.^{25,26} Cabe hacer notar que para aquellas fechas la diferencia entre albúmina y proteína no estaba bien establecida. La palabra “proteína” fue propuesta por Jöns Jacob Berzelius (1779-1848) en 1838 para designar “el óxido orgánico de la fibrina y la albúmina” y Bence-Jones describió en su artículo de *Lancet* que la sustancia no era óxido de proteína.²⁶ En este mismo artículo él se cuestionó la relación

entre esta “nueva sustancia” encontrada en la orina y el ablandamiento de los huesos, y propuso que la responsable era la “descomposición del cloruro de sodio celular”, que posiblemente afectaba a los huesos y los reblandecía.²⁴

Bence-Jones fue un pionero de la química clínica y uno de los primeros en reconocer el valor de esta en el diagnóstico de enfermedades. De hecho, como la afirma Hajdu, este examen de orina fue el primer examen “bioquímico” con que se pudo detectar cáncer.²⁷

El paciente McBean evolucionó con fiebre continua y dolores óseos generalizados que cedieron con la ingestión de morfina.²¹ Recibió, además, citrato, hierro y quinina y pudo dormir por dos días. Sin embargo, su cuadro clínico se agravó con agudos dolores óseos, tos constante, diarrea y murió el 1 de enero de 1846. El certificado de defunción del Sr. MacBean indica que la causa de muerte fue por ‘atrofia por albuminuria’.^{1,9} El término albuminuria en esa época corresponde a lo que hoy conocemos como proteinuria.⁹

Treinta y seis horas después de la muerte la autopsia fue realizada por el Dr. Alexander Shaw, quien era cirujano del Hospital Middlesex en Londres, en presencia de Watson, Bence-Jones, Macintyre y Ridge.²¹ Los huesos de la columna vertebral torácica, lumbar, costillas, esternón y sacro eran blandos y fácilmente podían seccionarse con el bisturí. Macintyre describió: “*All the ribs, throughout their whole length, were soft and brittle, so they could be easily cut by the knife, and readily broken, at any point, by the exertion of a very moderate force... when pressed between the fingers and thumb; their interior was charged with a soft gelatiniform substance of a blood-red colour and unctuous feel. The sternum was in a similar state of softening and fragility, first blending and then snapping across when raised and turned back; but its under surface presented a deeper and more extensive redness, and its cancellated structure was more loaded with coloured matter...*”.²¹ Esta apariencia de los huesos, continúa diciendo Macintyre, es casi exacta a lo que ilustra el Dr. Solly en la paciente Sarah Newbury.²¹ El riñón, el corazón, el páncreas y el bazo, al examen macroscópico eran normales y el hígado voluminoso (*sic*). Un fragmento de costilla y dos vértebras fueron enviados al Dr. John Dalrymple (1803-1852), que era cirujano oftalmólogo del Royal Ophthalmic Hospital, Moorfields, en Londres, (Figura 3).^{1,2} Dalrymple se había graduado de la Universidad de Edimburgo, era un reconocido oftalmólogo, miembro de la sociedad mi-



Figura 3. John Dalrymple (1803-1852). Museo Huteriano. Royal College of Physicians, Londres. (Cortesía de The Royal College of Physicians, Londres).

croscópica de Londres, profesor de histología y un médico muy reconocido en su época. Se conserva, por ejemplo, el signo de Dalrymple que corresponde al ensanchamiento de la fisura palpebral que puede verse en la enfermedad de Graves-Basedow, y la enfermedad de Dalrymple, que es la inflamación del cuerpo cililar y la córnea.

En los huesos de la autopsia del Sr. McBean, Dalrymple encontró una sustancia roja gelatiforme que al análisis microscópico había numerosas “células nucleadas” redondas u ovales de aproximadamente dos veces el tamaño de un eritrocito. Estas células presentaban de uno a tres núcleos con un nucleolo prominente, y publicó sus hallazgos en el *Dublin Quarterly Journal of Medical Science* en un artículo titulado “On the microscopic character of *mollities ossium*” en 1846^{9,28} que, a juzgar por los dibujos presentados, las imágenes sugieren ser células plasmáticas.^{1,2,9} Su

conclusión fue que “estas células circularon y llegaron al riñón y condicionaron las características clínicas de edema y albuminuria”.²⁸ Dalrymple y Macintyre creyeron que la alteración primaria era una enfermedad maligna primaria de los huesos y, a pesar de que Macintyre describió primero la “proteinuria”, fue Bence-Jones que puso énfasis en que el “deutóxido hidratado de albúmina” (proteinuria) era importante en el diagnóstico del mieloma (*mollities ossium*).^{1,9,11}

El término de mieloma múltiple fue propuesto por el médico ruso J von Rustizky (también aparece escrito como Rustitskii) en 1873 cuando trabajaba en Salzburgo al lado de Friedrich Daniel von Recklinghausen (1833-1910).¹ Rustizky describió el caso de un hombre de 47 años de edad que en la autopsia encontró ocho diferentes tumores localizados en la médula ósea de diversos huesos por lo que lo llamó tumores múltiples medulares o “mieloma múltiple”. Microscópicamente describió que “... había células vesiculosas con núcleo único, localizado a la periferia cerca de la membrana celular” y publicó sus resultados en 1873.²⁹ En Rusia se conoce al mieloma múltiple como “enfermedad de von Rustizky” y en Alemania la llaman “enfermedad de Kahler”.^{1,4,6} Otto Kahler (1849-1893) nació y estudió medicina en Praga y posteriormente fue alumno de Charcot y Duchenne en París, de quienes heredó su afición por la neuropatología. Fue profesor de la Universidad de Praga y posteriormente en Viena. La historia de su vida fue un poco triste pues antes de irse como profesor a Viena, notó un pequeño nódulo en la lengua que fue extirpado por Theodore Bilroth y resultó ser un carcinoma epidermoide que al poco tiempo presentó metástasis que le causó la muerte el 24 de enero de 1893, dos semanas después de haber cumplido 44 años.¹ Durante los pocos años de actividad profesional, Kahler completó infinidad de descripciones originales. Describió la siringomielia en 1888 y al año siguiente publicó un trabajo titulado “Zur Symptomatologie des multiplen myeloms”, que había sido presentado como trabajo ante la sociedad médica de Praga.^{1,2,30} Su paciente había sido un médico (Dr. Loos), de 46 años de edad con dolor torácico repentino que se extendía a las costillas y a la clavícula derecha. Además, tenía “albuminuria”, palidez generalizada y cifosis acentuada e infecciones bronquiales generalizadas. Kahler notó que la costilla inferior del paciente tocaba la cresta iliaca y que por la cifosis, el mentón estaba en contacto con el esternón, lo cual le produjo una úlcera en este si-

tio.³⁰ En agosto 26 de 1887, el paciente murió (ocho años después de ser inicialmente visto por Kahler) y el estudio microscópico de la autopsia evidenció numerosas células grandes redondas localizadas en la médula de las costillas y vértebras torácicas. Kahler hizo énfasis en que la “proteinuria” (albuminuria como el la llamó) era importante en el diagnóstico del mieloma y esto distinguía el mieloma de la osteomalacia.^{9,24}

LA PROTEINURIA DE BENICE-JONES

El término “proteinuria de Bence-Jones” fue utilizado por primera vez en 1880 por Richard Fleisher de Erlangen (*Ueber das Vorkommen des sogenannten Bence Jones sehen*)^{1,2} y surgieron varias hipótesis sobre su origen. Virchow consideró que la sustancia era el resultado de cambios degenerativos de las proteínas de la neoplasia medular y el propio von Rustizky propuso que la “sustancia” estaba producida como resultado del crecimiento óseo regenerativo.²⁹ Se llegó a proponer que eran proteínas virales y fue hasta 1921 cuando Stanhope Bayne-Jones, profesor de la Universidad de Johns Hopkins, y su ayudante Wilson estudiaron 12 pacientes y encontraron que las proteínas de Bence-Jones eran inmunológicamente diferentes que las proteínas normales séricas humanas y reconocieron dos grupos separados, similares, pero no idénticas, que fueron designados como grupo I y grupo II.³¹ Posteriormente en 1956, Leonhard Korngold y Rose Lipiari, del Departamento de Bioquímica del Sloan Kettering Institute for Cancer Research and Cornell Medical College, en Nueva York, demostraron la relación entre las proteínas de Bence-Jones y las proteínas séricas del mieloma múltiple y sugirieron que las proteínas eran gammaglobulinas alteradas.³² Además, señalaron que la orina de pacientes con mieloma múltiple contenía dos proteínas antigénicas diferentes que designaron como Kappa y Lambda tomado la primera letra de cada uno de sus apellidos.^{1,2,32} Para finales de la década de 1950, se conocía que las proteínas del mieloma estaban antigénicamente relacionadas con las inmunoglobulinas, sin embargo la estructura de los anticuerpos no era aún precisa. Fue hasta 1959 cuando Gerald Maurice Edelman (n1929) del Instituto Rockefeller en Nueva York y Rodney Robert Porter (1917-1985) en el Hospital de St. Mary en Londres, que demostraron que las cadenas ligeras preparadas de las proteínas séricas IgG del mieloma y las proteínas de Bence-Jones del mismo pa-

ciente tenía secuencia idéntica de aminoácidos.³³ Notaron que las cadenas ligeras tenían las mismas propiedades de calentamiento que las proteínas de Bence-Jones, lo que resolvía el misterio de origen de “la sustancia en orina” descritas muchos años antes por Henry Bence-Jones.⁶ Y fue entonces que finalmente la pregunta que el Dr. Thomas Watson había formulado el 1 de noviembre de 1845 ¿Qué es esto? había sido resuelta por Edelman y Porter, quienes posteriormente fueron galardonados con el Premio Nobel en Medicina en 1972, por el descubrimiento de la estructura química de los anticuerpos.^{33,34} Las proteínas de Bence-Jones, ahora identificadas por técnicas de electroforesis e inmunofijación, son un importante criterio diagnóstico para mieloma múltiple y son a su vez un factor pronóstico adverso.⁶ Aproximadamente 75% de los pacientes con mieloma múltiple tienen proteinuria de Bence-Jones y estos individuos están en riesgo de que su función renal se vea alterada. Algunos otros pacientes con alteraciones linfoproliferativas, por ejemplo el linfoma linfoplasmocítico, pueden también excretar proteínas de Bence Jones.⁶

IDENTIFICACIÓN DE PROTEÍNAS SÉRICAS MONOCLONALES

En 1937, nueve años después del descubrimiento de que los pacientes con mieloma múltiple presentaban estado hiperproteico, Arne WK Tiselius (1902-1971), alumno de Theodor Svedberg en la Universidad de Uppsala, en Suecia, utilizó la técnica de electroforesis para separar globulinas séricas en tres componentes que fueron designadas alfa, beta y gamma.^{1,2,6} Este trabajo lo había comenzado en 1930 como tesis doctoral e interesadamente, el artículo que le valió a Tiselius el Premio Nobel en Química en 1948 y posteriormente la presidencia de la Fundación Nobel había sido rechazado por el comité editorial de *Biochemical Journal*.^{6,35} Este trabajo fue publicado posteriormente por la revista *Transactions of the Faraday Society* en 1937.³⁵ Dos años después Tiselius y Rabat localizaron la actividad de los anticuerpos en la fracción gamma y Longsworth y colaboradores aplicaron la electroforesis en el estudio del mieloma múltiple y demostraron el pico M, característico de esta enfermedad.³⁶ Este método era relativamente complicado y no fue sino hasta el decenio de 1950, cuando se utilizó el papel filtro como medio de soporte, que facilitó la electroforesis. En el Instituto Pasteur en 1953, Pierre Grabar

y CA Willams describieron la inmuno-electroforesis (y establecieron la heterogeneidad de las inmunoglobulinas) que ha facilitado el diagnóstico del mieloma múltiple. El término de gammaglobulinas fue utilizado para designar a proteínas que migraran en la región gamma durante la electroforesis y posteriormente fueron divididas como inmunoglobulinas IgG, IgA, IgM, IgD e IgE.^{1,2}

Jan Gosta Waldenström (1906-1966), nativo de Estocolmo, Suecia, profesor de la Universidad de Uppsala y de la Universidad de Lund, informó en 1944 dos pacientes cuyo problema clínico pensó estaba relacionado con el mieloma múltiple como manifestación inicial (que llamó mielomatosis incipiente) pero dijo que más probablemente era un nuevo síndrome (Figura 4).³⁷ Le llamó la atención la ausencia de lesiones óseas, las pocas células plasmáticas encontradas en la médula ósea (las células de la médula ósea en estos pacientes eran linfocitos y no células plasmáticas como los pacientes del mieloma), el aumento de proteínas plasmáticas, el aumento en la viscosidad de la sangre y la propensión exagerada a sangrado y hemorragias retinianas.³⁸

Estos pacientes tenían precipitación de proteínas plasmáticas a baja temperatura y el peso molecular de estas proteínas séricas era muy alto y sedimentaban con un coeficiente 19S (la mayor parte de las proteínas séricas sedimentan a 7S), que correspondían a pesos molecula-

res arriba de 1,000,000. Concluyó que estas “proteínas gigantes” o macroglobulinas eran las responsables de la hiperviscosidad sérica. Waldenström comentó que la macroglobulinemia estaba posiblemente relacionada con el mieloma, y estaba en lo correcto.³⁸ Hoy sabemos que ambas condiciones son el resultado de mutación hipersomática en células progenitoras linfoides y que en el mieloma múltiple el linfocito precursor se diferencia hacia células plasmáticas, le da morfología (arquitectónica) diferente a la macroglobulinemia y las células plasmáticas elaboran citocinas que son activadoras de osteoclastos que producen osteólisis y el cuadro imagenológico característico del mieloma múltiple. La macroglobulinemia y el mieloma múltiple son subtipos de leucemia linfóide originados en diferentes etapas de la secuencia de maduración del linfocito B. La macroglobulinemia de Waldenström es una alteración linfoproliferativa de células B en donde la mayor parte de las manifestaciones clínicas son secundarias a la paraproteinemia por IgM. Algunos casos de linfoma linfoplasmocítico (inmunocitoma) están acompañados de macroglobulinemia de Waldenström, con las manifestaciones clínicas características de incremento de concentraciones séricas de IgM clonal e hiperviscosidad. Sin embargo, este síndrome puede presentarse también en algunos casos de linfomas de la zona marginal y otras neoplasias B que incluyen el raro mieloma productor de IgM.³⁸



Acta Medica Scandinavica. Vol. CXVII, fasc. III—IV, 1944.

(From Med. Clin. Akad. Hospital, Upsala (Sweden). Chief: Prof. G. Bergmark).

Incipient myelomatosis or «essential» hyperglobulinemia with fibrinogenopenia — a new syndrome?

By

JAN WALDENSTRÖM.

Submitted for publication September 2, 1943.

Figura 4. Dr. Jan G Waldenström (1906-1996). Fotografía tomada en 1944. (Cortesía del Dr. Steve P Treon, Dana Farber Cancer Institute, Boston, Estados Unidos). Hoja frontal del artículo publicado en Acta Medica Scandinavica 1944;117:216-247.

Waldenström, además, hizo un descubrimiento crítico en el concepto de gammapatía monoclonal vs policlonal en 1961, en un trabajo publicado en la revista *Harvey Lectures*.³⁹ Describió pacientes con una banda delgada de hipergammaglobulinemia que llamó “proteína monoclonal” (la banda ancha la llamó policlonal). A pesar de que muchos de los pacientes tenían mieloma múltiple, otros no presentaban evidencia de enfermedad, lo que describió como “hipergammaglobulinemia esencial”. Hoy se utiliza el término de gammapatía monoclonal de significado incierto (MGUS, por sus siglas en inglés), por que algunos pacientes pueden desarrollar mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström o alguna enfermedad relacionada.⁴⁰ Otras contribuciones de Waldenström a la medicina fueron en el campo de las porfirias, de la anemia sideroblástica y del síndrome carcinoide.³⁹ Él dijo (proféticamente) que la raíz de toda enfermedad es “una molécula enferma”, concepto que inspiró todos sus estudios científicos. Su nombre será recordado por el estudio de gammapatías monoclonales (término que el acuñó), por el reconocimiento de las formas benignas de estas alteraciones y naturalmente por la condición que lleva su nombre; macroglobulinemia de Waldenström.³⁷

Estudiando pacientes con macroglobulinemia de Waldenström, los patólogos Thomas F Dutcher y John L Fahey del National Cancer Institute, en Bethesda, describieron inclusiones PAS positivas intranucleares hoy conocidos como cuerpos de Dutcher (deberían, con justicia, llamarse cuerpos de Dutcher-Fahey) [Figura 5].⁴¹ Ellos postularon que estas inclusiones eran glucoproteínas y que podrían ser químicamente idénticas a las macroglobulinas en el plasma. Pensaron que estas inclusiones se desarrollaban en el núcleo y que podían salir al citoplasma. Hoy conocemos que los cuerpos de Dutcher son inclusiones citoplásmicas que se invaginan hacia el núcleo.⁴² Los cuerpos (fucsínofilicos) de Russell son inclusiones similares a los cuerpos de Dutcher, pero éstos se encuentran en el citoplasma. Fue el patólogo escocés William Russell (1851-1940), del Royal Infirmary, en Edimburgo, quien describió las inclusiones que llevan su nombre, en un trabajo que presentó en diciembre de 1890 ante la Pathological Society of London y posteriormente fue publicado en el *British Journal of Cancer* (Figura 6).⁴³ Observó, en cortes histológicos de diferentes tumores, estructuras fucsínofilicas que interpretó como “los organismos característicos del cáncer” y pensó que estos “organismos” eran hongos de la variedad

“*Sprosspilze Nageli*”.⁴³ A pesar de que dijo haber visto dichas estructuras en algunos casos de tuberculosis, sífilis e infecciones cutáneas no cancerosas, concluyó que la presencia de estas estructuras confirmaba la teoría infecciosa del cáncer.⁴⁴ En 1899, Russell publicó un segundo artículo sobre este mismo tema en la revista *Lancet*, titulado “The Parasite of Cancer”,⁴⁵ donde refiere el trabajo de un investigador alemán llamado Sanfellice, quien había inyectado *Blastomyces “saccharomyces neoformans”* a animales de experimentación y había podido producir cáncer con cuerpos de Russell.⁴⁵ A pesar del optimismo de Russell, estudios posteriores no pudieron sostener que los cuerpos “fucsínofilicos” fueran microorganismos. Hoy día se siguen llamando cuerpos de Russell a estas inclusiones que corresponden a acumulación de inmunoglobulinas en el citoplasma de células plasmáticas. Es irónico, como afirman Cantwell y King, que para designar estos cuerpos utilizamos el nombre de una persona que se equivocó en su significado y que incluso posiblemente no fue el primero en haberlos descrito.^{44,46} Las llamadas células de Mott (descritas en 1905 por FW Mott, patólogos de Londres) son células plasmáticas con múltiples glóbulos citoplásmicos pequeños homogéneos, similares a los cuerpos de Russell.⁴⁷ No existe diferencia esencial entre los cuerpos de Dutcher, los cuerpos de Russell y las células Mott, sino que son aspectos del mismo fenómeno y representan inclusiones esféricas de acumulaciones citoplásmicas (cuerpos de Russell, cuerpos de Mott) o nucleares (cuerpos de Dutcher) de inmunoglobulinas.⁴²

EPÍLOGO

A pesar de que el tratamiento ha mejorado notablemente, el mieloma múltiple es hasta hoy una enfermedad incurable, que a veces es precedida por un tumor premaligno relativamente común conocido como gammapatía monoclonal de significado incierto.^{10,40} El primer tratamiento registrado contra el mieloma múltiple fue el de infusiones de naranja y el rapóntico administrados a Sara Newbury en 1844, y las flebotomías del paciente McBean. La introducción primero del uretano en 1947 por Nils Alwall, de la Universidad de Lund en Suecia, y posteriormente en 1958 los informes de N. Blokhin de Rusia y de Daniel E Bergsagel y col. del MD Anderson, demostraron la eficacia de la terapia con melfalan (sarcolisina) y prednisona; la combinación con carmustina, ciclofosamida y prednisona, fueron los

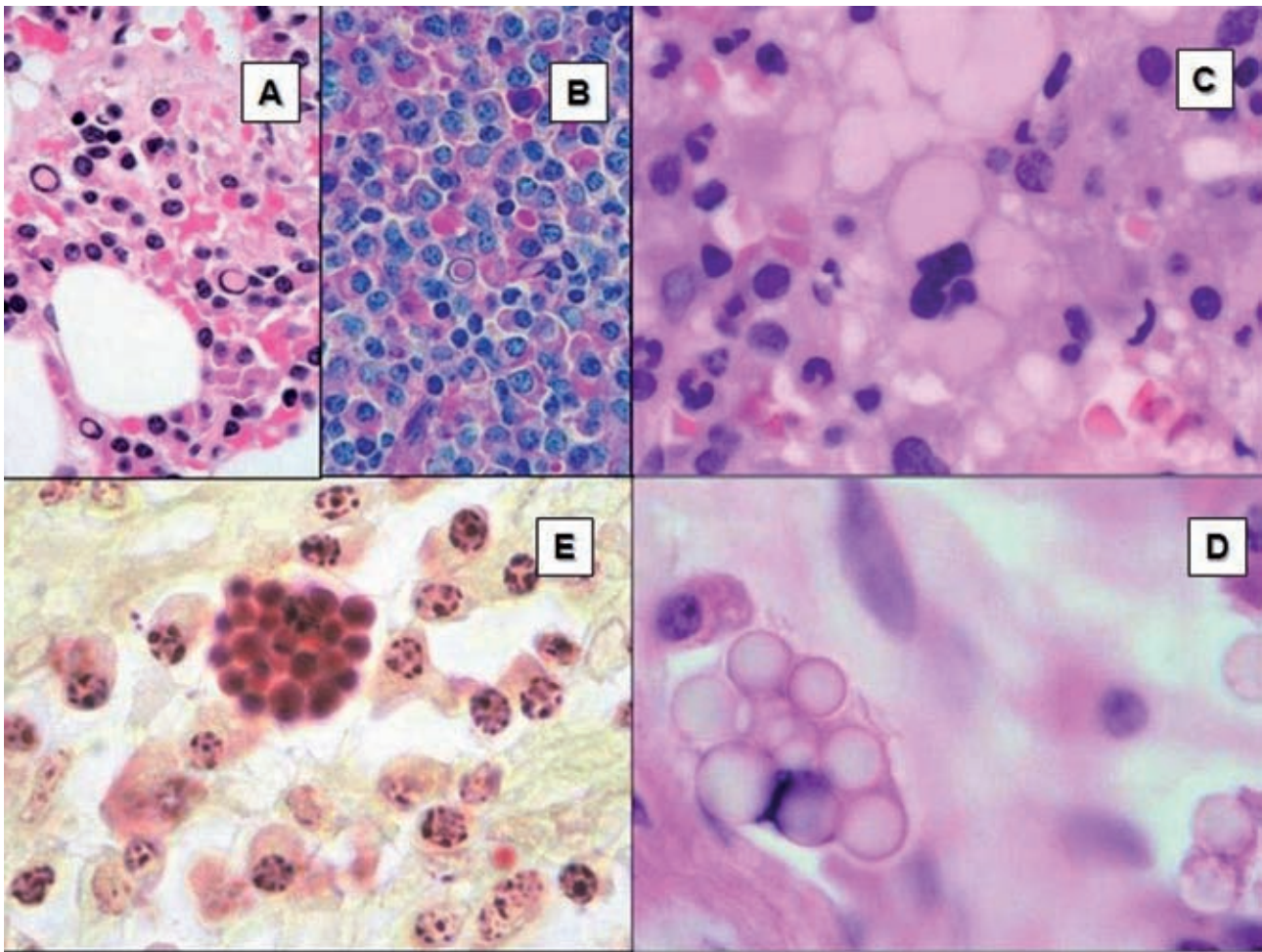


Figura 5. Inclusiones celulares en mieloma múltiple. **A:** H&E; **B:** PAS, cuerpos de Dutcher; **C y D:** H&E, cuerpos de Russell; **E:** Gram, células de Mott. Esta figura aparece a color en el anexo 1 de este número.

tratamientos prescritos contra esta neoplasia durante décadas.^{6,10} Se encontró que la talidomida, que había sido suprimida del mercado farmacéutico en 1961 debido a sus propiedades teratogénicas, tiene características antiangiogénicas con muy buenos resultados terapéuticos en mieloma múltiple.⁴⁸ En 1999 un importante estudio demostró que la terapia con talidomida, administrada a 84 pacientes con mieloma múltiple resistentes al tratamiento habitual quimioterápico, produjo remisiones completas en dos casos, 10% de remisión casi completa y en 32% una respuesta con disminución de 25% de las concentraciones de paraproteína en el suero y de la cantidad de proteína de Bence-Jones en orina.⁴⁸

Su derivado la lenolidomida (CC-5013-Reylinid) ha demostrado igualmente buenos resultados en estos pacientes.

En 2004 Aarón Ciechanover, Avram Hershko e Irwin Rose, compartieron el premio Nobel en química por su descubrimiento del papel de la ubiquitina en la degradación proteica. Los proteosomas son los responsables de la degradación proteica en las células eucariotas.⁴⁹ La inhibición de los proteosomas conduce a la célula a la apoptosis, las células malignas son mucho más susceptibles. J Adams y col. describieron el bortezomib (PS-341-Velcade), que es un péptido de ácido borónico, inhibidor de proteosomas, con potentes efectos terapéuticos.¹⁰ Los inhibidores de proteosomas son actualmente las armas terapéuticas más efectivas en el tratamiento del mieloma múltiple.

Como vimos, el mieloma múltiple ha pasado, como lo afirma Kyle, por toda una aventura de descubrimientos.¹ Desde la primera descripción por Solly, seguida de diversas

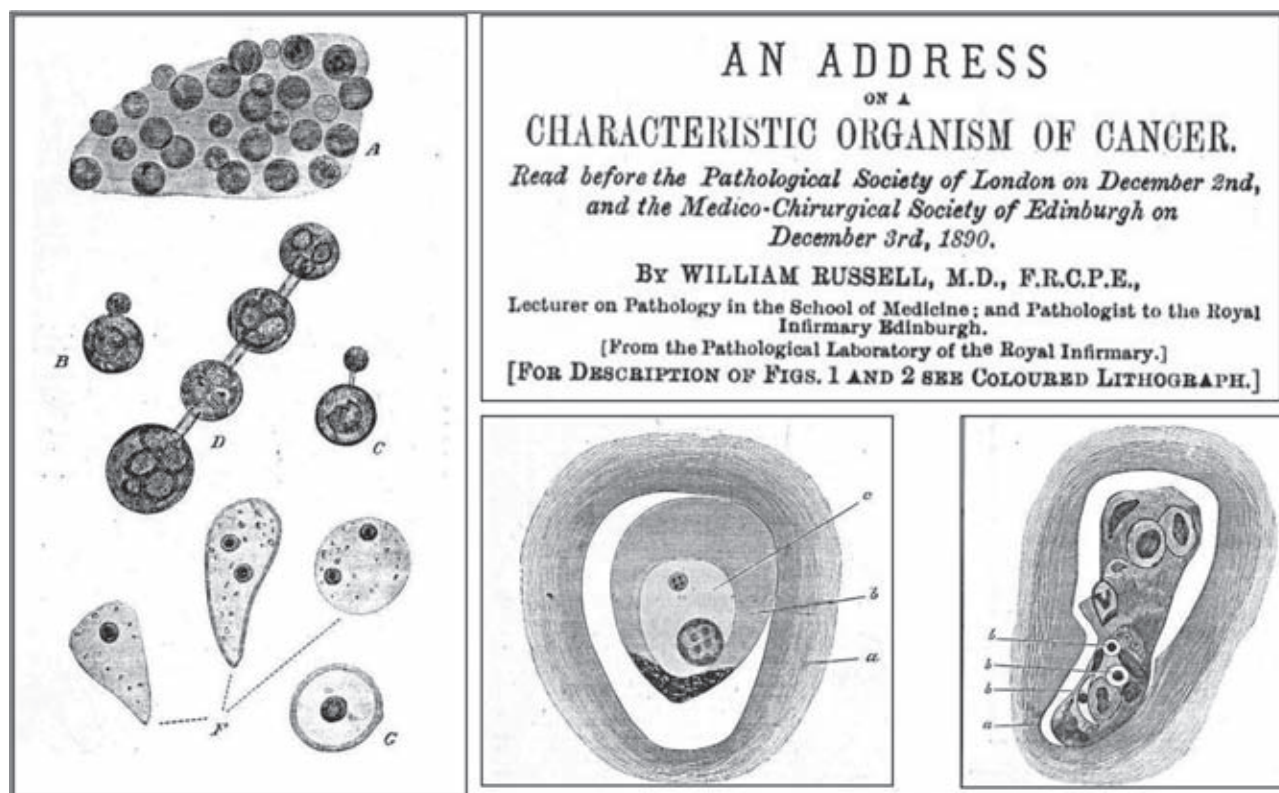


Figura 6. Página frontal y algunas de las ilustraciones originales realizadas por William Russell en 1899 (cuerpos fucsino-fílicos de Russell).

observaciones clínicas, químicas, histológicas, inmunológicas, hasta los últimos estudios genéticos moleculares, han sido de gran utilidad para caracterizar esta enfermedad enigmática.⁵⁰ A pesar de los avances en el diagnóstico y tratamiento del mieloma múltiple, hay todavía muchos problemas que resolver.

Y finalmente, habiendo visto que las contribuciones al descubrimiento del mieloma múltiple fueron hechas por numerosos investigadores, el mieloma múltiple bien pudiera habersele llamado, eponímicamente hablando, “enfermedad de Newbury-Macbeam, Solly, Dalrymple, Homer-Wright, Kahler y von Rustizky”, y si el paciente tiene proteinuria bien podría llamarse a ésta “proteinuria de Bence-Jones y Macintyre”.

REFERENCIAS

1. Kyle RA. Multiple myeloma: An odyssey of discovery. *Br J Haematol* 2000;111:1035-1044.
2. Kyle RA. Multiple myeloma: how did it begin? *Mayo Clin Proc* 1994;69:680-683.
3. Perrin TG. Contribución al estudio de los plasmocitomas. Un caso de fibroplasmocitoma osteógeno. *Gac Med Mex* 1925;56:409-415.
4. McKenna RW, Kyle RA, Kuehl WM, Grogan TM, et al. WHO Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon; 2008:200-213.
5. Lin P. Plasma cell myeloma. *Hematol Clin NA* 2009;23:709-727.
6. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *Blood* 2008;111:2962-2972.
7. Bladé J, Dimopoulos M, Rosiñol L, Rajkumar SV, Kyle RA. Smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: current diagnostic criteria, new predictors of outcome and follow-up recommendations *J Clin Oncol* 2010;28:690-697. Epub 2009 Dec 21.
8. Morse D, Dailey RC, Baunn J. Prehistoric multiple myeloma. *Bull N Y Acad Med* 1974;50:447-458.
9. Clapp JR. Some aspects of the first recorded case of multiple myeloma. *Lancet* 1967;23:1354-1356.
10. Kyle RA. Five decades of therapy for multiple myeloma: a paradigm for therapeutic. *Leukemia* 2005;19:910-912.
11. Díaz-Maqueo JC. Historia del mieloma. *Rev Biomed* 2006;17:225-229.
12. Schleicher EM. Plasma cell. 100 year anniversary; a brief chronology. *Minnesota Medicine*; 1977;60:131-133.
13. Anaya A, Ramón y Cajal Junquera S, Langa MA. Las células cianófilas de Cajal. *Rev Esp Patol* 2002;35:233-237.

14. Jiménez de Asúa F. Células cianófilas y células cebadas (Plasmazellen y Mastzellen) 1ª parte. Bol de la Real Sociedad Esp de Historia Natural 1922;22:115-121.
15. Cervos-Navarro J. Cajal en Europa. Rev Esp Patol 2002;35:481-486.
16. Ramón y Cajal S. Estudios histológicos sobre los tumores epiteliales. Rev Trim Microgr 1891:8-96.
17. Wright JH. A case of multiple myeloma. J Boston Soc Med Sci 1900;4:195-204.
18. Lee RE. James Homer Wright. A biography of the enigmatic creator of Wright Stain on the occasion of its centennial. Am J Surg Pathol 2002;26:88-96.
19. Pearce JMS A note on scrivener's palsy. Samuell Solly (1805-1817). J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005;76:513.
20. Solly S. Remarks on the pathology of mollities ossium with cases. Med Chir Trans Lond 1844;27:435-461.
21. Macintyre W. Case of mollities and fragilitas ossium. Royal Med and Chir Society 1850;33:211-232.
22. Rosenfeld L. Henry Bence Jones (1813-1873): The best chemical doctor in London. Clin Chem 1987;33:1687-1692.
23. Kyle RA. Henry Bence Jones- Physician, chemist scientist and biographer. A man of all seasons. Br J Hematol 2001;115:13-18.
24. Stone MJ. Henry Bence Jones and his protein. J Med Biog 1998;6:53-57.
25. Bence Jones H. On a new substance occurring in the urine of a patient with mollities ossium. Phil Trans Roy Soc of London. Series B Biological Science 1848;138:55-62.
26. Bence Jones H. Chemical Pathology, Lecture III. Lancet 1847;2:88-92.
27. Hajdu SI. A note form History: The first biochemical test for detection of Cancer. Ann Clin Lab Sci 2006;36:222-223.
28. Dalrymple J. On the microscopic character of mollities ossium. Dublin Quarterly J Med Sci 1846;2:85-95.
29. Von Rustizky J. Multiples myelom. Dtsch Z Chir 1873;3:162-172.
30. Kahler O. Zur symptomatologie des multiplen myeloms. Wiener Medizinische Presse 1889;30:209-213.
31. Bayne-Jones S, Wilson DW. Immunological reactions of Bence-Jones proteins: II differences between Bence-Jones proteins from various sources. Bull Johns Hopkins Hos 1922;33:119-125.
32. Korngold L, Lipiari R. Multiple myeloma proteins III. The antigenic relationship of Bence Jones protein to normal gamma-globulin and multiple myeloma serum proteins Cancer 1956;9:262-272.
33. Edelman GM. Antibody structure and molecular immunology (1972 Nobel Prize Address) Science 1973;180:830-839.
34. Porter R. Structural studies of immunoglobulins (1972 Nobel Prize Address) Science 1973;180:713-716.
35. Tiselius AWK. A new apparatus for electrophoretic analysis of colloidal mixtures. Trans Faraday Soc 1937; 33:524-531.
36. Longsworth LG, Shedlovsky T, Macinnes DA. Electrophoretic patterns of normal and pathological human blood, serum, and plasma. J Exp Med 1939;70:399-413.
37. Merlini G. In memory of Jan Waldenström. Obituary. Haematologica 1997;82:255-256.
38. Lichtman MA, Spivak JL, Boxer LA, Shattil SJ, Henderson ES. Commentary: Waldenström J (1944): Incipient myelomatosis or "essential hyperglobulinemia with fibrinogenopenia" —a new syndrome? Acta Medica Scand 117:216-247. En: Hematology. Landmark papers of the twentieth century. San Diego: Academic Press; 2000:227-228. Landmark papers in Hematology
39. Waldenström J. Studies on conditions associated with disturbed gamma globulin formation (gammopathies). Harvey Lect 1961;56:211-231.
40. Rajkumar SV. MGUs and smoldering multiple myeloma; Update on pathogenesis, natural history and management. Hematology (Am Soc Hematol Educ Program) 2005:340-345.
41. Dutcher TF, Fahey JL. The histopathology of macroglobulinemia of Waldenström. J Natl Cancer Inst 1959;22:887-917.
42. Bain BJ. Dutcher bodies. Am J Hematol 2009;84:589.
43. Russell W. An address on the characteristic organism of cancer. Br Med J 1890;2:1356-1360.
44. King DF. Russell's fuchsine body. The characteristic organism of cancer. Am J Dermatopathol 1981;3:55-58.
45. Russell W. The parasite of cancer. Lancet 1899;1:1138-1141.
46. Cantwell A. The Russell body. The forgotten clue to the bacterial cause of cancer. J Indep Med Res 2003;1:1-8.
47. Mott FW. Observations on the Brains of men and animals infected with various forms of Trypanosomes: preliminary note. Proc R Soc Lond B 1905;76:235-242.
48. Singhal S, Mehta J, Desikan R, Ayers D, et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. N Engl J Med 1999;341:1565-1571.
49. Ciechanover A The ubiquitin system: historical perspective. Proc Am Thorac Soc 2010;7:11-22.
50. Chng WJ, Glebov O, Bergsael PL, Kuehl WM. Genetic events in the pathogenesis of multiple myeloma. Best Prac Res Clin Hematol 2007;20:571-596.