

El Residente

## INVESTIGACIÓN - ORIGINAL

# Estado procoagulante, inflamación e inmunidad en mieloma múltiple

*Alma Italia Guerrero Martínez,\* Lilia Aguilar López,\* Benjamín Rubio Jurado\*,\*\**

**Resumen.** El mieloma múltiple (MM) es un padecimiento caracterizado por la proliferación clonal de células plasmáticas y la presencia de una proteína monoclonal (proteína M de los tipos IgG, IgA, IgD o IgE) y cadenas ligeras (kappa/lambda) en suero o en orina. La incidencia es de 0.2 a 5.1 casos por cada 100,000 habitantes-año, corresponde a 1-2% de todas las neoplasias y a 10% de las neoplasias hematológicas. Existen alteraciones de la inmunidad en estos pacientes, la función del linfocito T afecta a otros componentes celulares; algunas citocinas como IL-2 e IL-6 implicadas en la proliferación y la diferenciación con linfocitos B intervienen en la fisiopatología del mieloma múltiple. Los pacientes con mieloma múltiple tienen mayor riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), particularmente los tratados con inmunomoduladores (thalidomida, lenalidomida) en combinación con esteroides (dexametasona), quimioterapia o eritropoyetina, con una incidencia que puede ser hasta de un 35%. La fisiopatología del estado procoagulante en mieloma múltiple se relaciona con la elevación del factor VIII, factor von Willebrand y resistencia adquirida a la proteína C activada. Es importante conocer la relación de los sistemas biológicos de inflamación, inmunidad y hemostasia con esta neoplasia y su activación como marcadores de un espectro clínico del padecimiento.

**Palabras clave:** Hemostasia, inmunidad, inflamación, mieloma múltiple, trombofilia.

**Abstract.** Multiple myeloma (MM) is a disorder characterized by clonal proliferation of plasma cells and the presence of a monoclonal protein (M protein) (IgG, IgA, IgD or IgE) and light chains (kappa/lambda) in serum or urine. The incidence is 0.2 to 5.1 cases per 100,000 population per year, corresponding to 1-2% of all malignancies and 10% of hematologic malignancies. There impaired immunity in these patients, T lymphocyte function affects other cellular components, some cytokines such as IL-2, IL-6 involved in the proliferation and differentiation of B cells involved in the pathophysiology of multiple myeloma. Patients with multiple myeloma are at increased risk of venous thromboembolism (VTE), particularly as treated with immunomodulators (thalidomide, lenalidomide) in combination with steroids (dexamethasone), chemotherapy or erythropoietin, with an incidence that can be up to 35%. The pathophysiology of procoagulant state in multiple myeloma is related to the elevation of factor VIII, von Willebrand factor and acquired resistance to activated protein C. It is important to know the relationship of biological systems of inflammation, immunity and hemostasis with this neoplasm and its activation as markers of a clinical spectrum.

**Key words:** Haemostasis, immunity, inflammation, multiple myeloma, thrombophilia.

\* Servicio de Hematología.

\*\* Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, UMAE.

Hospital de Especialidades CMNO, IMSS.

Dirección para correspondencia:

Dr. en C. Benjamín Rubio Jurado. Hematólogo

Av. Belisario Domínguez, No. 1000, Col. Independencia, CP 44340, Guadalajara, Jalisco, México.

E-mail: rubiojb@yahoo.com.mx

Recibido: 27 de junio del 2012

Aceptado con modificaciones: 17 de octubre del 2012

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medicgraphic.com/elresidente>

## Introducción

El mieloma múltiple (MM) es un padecimiento caracterizado por la proliferación clonal de células plasmáticas y la presencia de una para-proteína en el suero, orina o en ambas. Sus manifestaciones clínicas son hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia y lesiones osteolíticas que condicionan fracturas patológicas.<sup>1</sup> La incidencia reportada internacionalmente varía de 0.2 a 5.1 casos por cada 100,000 habitantes-año, correspondiendo de 1 a 2% de todas las neoplasias y a 10% de las neoplasias hematológicas.<sup>2</sup>

El estado hipercoagulable en MM es dado por la presencia de factores adquiridos predominantemente y no excluye la presencia de factores hereditarios, el estado clínico y el tratamiento como factores importantes en la patogenia de la trombosis.

El MM se caracteriza por una proliferación de células plasmáticas y células linfoides B en el último estadio de maduración en la médula ósea. Esta proliferación compite y sobrepasa el número de células hematopoyéticas normales en la médula ósea, lo que genera en el paciente una pancitopenia y cúmulos de células plasmáticas en los huesos, produciendo pequeños tumores: los plasmocitomas.<sup>3</sup>

Se detecta una proteína monoclonal (proteína M) en el suero que es de tipo IgG en el 53% de los casos, IgA en el 25%, IgD e IgE en menos del 3% y la presencia de cadenas ligeras kappa y lambda. En un 20% de los casos aparece también en orina la proteína de Bence-Jones, formada por cadenas ligeras de tipo kappa o lambda.<sup>4</sup>

## Inmunidad e inflamación implicada en la fisiopatología del mieloma múltiple

La trombosis venosa no necesariamente requiere de daño endotelial para presentarse, la inflamación y estasis son factores importantes en su aparición.

Las alteraciones en las funciones del linfocito T afectan otros componentes celulares del sistema inmunológico. Algunas citocinas están

implicadas en la fisiopatología del MM, éstas son producidas por células de tipo T que están implicadas en la proliferación y la diferenciación de linfocitos B.<sup>1</sup>

La disregulación en la secreción de citocinas se relaciona con el desarrollo de enfermedades linfoproliferativas de células tipo B y se vincula con la producción de interleucina-2 (IL-2) e interleucina-6 (IL-6) por linfocitos T. La IL-6 es responsable de la señalización en células plasmáticas y condiciona una hipermutación en el centro germinal, genera en los pacientes con MM una respuesta proliferativa defectuosa que puede ser atribuida a la producción defectuosa de IL-2 o expresión disminuida de su receptor.<sup>2</sup>

Las células del mieloma tienen receptores para citocinas que promueven el crecimiento, como IL-6, IL-11, oncostatinas-M, factor inhibidor de leucemia (LIF), factor estimulante de las colonias de granulocitos (G-CSF), factor de células madre (SCF), interferón alfa (INF-alfa) e IL-10, factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), factores de crecimiento insulínico (IGF-1 e IGF-II). Los anticuerpos contra a IL-6, sindecan-1 soluble y altas concentraciones de interferón-alfa inhiben el crecimiento celular en líneas celulares del mieloma.<sup>3</sup>

La expresión de moléculas de adhesión celular como CD44, CD49d (VLA-4), CD54 (ICAM-1), CD56 (NCAM) y CD183 (sindecan-1) son importantes para mediar la adherencia celular del mieloma al estroma de la medula ósea, esta interacción genera la secreción de IL-6.<sup>4</sup>

La inflamación se encuentra implicada en la biología del cáncer, se describen algunos biomarcadores relacionados como: ciclooxygenasa-2, lipooxygenasa-5, moléculas de adhesión celular, IL-1, IL-6, metaloproteasas y factor de crecimiento endotelial vascular. La IL-6 es regulada por el factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NFkB, por sus siglas en inglés), y actúa como factor de crecimiento tumoral a través de la sobreregulación del transductor de señal y activador de la transcripción 3 (STAT3, por sus siglas en inglés), la sobreproducción de IL-6 correlaciona con los niveles de proteína C reactiva (PCR) en

pacientes con MM al momento del diagnóstico y se asocia con alto riesgo.<sup>3</sup>

La IL-6 induce a los receptores tipo Toll y genera crecimiento, proliferación y supervivencia de células plasmáticas; en líneas celulares con activación de los receptores tipo Toll se demuestra supresión de apoptosis secundaria a dexametasona y adriamicina.<sup>5</sup>

Existe aumento en la angiogénesis en MM, la alta densidad de microvasos se relaciona con un pronóstico pobre. Factores angiogénicos como el factor de crecimiento endotelial vascular 1 (VEGF-1) se expresa en las células del mieloma y hay receptores para VEGF (Flt-1) en las células endoteliales. La actividad antitumoral de la talidomida en alrededor de un tercio de los pacientes con enfermedad muy avanzada puede ser relacionada con mecanismos antiangiogénicos por regulación negativa de VEGF.<sup>6</sup>

La progresión del mieloma está biológicamente relacionado al microambiente medular. Las células B clonales circulantes, presentes incluso en las etapas tempranas de la enfermedad (incluyendo el plasmocitoma solitario), se adhieren al estroma medular mediante moléculas de adhesión. La supervivencia de estas células se incrementa por señales de crecimiento elaboradas por los distintos componentes del microambiente medular. La complejidad genómica única entre las neoplasias de células B le confiere a la célula del mieloma típicamente hipoproliferante un grado inusual de resistencia a las señales tanto endógenas como exógenas (terapéuticas) que inducen la apoptosis. En la fase final de la enfermedad se adquieren rangos hiperproliferantes debido a mutaciones de los genes represores del ciclo celular o por medio de translocaciones que afectan a los activadores del ciclo celular, tales como la ciclina D1.<sup>7</sup>

Los linfocitos T de pacientes con MM muestran una alteración funcional con una respuesta defectuosa. Condicionando una hipermutación de la inmunoglobulina H (IgH) e inmunoglobulina L (IgL) y la secuencia V(D)J. Posterior al estímulo de las lectinas en los pacientes con

MM, se detecta la producción de IL-2 por linfocitos T normal, mientras la secreción IL-6 está aumentada.<sup>8</sup>

El control transcripcional de las células plasmáticas incluyen diferentes factores, entre los más importantes están: MITF (asociado a miembros de la familia 3-microphtalmia-1), PAX-5 (*paired box protein 1*) y BLIMP (proteína madura por linfocito B), que son las responsables de la diferenciación o muerte de las células plasmáticas; estos factores de transcripción se encuentran sobreexpresados.<sup>9</sup>

El inmunofenotipo de las células plasmáticas de la médula ósea normal se expresa en su superficie CD38 brillante, CD56 y CD138, puede presentar células plasmáticas aberrantes (aPC); estas poblaciones expresan CD38 débil, CD56, la falta de CD19 o ausencia de CD45.<sup>10</sup>

Los reguladores del ciclo celular están implicados en el mecanismo de proliferación de las células plasmáticas, como son las cinasas dependientes de ciclinas (CDKs), actualmente son objeto de estudio para terapia en MM, ya que confieren proliferación de las células plasmáticas y pérdida del control del ciclo celular.<sup>11</sup> Por ejemplo: NVP-LCQ195/AT9311 (LCQ195) inhibe CDK1, CDK2, CDK3, CDK5 y CDK95. LCQ195 es la encargada de detener el ciclo celular inducido y la muerte celular programada en células del MM, aun en concentraciones sub-mol/L, vence la protección conferida a células de MM por el estroma o citocinas del entorno de la médula ósea.<sup>12</sup>

En células de MM, LCQ195 provoca una amplitud en las señales de transcripción con oncogénes; por ejemplo, Myc, HIF-1 e IRF4, por lo que genera una producción incontrolada de células plasmáticas.<sup>13</sup>

## Trombofilia

Los pacientes con MM tienen mayor riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) con una incidencia hasta de 35%, especialmente en pacientes que reciben inmunomoduladores (talidomida, lenalidomida), poliquimioterapia, drogas antiangiogénicas y esteroides.<sup>15</sup>

El estado protrombótico relacionado con MM se asocia a la presencia de factores como viscosidad, los niveles de las inmunoglobulinas elevadas, procoagulantes y citocinas proinflamatorias. Clínicamente representa mayor riesgo de presentar enfermedad tromboembólica.<sup>16</sup>

La fisiopatología del MM incluye que estos pacientes presenten un aumento en los niveles de factor VIII, factor de von Willebrand y presencia de resistencia a la proteína C activada.<sup>17</sup>

El mecanismo por el cual se incrementan los niveles de factor VIII y factor de von Willebrand no está claro, se relaciona con una sobreexpresión de citocinas del estroma de la médula ósea que induce un aumento de los mismos. La proteína S se encuentra disminuida significativamente y es dependiente de la estadificación de MM, según el ISS.<sup>17</sup>

Los eventos tromboembólicos se han observado mayormente en la quimioterapia de inducción, por lo que se debe usar tromboprofilaxis, particularmente en pacientes que reciben talidomida. El aumento de los factores procoagulantes también puede reflejar una reacción inflamatoria. La resistencia adquirida a la proteína C activada se observa en pacientes con MM, y ésta puede desaparecer durante la terapia y asociarse a un riesgo mayor de tromboembolismo venoso.<sup>18</sup>

La paraproteína tiene un papel en la trombosis en pacientes con MM; los mecanismos sugeridos son la viscosidad de sangre aumentada y los factores procoagulantes con la formación de anticuerpos. Los niveles elevados de interleucina-6, proteína C activada y el factor de necrosis tumoral se relacionan con el mecanismo patogénico de tromboembolismo venoso en el MM.<sup>18</sup>

En un estudio descriptivo realizado en esta Unidad, el MM es el quinto lugar como motivo de ingreso a nuestro servicio.

El objetivo de este trabajo fue determinar en pacientes con MM, las características clínico-laboratoriales y la respuesta al tratamiento. Se obtuvo la información del expediente clínico. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de MM recibidos en el Servicio de Hematología de la UMAE, Hospital de Especialidades del Centro

Médico Nacional de Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social. Se registraron los datos demográficos, características clínicas y pruebas bioquímicas correspondientes a la actividad tumoral.

## Resultados

Se incluyeron 29 casos, la media de edad fue 50 años (28-78, mínimo-máximo); 15 fueron hombres y 14, mujeres. Etapa clínica (D&S), IA: 2 (4%), IIA: 5 (19%), IIB: 6 (22%), IIIA: 6 (22%) y IIIB: 9 (33%).

Se realizó electroforesis de proteínas e inmunoafijación en 15/29 de los casos: IgG 13 (66%), IgA 2 (13%). Cadenas ligeras en suero en 20/29 de los casos: kappa 14 (70%), lambda 6 (30%). Proteínas de Bence-Jones en 10/29 de los casos: kappa 7 (70%), lambda 3 (30%). Se encontró que 23 casos (70%) se presentaron con síndrome anémico y hemoglobina < 8 g/dL, y creatinina > 2 mg/dL en 15 casos (66%).

Respecto al tratamiento, 82% de los pacientes recibieron quimioterapia y múltiples protocolos que incluyen a las drogas: melfalán, prednisona, vincristina, epirubicina, dexametasona y doxorubicina liposomal. Se realizó radioterapia en cinco casos (20%). En otros, con talidomida en 13 pacientes (44%) y ácido zoledrónico en siete (24%).

La mediana de supervivencia libre de enfermedad fue de 42 meses (10-74, mínimo-máximo). La mediana de supervivencia global fue de 46 meses (13-80, mínimo-máximo).

El seguimiento tuvo una mediana de 29 meses. Se reportaron dos defunciones (7%).

El presente trabajo muestra que el MM es una neoplasia frecuente en esta Unidad. Los pacientes reciben tratamientos de primera línea con esquemas que se consideran convencionales. En este grupo de pacientes no existe registro de eventos trombóticos. Para hacer un uso eficiente de los recursos, se requiere estratificar a los pacientes en riesgo con el apoyo de estudio citogenético y poder protocolizarlos con el uso de nuevas drogas de manera costo-beneficio-efectividad.

## Conclusión

Se describe un estado protrombótico de esta neoplasia relacionado con el incremento del factor de von Willebrand, factor VIII y disminución de la proteína S. También está implicada la hiperviscosidad, la fibrinólisis disminuida, la producción de anticuerpos procoagulantes, citocinas inflamatorias y resistencia adquirida a

la proteína C activada. Los pacientes tratados con quimioterapia y talidomida son los que tienen el riesgo más alto de desarrollar un evento trombótico.

Es importante conocer la relación de los sistemas biológicos de inflamación, inmunidad y hemostasia con esta neoplasia y su activación como marcadores de un espectro clínico del padecimiento.

## Bibliografía

1. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. N Eng J Med 2004; 351: 1860-1873.
2. Augustson BM, Begum G, Dunn J, Barth NJ, Davies F, Morgan G et al. Early mortality after diagnosis of multiple myeloma: Analysis of patients entered onto the United Kingdom Medical Research Council Trials between 1980 and 2002-Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. J Clin Oncol 2005; 23: 9219-9226.
3. Aggarwal B, Gehlot P et al. Inflammation and cancer: how friendly is the relationship for cancer patients. Curr Opin Pharmacol 2009; 9: 351-369.
4. Abdi J, Engels F, Garssen J, Redegeld F. The role of Toll-like receptor mediated signalling in the pathogenesis of multiple myeloma. Crit Rev Oncol Hematol 2011; 80: 225-240.
5. Hungria VTM, Maiolino A, Martinez G, Coelho EOM, Bitencourt R, Souza CA et al. South American multiple myeloma study: Epidemiological and clinical characteristics of 751 patients. Haematologica/Hematol J 2005; 90 (suppl 1): 120-121.
6. 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: 749-757.
7. Conroy A, Stockett DE, Walker D, Arkin et al. SNS-032 is a potent and selective CDK 2, 7 and 9 inhibitor that drives target modulation in patient samples. Cancer Chemother Pharmacol 2009; 64(4): 723-732.
8. Lacrima K, Rinaldi A, Vignati S, Martin V et al. Cyclin-dependent kinase inhibitor seliciclib shows *in vitro* activity in diffuse large B-cell lymphomas. Leukaemia & Lymphoma 2007; 48: 158-167.
9. Dispenzieri A, Lacy M, Greipp P. Multiple Myeloma. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader BE (eds). Wintrobe's Clinical Hematology. 11th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2004: 2583-2636.
10. Anderson KC, Pazdurn R, Farrell AT. Development of Effective New Treatments for Multiple Myeloma. J Clin Oncol 2005; 23: 7207-7211.
11. Boylan KL, Gosse MA, Staggs SE, Janz S, Grindle S et al. A transgenic mouse model of plasma cell malignancy shows phenotypic, cytogenetic, and gene expression heterogeneity similar to human multiple myeloma. Cancer Res 2007; 67: 4069-4078.
12. Chesi M, Robbiani DF, Sebag M, Chng WJ, Affer M et al. AID-dependent activation of a MYC transgene induces multiple myeloma in a conditional mouse model of post-germinal center malignancies. Cancer Cell 2008; 13: 167-180.
13. Zhou X, Jiang H, Hou J. Coordination of upregulated XBP-1 and downregulated c-myc during myeloma cell differentiation induced by 2-methoxyestradiol. Leuk Res 2007; 31: 1259-1265.
14. Shaffer AL, Emre NC, Lamy L, Ngo VN, Wright G et al. IRF4 addiction in multiple myeloma. Nature 2008; 454: 226-231.
15. Shaffer AL, Emre NC, Romesser PB, Staudt LM et al. IRF4: Immunity. Malignancy therapy. Clin Cancer Res 2009; 15: 2954-2961.
16. Kyle RA, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smouldering multiple myeloma: emphasis on risk factors for progression. Br J Haematol 2007; 139: 730-743.
17. Blade J, Rosinol L, Cibeira MT, de Larrea CF. Pathogenesis and progression of monoclonal gammopathy of undetermined significance. Leukemia 2008; 22: 1651-1657.
18. Zamagni E, Brioli A et al. Multiple myeloma, venous thromboembolism, and treatment-related risk of thrombosis. Semin Thromb Hemost 2011; 37(3): 209-292.