

ORTOPEDIA

REVISIÓN FISIOPATOLOGÍA, CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO DE MIELOMA MÚLTIPLE

Natalia Weber Estrada*

SUMMARY

Multiple myeloma (MM) is a debilitating malignancy that is part of a spectrum of diseases ranging from monoclonal gammopathy of unknown significance to plasma cell leukemia. It is characterized by an uncontrolled proliferation of lymphoid B cells and plasmatic cells in the bone marrow. The proliferation of plasma cells in MM may interfere with the normal production of blood cells, resulting in leucopenia, anemia and thrombocytopenia. The cells may cause soft-tissue masses (plasmacytomas) or lytic lesions in the skeleton. Feared complications of MM are bone pain, hypercalcemia,

renal failure, and spinal cord compression.

INTRODUCCIÓN

El Mieloma Múltiple es una proliferación neoplásica de las células plasmáticas caracterizada por lesiones líticas óseas, anemia y elevación de las globulinas séricas y urinarias. La presencia de globulinas homogéneas sugiere la transformación maligna de un solo clon de células derivadas de la diferenciación del linfocito B, existiendo la posibilidad de que la proliferación de células neoplásicas pueda estar relacionada con una respuesta inapropiada a un estímulo antigénico inicial.

El tumor, sus productos y la respuesta del hospedador a ellos ocasionan diversos trastornos funcionales orgánicos y síntomas como dolores óseos o fracturas, insuficiencia renal, predisposición a infecciones, anemia, hipercalcemia y en ocasiones trastornos de la coagulación. Se considera que dentro de los factores etiológicos que podría inducir esta proliferación se encuentran amplios mecanismos de inmunorregulación.

Aunque el primer caso de Mieloma múltiple fue diagnosticado en 1845, durante mucho tiempo se consideró esta enfermedad como un tumor óseo. Este hecho dificultó las investigaciones

* Medico General.

Correspondencia: Apdo. postal: 1535 Moravia, San José, Costa Rica
Correo electrónico: natyweber@hotmail.com

epidemiológicas y recién en las últimas décadas fue considerada como una gamapatía monoclonal. Ya en los primeros enfermos estudiados se comprobó la presencia en la orina de una proteína especial denominada proteína de Bence-Jones. (2)

INCIDENCIA Y PREVALENCIA

Se trata de una enfermedad de adultos, sólo un 15% de los pacientes tienen menos de 50 años en el momento del diagnóstico, con una incidencia máxima entre los 60 y 70 años. Afecta más a hombres que a mujeres, y a negros que blancos. Presenta unas tasas de 8,1 por 100.000 para hombres negros, 6,1 para mujeres negras, 4,0 para hombres blancos y 2,7 para mujeres blancas. Se desconoce su origen y los factores de riesgo aunque se cree relacionado con efectos inmunosupresores asociados a radiaciones ionizantes y a substancias químicas, sin embargo la mayoría de los afectados no presentan estos factores asociados. La existencia de un componente genético, no es una enfermedad hereditaria, determina una mayor predisposición (1)

FACTORES DE RIESGO (2)

1- Radiaciones – Varios estudios han planteado que las radiaciones ionizantes puedan inducir el

Mieloma, basándose en la elevada mortalidad en radiólogos y en empleados de plantas nucleares. Un similar exceso de la mortalidad por Mieloma Múltiple se encontró en los japoneses sobrevivientes de la bomba atómica.

2- Sustancias químicas – Estos factores de riesgo están en relación con las exposiciones ocupacionales. Se han encontrado algunas profesiones que presentan un exceso de incidencia por el Mieloma Múltiple. Tales son los granjeros, los trabajadores expuestos al manejo de arsénico o de asbestos, los trabajadores de la goma, etc. De todos modos no hay suficientes evidencias de asociación. Entre las sustancias químicas consideradas como de riesgo están la fenitoína, la sulfonpirazona, el benzotrichlorido, etc.

Mayores estudios son necesarios para evaluar la importancia de los factores inmunogenéticos y las exposiciones ambientales, incluyendo radiaciones y ocupaciones. Es posible que algunos agentes puedan actuar a través de una estimulación antigenica o a través de la supresión de la función inmunorreguladora.

3- Situación socioeconómica – Se acepta la existencia de un gradiente socioeconómico en la mortalidad por Mieloma Múltiple con las mayores tasas en las clases sociales altas.

4- Defectos citogenéticos – En

trabajos de experimentación se encontraron anomalías cromosómicas, sobre todo del cromosoma 14, que también fueron detectadas en situaciones clínicas.

5- Virosis – Es escasa la evidencia de una etiología virósica en el Mieloma Múltiple. Se ha estudiado una posible transmisión animal – humana. También se han hallado algunos acúmulos familiares, pero no agregan pruebas para afirmar su transmisibilidad.

6- Edad, sexo y raza – Un rasgo distintivo del Mieloma Múltiple es la tardía edad de comienzo. El pico de incidencia tanto en blancos como en negros ocurre después de los 75 años. (2)

ETIOLOGÍA Y PATOGÉNESIS

Se desconoce la causa del MM. En la patogénesis se incluye la gamapatía monoclonal de significado indeterminado (GMSI) y el MM asintomático se ha determinado que translocaciones que comprometen el locus de la cadena pesada de inmunoglobulina en el cromosoma 14q32, inician y mantienen el clon proliferativo, lo que se acompaña de otras alteraciones cromosómicas y desregulación de genes especialmente de las ciclinas D1, D2 o D3 llegando a constituir una clasificación pronóstica, donde el perfil genético juega un rol de

importancia. (4) En la progresión de la enfermedad caracterizada por una inestabilidad genética se suman eventos, como la mutación de ras, metilación de p16, alteraciones del oncogen myc, translocaciones secundarias, mutación de p53 y alteraciones del microambiente. Éstas son inducción de angiogénesis, supresión de inmunidad, aumento de IL 6 y VEGF, aumento del receptor del activador del factor nuclear KB ligando (RANKL) y disminución de osteoprotegerina. (4)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS (3)

- Más de 70 % de los casos presenta dolores óseos, sobre todo localizado en la espalda y el tórax. El dolor es provocado por los movimientos y generalmente no se presenta de noche mientras el paciente duerme. Esto es un dato que puede ayudar al diagnóstico diferencial con una metástasis ósea.
- La estatura del paciente puede reducirse en varios centímetros como consecuencia de aplastamiento vertebrales.
- Puede haber síntomas relacionados con la presencia de anemia, infecciones, insuficiencia renal e hipercalcemia.
- La palidez es el signo más frecuente al examen físico.
- Son raras la hepatomegalia y la esplenomegalia.
- Pueden presentarse manifestaciones hemorragíparas y ocasionalmente pueden aparecer plasmocitomas extramedulares.

En más de 70 % de los casos se presenta una anemia normocítica normocrómica. Al momento del diagnóstico, el 98 % de los casos tiene una paraproteína sérica o urinaria. La electroforesis de proteínas muestra un pico monoclonal en 80 % de los pacientes, hipogammaglobulinemia en aproximadamente 10 % y es de apariencia normal en el resto. Los estudios en orina evidencian una paraproteína en 75 % de los pacientes. El estudio de cadenas ligeras muestra una relación kappa/lambda de 2:1 En el medulograma y la biopsia de médula las células plasmáticas pueden representar desde 10 % hasta 100 % de las células nucleadas. Los estudios radiológicos del esqueleto evidencian lesiones en más del 80 % de los casos que pueden ser las características lesiones osteolíticas en sacabocados, osteoporosis y fracturas. Los huesos más afectados son las vértebras, el cráneo, la jaula torácica, la pelvis y la región proximal del fémur y el húmero. La hipercalcemia y el aumento de la creatinina pueden detectarse en 20 % de los casos al diagnóstico.

FISIOPATOGENIA (7)

La causa es una proliferación progresiva no regulada de las células plasmáticas que se acumulan en la médula ósea. Estas células secretan inmunoglobulina (Ig) en exceso, por lo general: IgG 57%, IgA 21%, IgD 1%, IgM, IgE, solo en raras ocasiones en el 18% de los casos de cadenas ligeras solas. La proliferación del mieloma múltiple interfiere con la producción normal de células en la médula ósea y resulta por lo general en anemia. En algunas ocasiones se observa también leucopenia y trombocitopenia. Otra característica es que las células del mieloma múltiple secretan ciertas sustancias estimuladoras de los osteoclastos e inhibidoras de los osteoblastos que trae como consecuencia destrucción exagerada del tejido óseo con la subsiguiente fractura patológica, en muchos casos hipercalcemia. A veces la expansión de las lesiones de mieloma múltiple puede comprimir la médula espinal y producir efectos neurológicos. También hay una alta tasa de infecciones en estos pacientes. Tanto es así, que la primera manifestación de la enfermedad en el 25% de los pacientes son las infecciones recidivantes. (Tabla 1). (7)

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

Tabla 1. Patogenia y manifestaciones clínicas del MM (7)

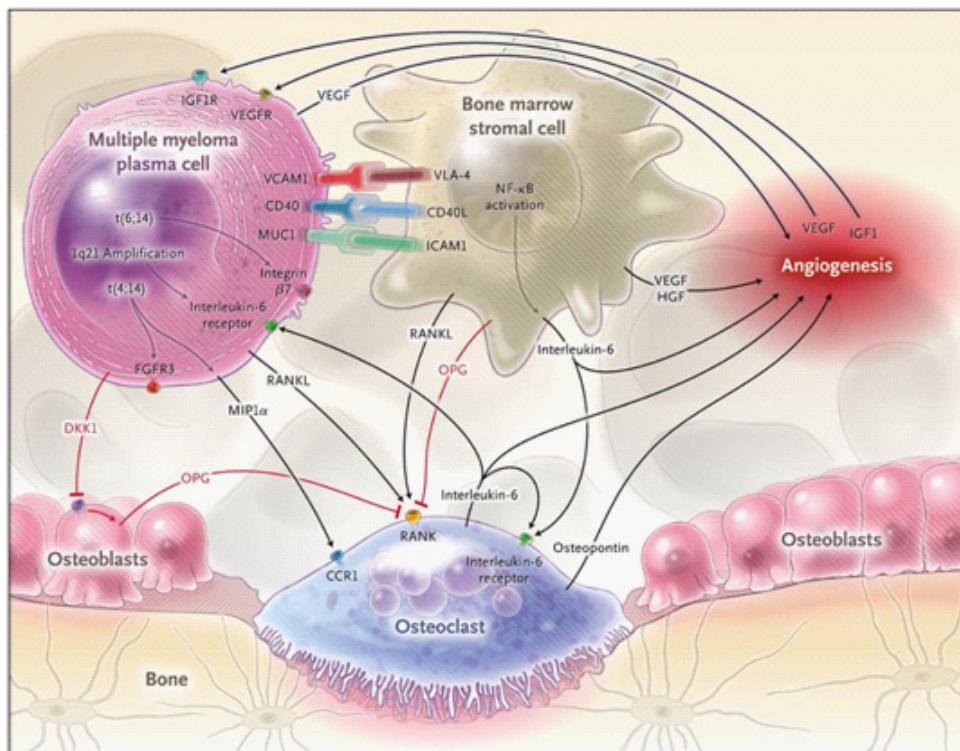


Figura 1. Fisiopatología del MM. (16)

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de mieloma requiere un mínimo de un criterio mayor más uno menor o tres criterios menores que incluyan los criterios a y b.

Criterios mayores:

1. Plasmacitoma demostrado por biopsia.
2. Plasmacitosis en médula ósea mayor del 30%.
3. Componente monoclonal IgG mayor de 3,5 g/100 ml, ó IgA mayor de 2 g/100 ml, ó cadenas ligeras (proteinuria de Bence-Jones) en orina mayor o igual de 1 g/24 horas, en ausencia de amiloidosis.

Criterios menores:

1. Plasmacitosis médula ósea entre 10-30%.
2. Componente monoclonal inferior a los de los criterios mayores
3. Lesiones osteolíticas.
4. Descenso de las inmunoglobulinas normales ($\text{IgG} < 600 \text{ mg/100 ml}$, $\text{IgA} < 100 \text{ mg/100 ml}$, $\text{IgM} < 50 \text{ mg/100 ml}$). (1)

PRUEBAS DE LABORATORIO COMPLEMENTARIAS (7)

Anomalías proteicas séricas y urinarias: La hipoproteinemia aparece en la mayoría de los casos y es consecuencia de la síntesis excesiva de la Ig monoclonal por lo que en la electroforesis se

reflejará en forma de una banda monoclonal en la región de las gammaglobulinas o de las beta globulinas. Suele oscilar entre 80-120 g/l y condiciona el aumento de la velocidad de sedimentación globular (VSG), normalmente en más de 100 mm la primera hora. La Inmunolectroforesis permite detectar el tipo de Inmunoglobulina aumentada y por inmunodifusión radial se cuantifica la concentración sérica de Inmunoglobulina monoclonal y proteína M. La proteína de Bence-Jones se encuentra aproximadamente en el 50% de los enfermos (mayor de 300mg/24hrs) en sangre y orina; hay hipergamaglobulinemia debido a la supresión de la síntesis de Igs normales. El frotis de sangre periférica y análisis de química sanguínea Suele haber anemia en el 80%, la misma, tiende a ser normocítica normocrómica. Los hematíes al hacer la extensión tienden a agruparse formando "pilas de moneda" (fenómeno de rouleaux). La disminución de la cifra de los leucocitos y plaquetas no suele presentarse hasta que la enfermedad se encuentre en fase avanzada. El nitrógeno de urea, la creatinina, el ácido úrico están elevados en suero. La hipercalcemia se comprueba durante el curso de la enfermedad, al igual que la insuficiencia renal y síndrome de hiperviscosidad. Frotis de médula ósea: Suelen mostrar un aumento del número de células plasmáticas. Se considera uno de los tres criterios mayores

para el diagnóstico de mieloma múltiple una plasmocitosis superior al 30%. Si la cifra oscila entre 10-30% se valora como uno de los criterios menores.

EXAMEN RADIOLÓGICO

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



Figura 2. Lesión osteolítica "en sacabocado" característica de la enfermedad

ESTADIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD (7)

Una combinación de la β_2 microglobulina y albúmina séricas

proporcionaron la clasificación en tres estadios más simple, que la convencional de Durie y Salmon. Esta clasificación es

variables fáciles de usar ($\beta2M$ y albúmina séricas) y está siendo ahora la más utilizada.

Staging of Multiple Myeloma		
Stage	Durie-Salmon	ISS
I	All of the following <ul style="list-style-type: none"> • Hemoglobin: > 10 g/dL • Serum calcium: ≥ 12 mg/dL • Normal skeletal survey or solitary plasmacytoma only 	Beta2 microglobulin: < 3.5 mg/L
	<ul style="list-style-type: none"> • Low M protein <ul style="list-style-type: none"> • IgG: < 5 g/dL • IgA: < 3 g/dL • Bence Jones protein: < 4 g/24h 	Serum albumin: ≥ 3.5 g/dL
II	Neither stage I nor stage III	Neither stage I nor stage III
III	One or more of the following: <ul style="list-style-type: none"> • Hemoglobin: < 8.5 g/dL • Serum calcium: > 12 mg/dL • ≥ 3 lytic bone lesions 	Beta2-microglobulin: > 5.5 mg/L
	<ul style="list-style-type: none"> • High M protein <ul style="list-style-type: none"> • IgG: > 7 g/dL • IgA: > 5 g/dL • Bence Jones protein: > 12 g/24h 	

Durie-Salmon subclassification:

A: Normal renal function (serum creatinine level: < 2.0 mg/dL)

B: Adnormal renal function (serum creatinine level: ≥ 2.0 mg/dL)

Tabla 2: Estadificación clínica del MM. (17)

de mayor poder pronóstico y la más reproducible en diferentes escenarios clínicos. Este nuevo Sistema de Estadaje Internacional (ISS) ha sido completamente validado. El sistema ISS ha sido posteriormente validado demostrando su efectividad en pacientes de América del Norte, Europa y Asia; para pacientes mayores y menores de 65 años; recibiendo tratamiento estándar o autotrasplante; y, en comparación con la de Durie/Salmon, es una clasificación simple, basada en

EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

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

paciente concreto está determinado tanto por el número como por las características específicas de las células del mieloma. Estas características específicas incluyen la tasa de proliferación de las mismas, la cantidad de proteína monoclonal que producen y por la producción o no producción de varias citoquinas y sustancias químicas que dañan o lesionan tejidos, órganos, o funciones del organismo.

RESUMEN

El Mieloma Múltiple (MM) es una enfermedad maligna debilitante que forma parte de un espectro de enfermedades que abarcan desde la gamapatía monoclonal de significado incierto hasta la leucemia. Está caracterizado por una proliferación descontrolada de células linfoides tipo B, y células plasmáticas en la médula ósea. Esta proliferación de células plasmáticas puede interferir con la producción normal de células blancas, resultando en leucopenia, anemia entre otros. Estas células pueden causar masas de tejidos blandos (plasmocitomas), o lesiones líticas en el esqueleto. Las complicaciones más temidas del MM son la hipercalcemia, el fallo renal y la compresión medular.

BIBLIOGRAFÍA

5. American Cancer Society. Mieloma múltiple. Recuperado el día 8 de diciembre 2011, en: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/002313-pdf.pdf>

6. Angtuaco, Edgardo J.C., et al. Multiple Myeloma: Clinical Review and Diagnostic Imaging. Radiology 2004; 231:11-23
7. Conte Guillermo. Nuevos conceptos de Mieloma Múltiple. Revista HUCH 2006;17:238-41
8. De Castro R., Carnot J. Mieloma múltiple, estudio y tratamiento. Manual de Prácticas Médicas. Hospital Hermanos Ameijeiras. 2005
9. Díaz- Maqueo, J.. Historia del mieloma múltiple. Agrupación mexicana para el estudio de la Hematología, A.C. México, D.F., Rev Biomed 2006; 17:225-229.
10. Enciso L., Mieloma múltiple. Imágenes en oncología. Rev Colomb Cancerol 2005;9(3):120-122
11. Harrison. Principios de Medicina Interna. 16^a edición. Vol I, 2005, págs. 736-740.
12. 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.
13. Kyle RA, Rajkumar. Multiple Myeloma N Engl J Med 2004; 351:1860-73.
14. Mehta J, Singhal S, eds. Myeloma, Dunitz M. Taylor and Francis Group, 2002: ISBN 1-901865-50-9.
15. Nese M., et al. Cátedra de Hematología. Departamento Clínico de Medicina. Hospital de clínicas “Dr. Manuel Quintela”. Pautas de diagnóstico y tratamiento en Hematología. Junio 2005;1(1). ISSN1510-9704
16. Ortiz Hidalgo C. De las células plasmáticas al mieloma múltiple. Una breve perspectiva histórica. Patología 2011;49(2):120-131
17. Palumbo A., Anderson. K. “Multiple Myeloma” N Engl J Med 2011; 364:1046-1060March 17, 2011
18. Piedra Sánchez, F, Introducción al mieloma múltiple, 2005. Recuperado el 10 de diciembre 2011 de: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/gedefo/images/stories/documentos/protocolos/mieloma/introduccion%20mieloma%20multiple.pdf>
19. Repiso Moreno, M.; Velez De Mendizabal, E. y Elizondo Pernaut, M^a J.. Mieloma múltiple IgA: a propósito de un caso. Medifam [online]. 2002, vol.12, n.2 [citado 2012-01-08], pp. 108-112. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1131-57682002000200008&lng=es&nrm=iso. ISSN 1131-5768. <http://dx.doi.org/10.4321/S1131-57682002000200008>.
20. Sirohi B, Powles R. “Multiple Myeloma”. The Lancet 2004; 363: 875-87.
21. Sociedad chilena de Hematología. “Recomendaciones clínicas mínimas para el diagnóstico y tratamiento de mieloma múltiple”. Recuperado el 29 noviembre de <http://hematologia.org/guias-clinicas>.
22. Stewart AK, Fonseca R. “Prognostic and therapeutic significance of myeloma genetics and gene expression profiling.” J Clin Oncol 2005; 23: 6339-43.
23. Vargas-Zapata A., “Mieloma múltiple: experiencia diagnóstica a propósito de un caso clínico en la fundación Santafé de Bogotá” 2005.