

Presentación de caso

Hospital Provincial General Camilo Cienfuegos. Sancti Spíritus. Cuba

Mieloma múltiple en una forma infrecuente de debut y evolución. Presentación de caso.

Multiple myeloma in an infrequent way of debut and evolution. Case presentation.

Dra. Marta María Alcalde Dueñas¹, Dra. Gloritz Rodríguez Matos², Dr. Michel Rafael Santos González², Lic. Edelby Escobar Carmona³

Especialista de 1^{er} grado en Hematología. Máster en longevidad satisfactoria. Profesor Instructor. Hospital General Universitario Camilo Cienfuegos. Sancti Spíritus. Cuba¹
Especialista de 1^{er} grado en Medicina General Integral. Especialista de 1^{er} grado en Hematología. Hospital General Universitario Camilo Cienfuegos. Sancti Spíritus. Cuba²
Licenciado en Bioquímica. Especialista en Laboratorio de Citometría de Flujo. Máster Oficial en Bioética, Enfermedades Infecciosas y Educación Médica. Profesor Auxiliar. Hospital General Universitario Camilo Cienfuegos. Sancti Spíritus. Cuba³

RESUMEN

Fundamento: el mieloma múltiple descrito por primera vez por Rustizky en el año 1873 es frecuente en pacientes mayores de 65 años de edad, y las formas graves de esta enfermedad son poco frecuente. **Presentación de caso:** se reporta el caso de una paciente de 45 años de edad que acudió a consulta por infecciones a repetición y dolor lumbar; se diagnosticó en los resultados del estudio un mieloma múltiple de tipo leucemia de células plasmáticas primaria con morfología plasmoblástica. **Conclusiones:** la paciente evolucionó de forma desfavorable hasta su deceso.

DeCS: MIELOMA MÚLTIPLE/diagnóstico, MIELOMA MÚLTIPLE/quimioterapia, CITOSTÁTICOS/uso terapéutico

Palabras clave: mieloma múltiple, tipo morfológico plasmoblástico, leucemia de células plasmáticas primaria

SUMMARY

Background: The multiple myeloma was described for the first time by Rustizky in the year 1873 in frequent in patients over 65 years old and the serious ways of the disease are not very frequent. **Case presentation:** A 45 year old patient who came to consultation complaining of recurrent infections and lumbar pain was reported and it was diagnosed in the results of the lab studies of multiple myeloma of leukemia type of primary plasmatic cells with plasmoblastic morphology. **Conclusions:** The patient evolved unfavorably until her decease.

MeSH: MULTIPLE MYELOMA/diagnosis, MULTIPLE MYELOMA/drug therapy, CYTOSTATIC AGENTS/therapeutic use

Key words: multiple myeloma, plasmoblastic morphological type, leukemia of primary plasmatic cells

INTRODUCCIÓN

El mieloma múltiple (MM) es una hemopatía maligna caracterizada por la proliferación neoplásica de un clon de células plasmáticas que en la mayoría de los casos produce una proteína monoclonal. Esta proliferación en la médula ósea con frecuencia invade el hueso adyacente, produce destrucción del

esqueleto, y provoca dolores óseos y fracturas. Otros rasgos importantes son la anemia, la hipercalcemia y la insuficiencia renal¹.

La incidencia es de aproximadamente 4 a 5 casos nuevos por 100.000 habitantes, con mayor incidencia en la población negra, y la edad promedio al diagnóstico es de 65 años, solo el 2 % de los casos son menores de 40 años y solo el 0,3 % es menor de 30.

El riesgo de padecerla aumenta exponencialmente con el avance de la edad. En los últimos años hay un aumento de los casos, lo cual puede estar relacionado con el diagnóstico más precoz¹.

El 98 % de los casos tiene una paraproteína sérica o urinaria al momento del diagnóstico. La electroforesis de proteínas muestra un pico monoclonal en el 80 % de los pacientes, hipogammaglobulinemia en aproximadamente el 10 % y es de apariencia normal en el resto^{1-5,6}.

En la inmunoelectroforesis en el suero se encontró una paraproteína IgG en el 53 %, IgA en el 20 %, cadenas ligeras solamente en el 17 %, IgD en el 2 % y una gammapatía biclonal en el 1 %, y el 7 % no tiene paraproteína sérica. Los estudios en orina evidencian una paraproteína en el 75 % de los pacientes. El estudio de cadenas ligeras muestra una relación kappa/lambda de 2:1¹⁻⁵.

En el medulograma y la biopsia de médula las células plasmáticas pueden representar desde el 10 % hasta el 100 % de las células nucleadas¹.

En los estudios radiológicos del esqueleto se observaron 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 el 20 % de los casos al diagnóstico¹⁻⁵.

Los criterios para el diagnóstico de MM son¹:

- más de un 10 % de células plasmáticas en la médula ósea
- presencia de una paraproteína en el suero (generalmente > 35 g/L)
- presencia de una paraproteína urinaria
- lesiones osteolíticas

En los últimos años se le ha dado especial interés al papel patogénico que juegan las alteraciones moleculares. Los datos actuales sugieren que no es una, sino múltiples las alteraciones que de manera secuencial afectan a una célula plasmática antes de convertirla en tumoral^{6,7}.

En primer lugar se producen alteraciones cromosómicas que afectan a la región de unión de las cadenas pesadas de inmunoglobulinas, estas alteraciones darán lugar a la inmortalización de la célula y a su consecuente acumulación⁸.

Posteriormente se producen la inestabilidad cariotípica y las mutaciones genéticas que llevarían consigo una transformación maligna irreversible, así se describen traslocaciones y deleciones, finalmente se producirá la anulación de los genes supresores tumorales produciéndose fundamentalmente mutaciones en la proteína p53 y metilaciones en la proteína p16, estos eventos favorecerán el desarrollo de las formas más agresivas de la patología^{7,8}.

El papel que juega el estroma medular en la patogenia del MM ha cobrado relevancia, es la fuente fundamental de citocinas que, por un mecanismo paracrino, estimula la proliferación y supervivencia de las células plasmáticas tumorales⁹.

La leucemia de células plasmáticas representa el 2 % de todos los casos y se caracteriza por la presencia de más de un 20 % de células plasmáticas en frotis de sangre periférica. Puede ser primaria o secundaria a un MM ya existente, tiene baja respuesta al tratamiento y escasa sobrevida global. Los casos secundarios presentan más alteraciones citogenéticas y valores más elevados de IL-6 que los pacientes

con MM, desde el punto de vista citogenético muestran cambios más complejos, tienen un curso más agresivo y con mayor afectación extramedular, la media de supervivencia no excede los 6 meses ^{10,11}.

Factores pronósticos ¹

- Relacionados con el huésped: (influyen adversamente)
- existencia de mal estado general
- edad avanzada, tomando como referencia los 60 años
- Estudios bioquímicos: β_2 microglobulina: recoge dos aspectos claves de la enfermedad, sus niveles están influenciados por: la masa tumoral y el filtrado glomerular $\beta_2 m > 4 - 6$ mg/dl, corta supervivencia. Nivel de proteína C reactiva: está influenciado por la IL - 6, LDH y la timidín-quinasa.
- Clasificación histológica de Berth:
- bajo grado de malignidad: incluye tipo Marshalko y tipo cónicas pequeñas
- grado intermedio de malignidad: incluye tipo células hendidas, polimorfas y asincrónicas
- alto grado de malignidad: incluye el mieloma plasmoblástico
- Estadíos clínicos:
- estadio 1 presenta baja tasa tumoral y mejor pronóstico
- estadio 2 pronóstico intermedio
- estadio 3 presenta gran masa tumoral y mal pronóstico
- Índice de marcaje.
- Alteraciones citogenéticas y moleculares.
- Respuesta al tratamiento.

PRESENTACIÓN DE CASO

Paciente de 45 años, sexo femenino, raza blanca, con antecedentes de salud, que ingresa en el servicio de Medicina del Hospital General Camilo Cienfuegos de Sancti Spíritus a principios del 2012 porque desde un mes antes comenzó a sentir decaimiento, dolores óseos, especialmente en la región lumbar e infecciones recurrentes, sobre todo del sistema respiratorio.

Durante el ingreso la paciente refirió sentirse bien, su estado general estaba conservado, se encontraba afebril. Al examen físico solamente se detectó ligera palidez cutáneomucosa.

Los estudios iniciales mostraron los siguientes resultados: creatinina: 70 $\mu\text{mol/L}$, ácido úrico: 387,6 $\mu\text{mol/L}$, transaminasa glutámico pirúvica (TGP): 20,7 UI/L, transaminasa glutámico oxalacética (TGO): 47,4 UI/L, colesterol: 3,52mmol/L, proteínas totales: 86 g/L, albúmina: 36 g/L, globulina: 50 g/L, hierro sérico: 13,3 $\mu\text{mol/L}$, calcio: 2,1 mmol/L, fósforo: 1,2 mmol/L, Ig A: 0,38 g/L, Ig M: 0,68 g/L, Ig G: 29,98 g/L, electroforesis de proteínas: (banda monoclonal en Gamma), albúmina: 36 g/L, Alfa 1: 3,2 g/L, Alfa 2: 7,8 g/L, Beta: 8,4 g/L, Gamma: 29,9 g/L.

Hemograma: hemoglobina 100 g/L, hematocrito: 0,31 L/L, eritrosedimentación: 112 mm/h, leucograma: leucocitos $11 \times 10^9/\text{L}$, segmentados 0,41, linfocitos 0,30, monocitos 0,02,

La lámina periférica mostró un 27 % de células plasmáticas presentando un aspecto inmaduro y patológico, algunas binucleadas y con vacuolas citoplasmáticas (**Fig. 1-2**).

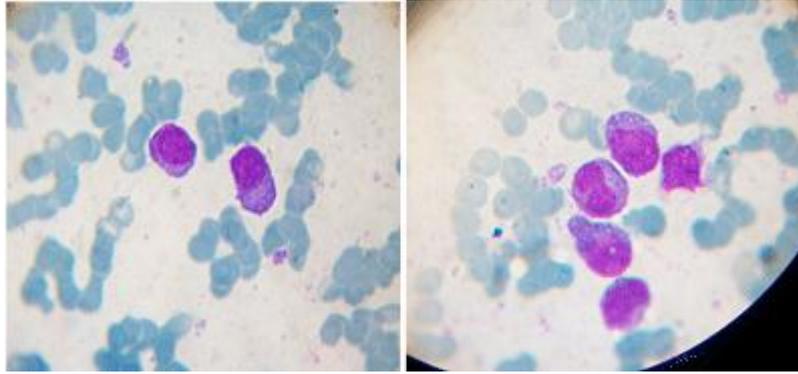


Fig. 1 y 2. Células plasmáticas en sangre periférica.
Dpto. Laboratorio Clínico. Hospital General Camilo Cienfuegos, Sancti Spíritus

Ante estas evidencias se decide realizar medulograma y se constata una infiltración por células plasmáticas de más de un 10 %, de aspecto inmaduro, con citoplasma abundante de color basófilo claro, núcleo con cromatina laxa con 3 a 4 nucléolos visibles que se corresponden con plasmoblastos. Se observan además células plasmáticas multinucleadas y vacuoladas (**Fig. 3-6**).

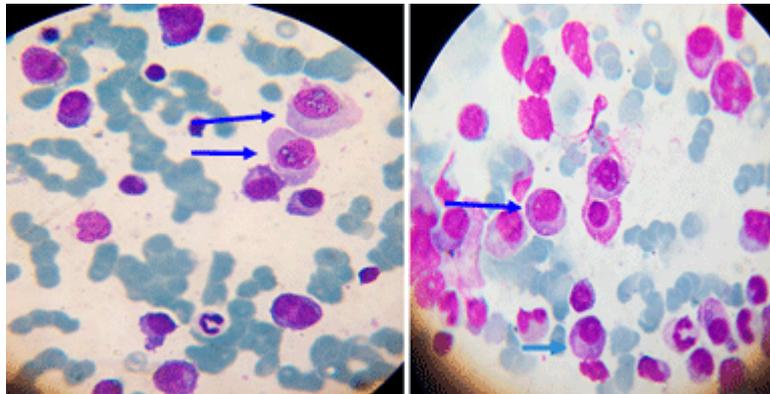


Fig. 3 y 4. Células plasmáticas en médula ósea (flechas azules).
Dpto. Laboratorio Clínico Hospital General Camilo Cienfuegos, Sancti Spíritus

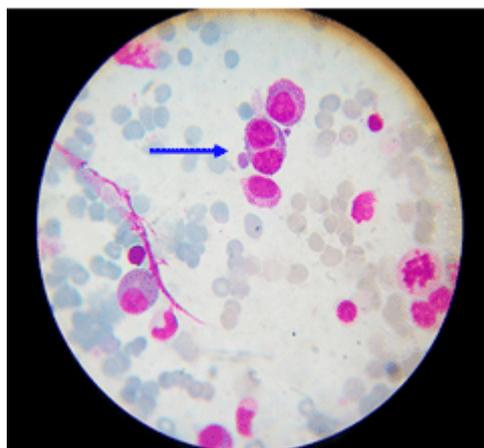


Fig.5. Células plasmáticas binucleadas en médula ósea (flecha azul).
Dpto. Laboratorio Clínico Hospital General Camilo Cienfuegos, Sancti Spíritus

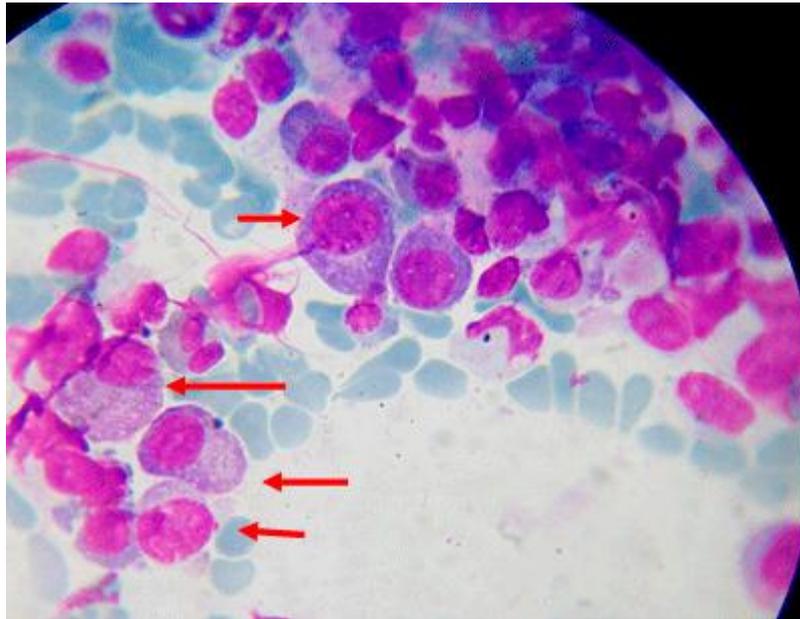


Fig. 6 Plasmoblastos en médula ósea (flecha roja).
Dpto. Laboratorio Clínico Hospital General Camilo Cienfuegos, Sancti Spíritus

Survey Óseo: se observan lesiones osteolíticas en bóveda craneana y hombro derecho. **(Fig. 7- 8).**



Fig.7 Lesiones osteolíticas en bóveda craneana (flechas rojas).
Dpto. Imagenología Hospital General Camilo Cienfuegos, Sancti Spíritus



Fig.8 Lesiones osteolíticas en hombro (flechas rojas).
Dpto. Imagenología Hospital General Camilo Cienfuegos, Sancti Spíritus

Diagnóstico: mieloma múltiple de tipo leucemia de células plasmáticas (LCP) primaria con morfología plasmoblástica.

A pesar del tratamiento recibido con quimioterapia, la paciente presenta una mala respuesta, manteniendo células plasmáticas en periferia y el desarrollo de una complicación neurológica debido a una tumoración intrarraquídea (**Fig. 9**).



Fig. 9 Tumoración intrarraquídea (flecha azul).
Dpto. Imagenología. Hospital General Camilo Cienfuegos, Sancti Spíritus

Se practicó exéresis y se estudió la histología del tumor desde el punto de vista inmunohistoquímico resultando en un plasmocitoma con marcadores positivos CD 38 y lambda; los marcadores negativos fueron desmina, CK y kappa.

Durante el postoperatorio presentó sepsis de la herida lo que retrasó en casi dos semanas el inicio de la radioterapia de la que recibió tres sesiones. En la última semana de vida de forma progresiva desarrolló una amaurosis con un estrabismo divergente del ojo derecho y aparición de tumoraciones en el hombro izquierdo, región frontoparietal derecha, disfagia, disartria y dismetría. La paciente cae en coma y fallece en el curso de un fallo multiorgánico de 24 horas de evolución.

DISCUSIÓN

El MM es una enfermedad hematológica maligna que hasta el momento se ha caracterizado por afectar con mayor frecuencia a las personas mayores de 65 años, también se conoce que las formas más agresivas de la enfermedad son menos frecuentes y que el promedio de vida de un paciente con la misma es de 2,5 a 3 años. El factor de riesgo menos discutible es el avance de la edad que, indudablemente, es

un aspecto que contribuye al daño genético relacionado directamente con la patogénesis de la enfermedad¹.

El estado general muy bueno de la paciente que solo se quejaba de dolores óseos y de catarrros más o menos frecuentes, con solo 45 años de edad y valores hematológicos conservados sin citopenias, no hubiese hecho sospechar de una entidad clínica como el MM y de una variedad tan agresiva como lo es la LCP. Dentro de la clasificación histológica de Berth, la variedad plasmoblástica es considerada de alto grado de malignidad, la cual evoluciona con mayor infiltración medular y por lo tanto causa más citopenias, debido al tamaño de las células y su inmadurez, esto provoca una acentuación de los síntomas óseos y de las lesiones osteolíticas.

La base fisiopatológica del mieloma se encuentra a nivel genético provocado por translocaciones y otras mutaciones que alteran la normal función de proteínas relacionadas con la formación de la célula mielomatosa en estrecha relación con el estroma medular, se supone que a medida que se avanza en edad el paciente esta más predispuesto a ponerse en contacto con agentes mutagénicos que produzcan las alteraciones genéticas y sobre todo la anulación de los genes de supresión tumoral que da lugar a las formas más agresivas del mieloma^{1,6}.

El caso que se presenta tiene los siguientes criterios diagnósticos para plantear el diagnóstico de MM tipo LCP plasmoblástico:

- Paraproteinemia: IgG-29.9 g/L
- Plasmocitosis medular de más de un 10 %
- Células plasmáticas en un 27 % en la sangre periférica al debut
- Aspecto morfológico de plasmoblasto tanto en médula como en sangre periférica
- Presencia de lesiones osteolíticas en bóveda craneana y hombro derecho

Aunque se ha reportado la aparición de esta enfermedad en pacientes mayores de 65 años¹², lo infrecuente de su aparición en pacientes entre 30-50 años ha conllevado a que los reportes en la literatura sean pocos resaltando la novedad científica de cada estudio¹³⁻¹⁶.

CONCLUSIONES

A pesar de que el diagnóstico del MM en menores de 65 años es de una frecuencia muy baja hay que tener en cuenta esta posibilidad en pacientes más jóvenes por la agresividad con que aparece la enfermedad en este grupo etáreo. La paciente evolucionó de forma desfavorable hasta su deceso al mes y medio de operada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Re Reichard KK, Richard LS, Ian R. Multiple myeloma. En: John GP, John F, George RM, Frixos P, Bertil G, Daniel AA, et al. Wintrobe's clinical hematology. Philadelphia. 2009; (12): 2373-439.
2. Altieri A, Bowang C, Bermejo JL, Castro F, Hemminkiaet K. Familial risks and temporal incidence trends of multiple myeloma. Eur J Cancer. 2006; 42 (11):1661–70. Available from: http://hinari-gw.who.int/whalecomwww.sciencedirect.com/whalecom0/science?_ob=MiamilImageURL&_cid=271325&_user=2778716&_pii=S0959804906003078&_check=y&_origin=browse&_zone=rslt_list_item&_coverDate=2006-07-31&wchp=dGLzVBA-zSkWA&_valck=1&md5=5197a1555a9fdd3525c8ec52e7b56974&ie=/sdarticle.pdf
3. Sonoda T, Ishida T, Mori M, Sakai H, Noguchi M, Mori M, et al. A case-control study of multiple myeloma in Japan: association with occupational factors. Asian Pac J Cancer Prev. 2005; 6 (1):33–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15780029>
4. Gramenzi A, Buttino I, D'Avanzo B, Negri E, Franceschi S, La Vecchia CI. Medical history and the risk of multiple myeloma. Br J Cancer. 1991; 63:769–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1972384/pdf/brjcancer00213-0121.pdf>
5. Silvestris F, Lombardi L, De Matteo M, Bruno A, Dammaccoet F. Myeloma bone disease: pathogenetic mechanisms and clinical assessment. Leuk Res. 2007; 31(2):129-38. Available from: <http://www.lrrjournal.com/article/S0145-2126%2806%2900146-9/abstract>

6. Matsui W, Huff CA, Wang Q, Malehorn MT, Barber J, Tanhehco Y, et al. Characterization of clonogenic multiple myeloma cells. *Blood*. 2004; 103(6): 2332-36. Available from: <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/103/6/2332.full.pdf+html>
7. Yata K, Yaccoby S. The SCID-rab model: a novel in vivo system for primary human myeloma demonstrating growth of CD138-expressing malignant cells. *Leukemia*. 2004. 18: 1891–7. Available from: <http://www.nature.com/leu/journal/v18/n11/pdf/2403513a.pdf>
8. Barker HF, Hamilton MS, Ball J, Drew M, Franklin IM. Expression of adhesion molecules LFA-3 and N-CAM on normal and malignant human plasma cells. *Br J Haematol*. July 1992. 81 (3):331-5. Available from: <http://hinari-gw.who.int/whalecomonlinelibrary.wiley.com/whalecom0/doi/10.1111/j.1365-2141.1992.tb08236.x/pdf>
9. Nanni C, Zamagni E, Farsad M, Castellucci P, Tosi P, Cangini D, et al. Role of (18) F-FDG PET/CT in the assessment of bone involvement in newly diagnosed multiple myeloma: preliminary results. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2006; 33 (5):525–31. Available from: <http://hinari-gw.who.int/whalecomwww.springerlink.com/whalecom0/content/c03v354165x8l723/fulltext.pdf>
10. Jimenez-Zepeda VH, Dominguez VJ. Plasma cell leukemia: a rare condition. *Ann Hematol*. 2006; 85 (4):263–7. Available from: <http://www.springerlink.com/content/78lu617121p2174h/>
11. Decaux O, Lode L, Magrangeas F, Charbonnel C, Gouraud W, Jézéquel P, et al. Prediction of survival in multiple myeloma based on gene expression profiles reveals cell cycle and chromosomal instability signatures in high-risk patients and hyperdiploid signatures in low-risk patients: a study of the Intergroupe Francophone du Myelome. *J Clin Oncol*. 2008;26 (29): 4798–805. Available from: <http://jco.ascopubs.org/content/26/29/4798.full.pdf+html>
12. Landgren O, Linet MS, McMaster ML, Gridley G, Hemminki K, Goldinet LR. Familial characteristics of autoimmune and hematologic disorders in 8,406 multiple myeloma patients: a population-based case-control study. *Int J Cancer*. 2006; 118:3095-98. Available from: <http://dceg.cancer.gov/Files/Familial-Myeloma-Auto-Dis-IntJCancer06.pdf>
13. Blade J, Kyle RA, Greipp PR. Presenting features and prognosis in 72 patients with multiple myeloma who were younger than 40 years. *Br J Haematology*. 1996; 93(2):345-51. Available from: <http://hinari-gw.who.int/whalecomonlinelibrary.wiley.com/whalecom0/doi/10.1046/j.1365-2141.1996.5191061.x/pdf>
14. Blade J, Kyle RA, Greipp PR. Multiple myeloma in patients younger than 30 years. Report of 10 cases and review of the literature. *Arch Intern Med* 1996; 156(13):1463-8. Available from: <http://archinte.jamanetwork.com/pdfaccess.ashx?ResourceID=1027059&PDFSource=13>
15. Benítez Llanes O, Morales Peralta M, Valdés Salazarte A, Castañer Moreno J. Mieloma múltiple en paciente joven con enfermedad poliquística. *Rev Cubana Med*. 2001; 40(2):152-6. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/med/vol40_2_01/med11201.pdf
16. Khosravi Shahi P. Leucemia de células plasmáticas: variante rara del mieloma múltiple. Caso clínico. *Anales de medicina Interna*. 2005. 22(11): 532-4. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/ami/v22n11/nota2.pdf>