

Caracterización del mieloma múltiple y de su componente monoclonal durante 14 años en Las Tunas

Characterization of the Multiple Myeloma and its Monoclonal Component during 14 years in Las Tunas

Autores: Dra. Olga Lina Pupo Rodríguez*, Dra. María M. Bello Rodríguez**, Dr. Rogelio Pérez Rivero***, MSc. Mario C. Vázquez Carmenate****.

* Especialista de I Grado en Inmunología, Profesor Asistente, Máster en Enfermedades Infecciosas. Departamento de Inmunología, Hospital General Docente “Ernesto Guevara de la Serna”, Las Tunas. Cuba.

** Especialista de I Grado en Inmunología, Profesor Asistente. Departamento de Inmunología, Hospital General Docente “Ernesto Guevara de la Serna”, Las Tunas. Cuba.

*** Especialista de I Grado en Hematología, Profesor Asistente, Máster en Enfermedades Infecciosas. Servicio de Hematología, Hospital General Docente “Ernesto Guevara de la Serna”, Las Tunas. Cuba.

**** Licenciado en Cultura Física, Profesor Asistente, Máster en Medicina Natural y Bioenergética. Universidad de Ciencias Médicas, Las Tunas. Cuba.

Correspondencia a:

Dra. Olga Lina Pupo Rodríguez

lina@cucalambe.ltu.sld.cu

RESUMEN

El mieloma múltiple es una neoplasia de células plasmáticas que representa el 10% de las enfermedades hematológicas malignas. La mayoría de los pacientes presentan síntomas, signos y trastornos de laboratorio sugestivos de enfermedad activa, incluyendo lesiones osteolíticas activas, hipercalcemia, anemia y fallo renal. Para el diagnóstico de esta enfermedad hay que tener en cuenta las manifestaciones clínicas, los estudios radiológicos,

pruebas especiales como citología celular y exámenes de laboratorio como la electroforesis de proteína en suero y orina, inmunolectroforesis, cuantificación de inmunoglobulinas y proteína de Bence-Jones. Se realizó un estudio con el objetivo de evaluar las características de las variables inmunológicas mediante la determinación de inmunoglobulinas (inmunodifusión radial simple o inmuniturbidimetría en un analizador automático HITACHI), proteínas totales (método de Biuret o en el analizador HITACHI) y electroforesis de proteínas en suero y orina en pacientes remitidos de la consulta de Hematología del Hospital “Ernesto Guevara de la Serna” de Las Tunas, con el diagnóstico de mieloma múltiple. La clase IgG fue la predominante en los 127 casos estudiados (73,3%), seguido de la IgA (16,5%) y de cadenas ligeras (9,5%). Se han registrado dos casos de macroglobulinemia de Waldeström. En correspondencia con lo reportado en la literatura, en la provincia de Las Tunas el isotipo más frecuente en pacientes afectados por mieloma múltiple es de clase IgG.

Palabras clave: MIELOMA MÚLTIPLE, DISCRASIA DE CÉLULAS PLASMÁTICAS, MIELOMATOSIS, ENFERMEDAD DE KAHLER.

DESCRIPTORES:

MULTIPLE MYELOMA

MIELOMA MÚLTIPLE

PARAPROTEINEMIAS

PARAPROTEINEMIAS

HEMATOLOGIC NEOPLASMS

NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS

ABSTRACT

Multiple myeloma is a neoplasia of plasma cells that represents 10 % of malignant hematologic diseases. Most patients show symptoms, signs and laboratory findings suggestive of disease activity, including active osteolytic lesions, hypercalcemia, anemia and renal failure. The diagnosis of this disease is made by means of the clinical manifestations, the radiological studies and special tests such as cytology and other lab studies, including protein electrophoresis in blood serum and urine, immunoelectrophoresis, immunoglobulin quantification and Bence-Jones protein. A research study was carried out at Dr. Ernesto Guevara Hospital of Las Tunas and was aimed to assess the characteristics of the immunological variables by determining serum immunoglobulins (simple

radial immunodiffusion or immuno-turbidimetry in a HITACHI automatic analyzer), total serum proteins (Biuret test or in the HITACHI analyzer) and protein electrophoresis in blood serum and urine. Patients were referred to the Hematology Service with a diagnosis of multiple myeloma. IgG class prevailed in the 127 cases studied (73, 3 %), followed by IgA class (16, 5 %) and the light chains (9, 5 %). Two cases of Waldenström macroglobulinemia have been recorded. Corresponding to what is reported in the specialized literature, in the province of Las Tunas the most frequent isotype in patients affected by multiple myeloma is the IgG class.

Key words: MULTIPLE MYELOMA, PLASMATIC CELL DYSCRASIA, MYELOMATOSIS, KAHLER DISEASE.

INTRODUCCIÓN

La denominación de gammapatía monoclonal o discrasias de células plasmáticas, engloba entidades originadas a partir del linfocito B totalmente diferenciado, caracterizado por la producción de moléculas o fragmentos de inmunoglobulinas absolutamente idénticos entre sí y que se expresan en sangre y/o orina en forma de una banda o componente monoclonal. El término mieloma múltiple fue introducido, en 1873, por Rustizky para hacer hincapié en el desarrollo de tumores óseos múltiples en la enfermedad.¹ La incidencia reportada internacionalmente varía de 0,2 a 5,1 casos x 100.000 habitantes por año, la cual aumenta con la edad; las frecuencias más altas se dan en hombres mayores de 80 años y en mujeres mayores de 70 años,²⁻⁴ correspondiendo a 1-2% de todas las neoplasias y al 10% de las neoplasias hematológicas. En poblaciones caucásicas, el mieloma múltiple también conocido como mieloma de células plasmáticas, mielomatosis o enfermedad de Kahler, representa aproximadamente el uno por ciento de todos los tipos de cáncer y un poco más de diez por ciento de las neoplasias hematológicas malignas; en mestizos mexicanos la incidencia es significativamente menor, representa 4,2% de las enfermedades hematológicas malignas. Estas diferencias en la prevalencia del mieloma múltiple parecen tener un origen genético.^{3, 4} En conjunto, estos trastornos son responsables del 15% de las muertes causadas por procesos malignos de los leucocitos.⁵

El mieloma múltiple puede ser asintomático por lo que debe diferenciarse de la gammapatía monoclonal de significado indeterminado. Esta última condición es bastante más frecuente

que el mieloma, con una prevalencia estimada de tres por ciento de las personas mayores de 70 años. En afroamericanos, la frecuencia es tres veces mayor que en la raza blanca.⁶

Algunos estudios recientes han descrito nuevos hallazgos relacionados con la patogénesis de la enfermedad ósea en el mieloma múltiple, entre los cuales se describe el papel de citocinas como la interleucina 6, el factor estimulante de colonias de macrófagos, interleucina 1B, el factor de necrosis tumoral y la interleucina 11, los cuales se conocen como activadores de la función osteoclástica. También se han descrito nuevas moléculas implicadas en la regulación de la enfermedad ósea en el mieloma múltiple, como el activador del receptor del factor nuclear kappa/beta (RANK, por sus siglas en inglés), su ligando (RANKL, en inglés), la osteoprotegerina y la proteína inflamatoria del macrófago alfa-1 (en inglés MIP-1).⁷⁻⁹

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. En primer lugar se producen alteraciones cromosómicas que afectan a la región de unión de las cadenas pesadas de inmunoglobulinas; tales cambios darán lugar a la inmortalización de la célula y a su consecuente acumulación.¹⁰

El cuadro clínico se caracteriza por lesiones osteolíticas difusas asociadas con dolor intenso y fracturas patológicas, más infiltración de células plasmáticas a la médula ósea, síndrome anémico, hepatoesplenomegalia y linfadenopatía; existe insuficiencia renal por excreción de cadenas proteicas anormales. La elevada concentración de paraproteínas está asociada con una marcada disminución en la síntesis normal de inmunoglobulinas, lo que aumenta la susceptibilidad del hospedero a infecciones bacterianas.^{11, 12}

Para el diagnóstico de esta enfermedad hay que tener en cuenta las manifestaciones clínicas, los estudios radiológicos, varias pruebas especiales como la citología y exámenes de laboratorio como la electroforesis de proteína (EFP) en suero y orina, cuantificación de inmunoglobulinas y proteína de Bence-Jones.^{13, 14}

MATERIALES Y MÉTODO

Durante el período comprendido entre enero de 1999 y diciembre de 2012 se estudiaron en el laboratorio de inmunología del Hospital General Docente “Dr. Ernesto Guevara” de la

provincia de Las Tunas, las muestras de 127 pacientes con sospecha de mieloma múltiple, remitidos por la consulta de Hematología como casos nuevos.

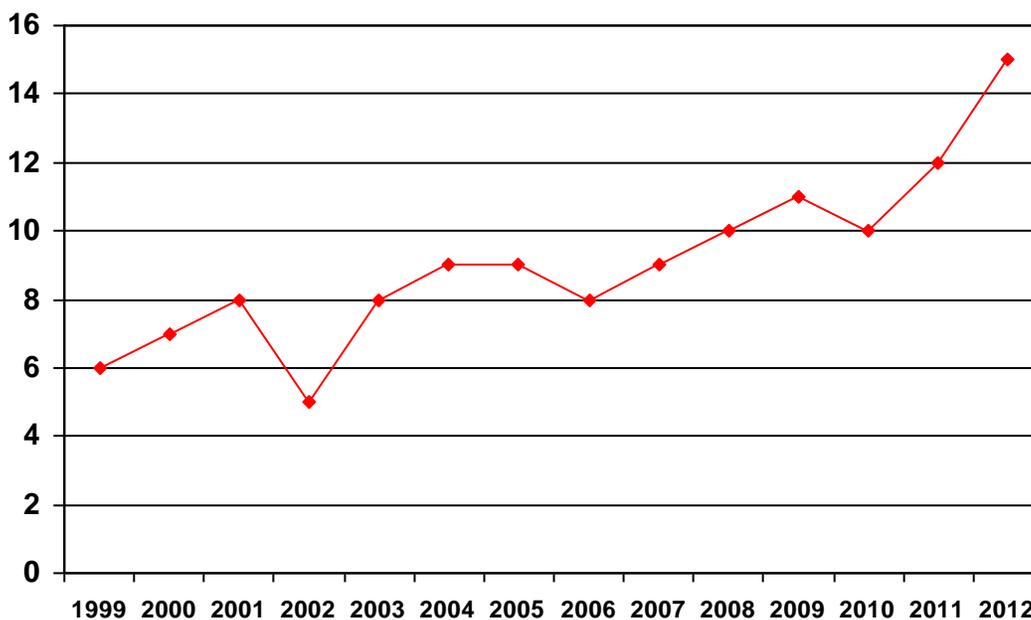
A estos pacientes se le realizaron cuantificación de inmunoglobulina por inmunodifusión radial simple e Hitachi (método turbidimétrico), proteínas de Bence-Jones, y solo a 81 de ellos se le realizó EFP.

Las muestras no procesadas inmediatamente fueron conservadas a 4 °C. Los resultados obtenidos fueron comparados con las estandarizaciones propias del laboratorio para determinar las alteraciones presentadas en la enfermedad. Se determinaron las frecuencias absolutas y relativas y se comparó con lo reportado por la literatura.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Como se observa en el **gráfico 1** hay un incremento en el diagnóstico del mieloma múltiple en nuestra provincia durante el periodo analizado, tendencia similar al del resto de las enfermedades malignas que, en conjunto, se ubican actualmente como la primera causa de muerte en nuestro territorio. Ello coincide con estudios realizados por la International Agency for Research on Cancer que, basado en datos de mortalidad, estima una incidencia de mieloma múltiple en Chile de 2,2 x 100.000 habitantes al año, lo que representa unos 330 casos nuevos anualmente. El aumento observado en la incidencia de mieloma múltiple a nivel mundial puede estar en relación con el incremento en la media de edad observada en diversas poblaciones.¹

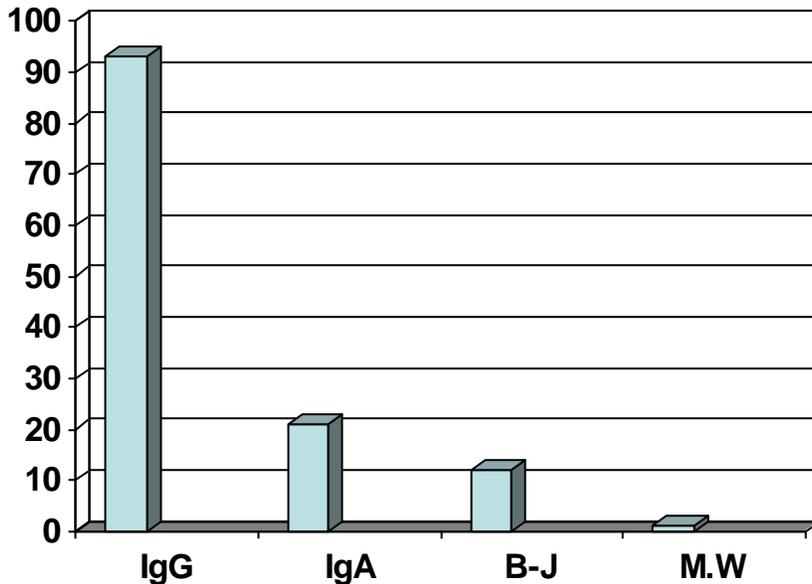
GRÁFICO 1. Número de casos diagnosticados con mieloma múltiple en Las Tunas, 1999 – 2012



En el **gráfico 2** se observa que en los 127 pacientes estudiados el isotipo que predominó fue la inmunoglobulina G (IgG) con un 73,3%, seguido de la IgA (16,5%) y de cadenas ligeras (9,5%); además, se registraron dos casos de macroglobulinemia de Waldeström. Tales hallazgos coinciden con el estudio epidemiológico latinoamericano auspiciado por la Internacional Myeloma Foundation, iniciado por Brasil con el apoyo de la Sociedad Chilena de Hematología, el grupo PANDA (Programa Adulto Nacional de Drogas Antineoplásicas), la Universidad de Chile y la Universidad Austral de Chile (Valdivia); con los objetivos de conocer la epidemiología de la enfermedad en Chile y describir la sobrevida de los pacientes, se recolectó información de 245 pacientes. La caracterización del tipo de inmunoglobulina monoclonal reveló que la mayoría de los casos correspondieron a IgG (51,8%), seguido de IgA (25,3%) y cadenas ligeras (6,1%), al tiempo que fueron raros los tipos IgM e IgD.^{15, 16}

Otros estudios, como el realizado por Pérez-Soler y colaboradores, en 128 pacientes con mieloma múltiple, reporta 55% de frecuencia para la IgG, 22% de IgA, cadena liviana solamente 18%, IgD o IgE 2%, biclonal 2% e IgM <1%.¹⁷ Edwards¹⁸ y Oshima,¹⁹ además de coincidir con lo descrito anteriormente, encontraron asociación entre el tipo de paraproteína y la incidencia de tumores extraóseos, a la vez que las lesiones extramedulares que comprometen al hígado son más frecuentes en el mieloma de tipo IgA que en otros tipos de mieloma, desconociéndose la razón.²⁰⁻²³

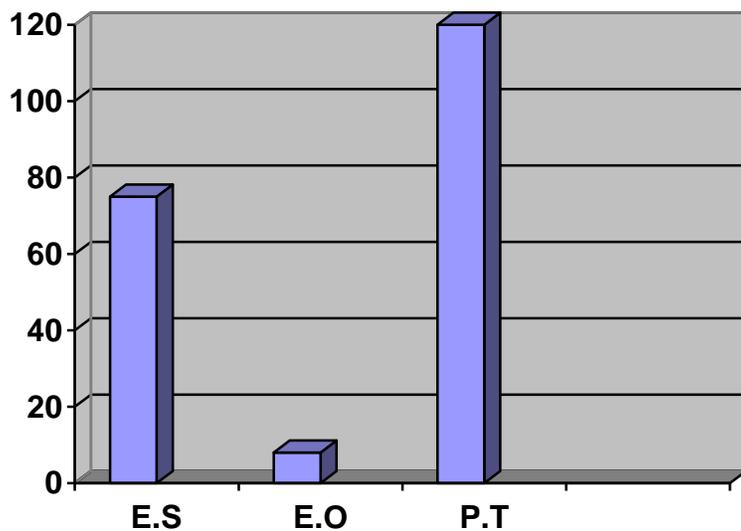
GRÁFICO 2. Frecuencia absoluta de isotipos de inmunoglobulinas en casos diagnosticados con mieloma múltiple en Las Tunas, 1999 – 2012



Leyenda: IgG: inmunoglobulina G; IgA: inmunoglobulina A; B-J; proteína de Bence Jones; M.W: macroglobulinemia de Waldeström

En el **gráfico 3** se observan los resultados relacionados con la EFP en suero y orina de 81 de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple y las proteínas totales de toda la muestra en estudio. En la EFP en suero, 75 pacientes (92,5%) presentaron alteraciones, reveladas como un pico monoclonal en la región de las δ en 69 de los pacientes, para un 92% (**figura 1**); el 5,4% correspondió a un pico monoclonal en la región de las β y un 2,6% a la presencia de hipogamma, la cual se relacionó con los pacientes con mieloma de Bence-Jones. La EFP en orina fue positiva en solo el 9,8 % de los casos, expresado en forma de pico monoclonal en la región de las δ (**figura 2**).

GRÁFICO 3. Número de pacientes con alteraciones en la determinación de proteínas



Leyenda: E.S: electroforesis en suero; E.O: electroforesis en orina; P.T: proteínas totales

FIGURA 1. Electroforesis de proteína en el suero de un paciente con mieloma normoproteico de Bence-Jones

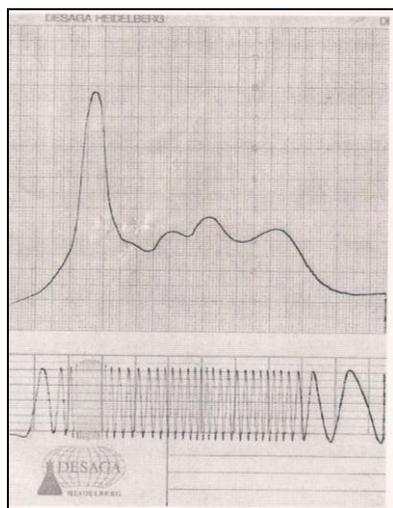
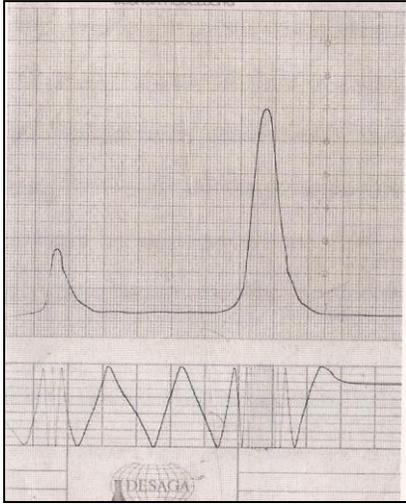


FIGURA 2. Electroforesis de proteína en la orina de un paciente con mieloma normoproteico de Bence-Jones



Las proteínas totales se encontraron aumentadas en 120 pacientes (94,4%); de ellos, hubo aumento en 115 de los casos y bajas en otros cinco. Ello se corresponde con lo reportado en la literatura, pues se plantea que el 98 % de los enfermos con mieloma múltiple tienen 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.¹⁹

CONCLUSIONES

En el período estudiado se apreció una tendencia al incremento de los casos de mieloma múltiple. Las variables inmunológicas estudiadas permitieron calificar al isotipo IgG como la variante más frecuente de mieloma múltiple en la provincia, seguido por la clase IgA. La macroglobulinemia de Waldeström es la variante más rara de estas enfermedades.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple Myeloma. N Engl J Med 2004; 351:1860-73.
2. Conte G. Nuevos Conceptos de Mieloma Múltiple. Revista HCUCCh 2006 [revista en la Internet]; 17:238–41. Disponible en: http://www.redclinica.cl/hospitalclinicowebneo/controls/neochannels/neo_ch6258/deploy/carta_editor_conte.pdf

3. 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: p. 2373-439.
4. Danilova N, Amemiya CT. Going adaptive: the saga of antibodies. Annals of the New York Academy of Sciences 2009;1168:130-155.
5. Ruiz-Delgado GJ, Ruiz-Argüelies GJ. Genetic predisposition for monoclonal gammopathies. Mayo Clin Proc 2008;83:601-3.
6. Martín Navarro JA, Gutiérrez Sánchez MJ, Petkov Stoyanov V. Mieloma múltiple oligosecretor fulminante. Nefrología 2011; [revista en la Internet]; 31(6):754-6. Disponible en: <http://www.revistanefrologia.com/modules.php?name=articulos&idarticulo=10976&idlang=art=ES>
7. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Rangel D, Ruiz-Delgado GJ, Aguilar-Romero L. Multiple myeloma in México: a single institution, twenty-year experience. Arch Med Res 2004 [revista en la Internet]; 35;163-7. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0188440903001528>
8. Jiménez Zepeda VH, Martínez Leyva E. Enfermedad ósea en Mieloma múltiple y tratamiento. Med. Int. Mex. 2007 [revista en la Internet]; 23:126-32. Disponible en: <http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx/download/med%20interna/marzo-abril%202007/MI-Int126-32.pdf>
9. Kyle RA. Diagnosis and Treatment of Multiple Myeloma in 2010. Hematología 2010 [revista en la Internet]; 11:30-39. <http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx/download/hematologia/enero-marzo2010/Hematologia%201.8%20DIAGNOSIS.pdf>
10. Alcalde Dueñas MM, Rodríguez Matos G, Santos González MR, Escobar Carmona E. Mieloma múltiple en una forma infrecuente de debut y evolución. Presentación de caso. Gaceta Médica Espirituana 2011[revista en la Internet]; 14(2). Disponible en: [bvs.sld.cu/revistas/gme/pub/vol.14.\(2\)_10/p10.html](http://bvs.sld.cu/revistas/gme/pub/vol.14.(2)_10/p10.html)
11. Braggio E; Albarracín Garramuño F. El uso de alteraciones genéticas en la estratificación por riesgo del Mieloma múltiple. Medicina (Buenos Aires). 2013 [revista en la Internet];

73(4):369-375. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S0025-76802013000400015&script=sci_arttext

12. Ernsta D, Sanhueza L, Rojas L, Aizman A. Fiebre de origen desconocido como forma de presentación atípica de mieloma múltiple. *Rev Méd Chile* 2009 [revista en la Internet]; 137:1051-1053. http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0034-98872009000800008&script=sci_arttext
13. Nucci M, Anaissie E. Infections in patients with multiple myeloma in the era of high-dose therapy and novel agents. *Clin Infect Dis*. 2009 [revista en la Internet]; 49:1211-25. Disponible en: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19769539
14. Lin P. Plasma cell myeloma. *Hematol Oncol Clin North* 2009 [revista en la Internet]; 23:709-27. Disponible en: www.hemonc.theclinics.com/
15. Magallares López B, Peralta Ginés C, Merino Ibarra E et al. Mieloma múltiple no secretor. *Reumatol Clin*. 2011 [revista en la Internet]; 7(2):145-146. Disponible en: www.reumatologiaclinica.org
16. Conté L Guillermo, Figueroa M Gastón, Lois V Vivianne, Cabrera C María Elena, León R Alvaro, García L Hernán et al . Mieloma múltiple en Chile: Características clínicas y sobrevida. *Rev. méd. Chile* [revista en la Internet]. 2007 Sep [citado 2013 Dic 07] ; 135(9): 1111-1117. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872007000900003&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872007000900003>.
17. Bhandari MS, Mazumder A, Vesole DH. Liver involvement in multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2007 Sep [revista en la Internet] ;7(8):538-40; Disponible en: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18021472
18. Edwards GA, Zawadzki ZA. Extraosseous lesions in plasma cell myeloma. A report of six cases. *Am J Med*.1967 [revista en la Internet]; 43:194-205. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6034956>
19. Oshima K, Kanda Y, Nannya Y, Kaneko M, Hamaki T, Suguro M, et al. Clinical and pathological findings in 52 consecutively autopsied cases with multiple myeloma. *Am J Hematol*. 2001 [revista en la Internet]; 67:1-5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11279649>