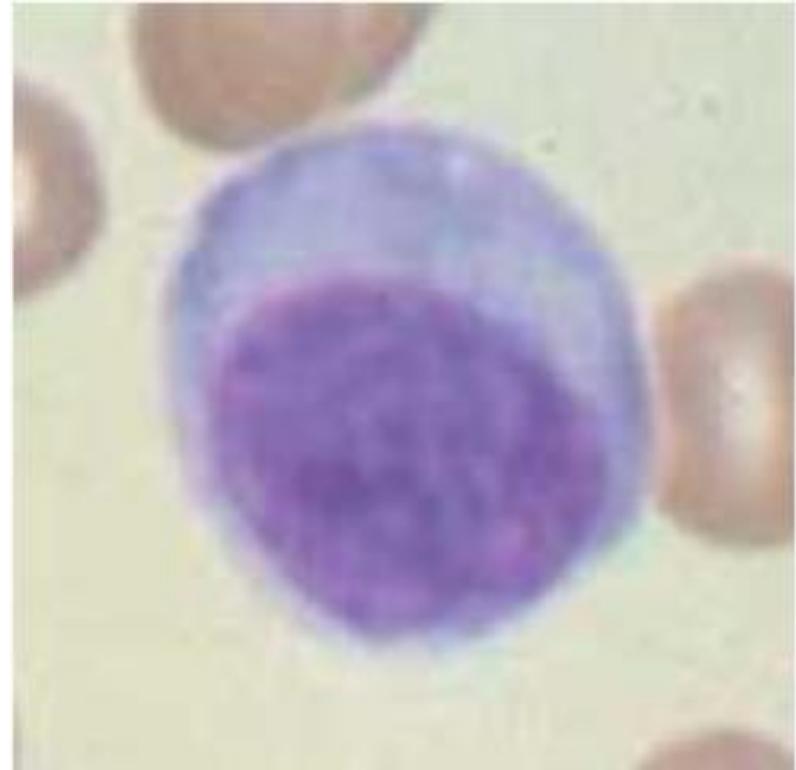


MIELOMA MÚLTIPLE



Recordar que...

- **Las células plasmáticas** o plasmocitos son las células del sistema inmunitario encargadas de producir Ac (Ig)
- Los linfocitos B formados en la médula ósea, los cuales llegan al bazo y a los ganglios linfáticos donde se diferencian en **células plasmáticas** que comienzan a secretar Ac, aproximadamente unos 10 000/segundo.
- Cada clon o grupo de células plasmáticas producen un tipo de anticuerpo específico (Ig) cuando se necesita. Por lo que en el individuo normal se producen todos los tipos de IG, cada una por un grupo o clono celular propio.

Recordar que...

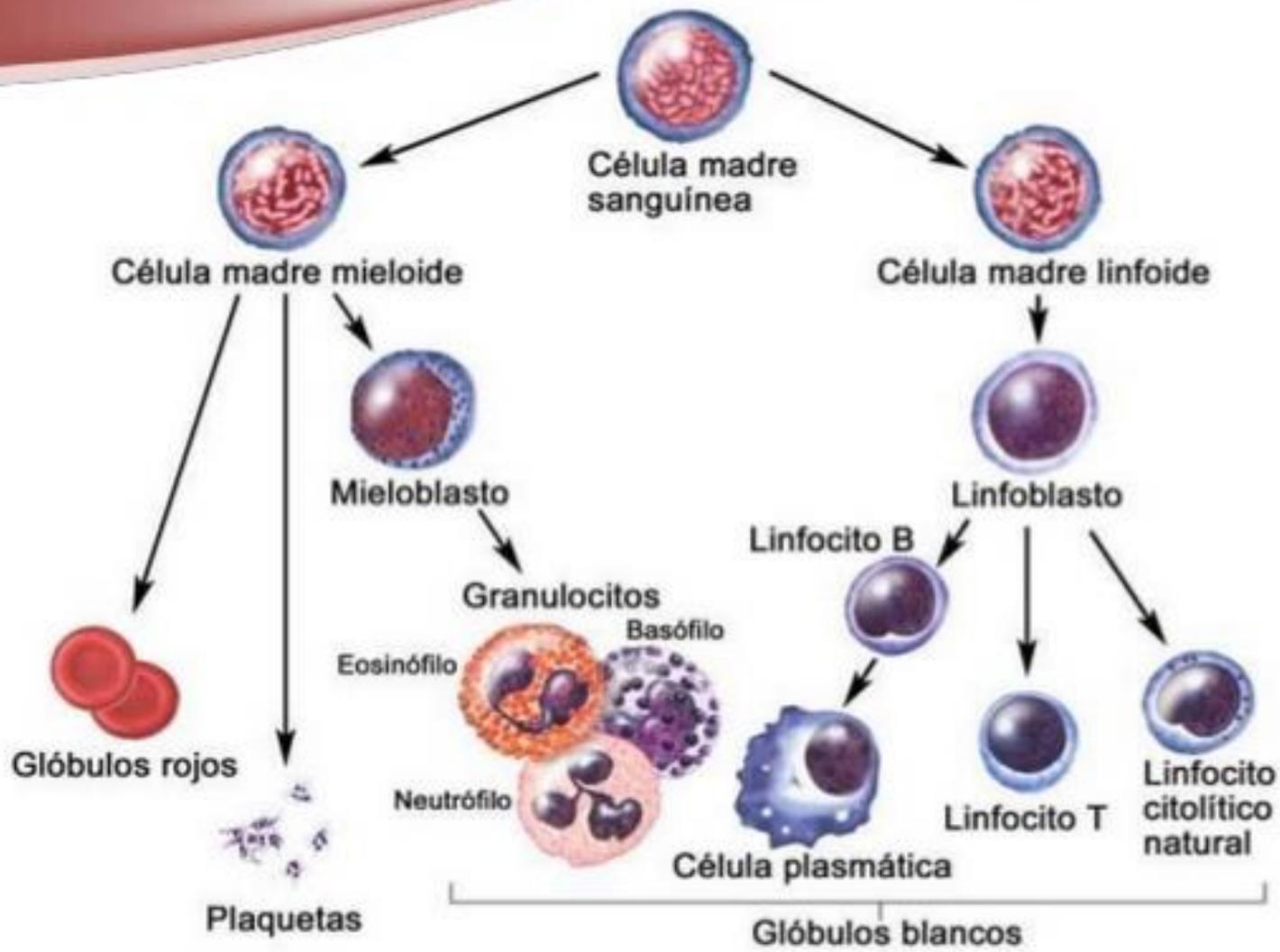
Un Ac normal está constituido por dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras de Ig.

Normalmente, la producción de inmunoglobulinas es heterogénea (**policlonal**). Cada clon de células plasmáticas secreta **una clase de cadena pesada** (gamma [g], mu [m], alfa [a], delta [d] o épsilon [e]) y **una cadena ligera** (kappa [k] o lambda [l])

Habitualmente se produce un ligero exceso de cadenas ligeras, no siendo raro que las personas sanas excreten pequeñas cantidades de cadenas ligeras policlonales libres en la orina.

Recordar que...

- Algunas enfermedades provocan una proliferación de todos los clones de células plasmáticas productoras de Ig, y como cada una de ellas tiene carga eléctrica diferente en la inmunolectroforesis de proteínas se desplazan en una zona ancha: se denominan **gammapatías policlonales**, ejemplos: CH, LES, infecciones crónicas, etc.
- Cuando la enfermedad provoca la proliferación de un solo tipo de célula plasmática, productor, por lo tanto, de un solo tipo de Ig, las que, al tener el mismo tipo de carga eléctrica, migran juntas en la electroforesis y producen una zona electroforética elevada, en pico, de base estrecha: se denominan **gammapatías monoclonales**. El componente de base estrecha se denominó también componente M. En este grupo están las llamadas **Discrasias de células plasmáticas**.



Discrasias de células plasmáticas

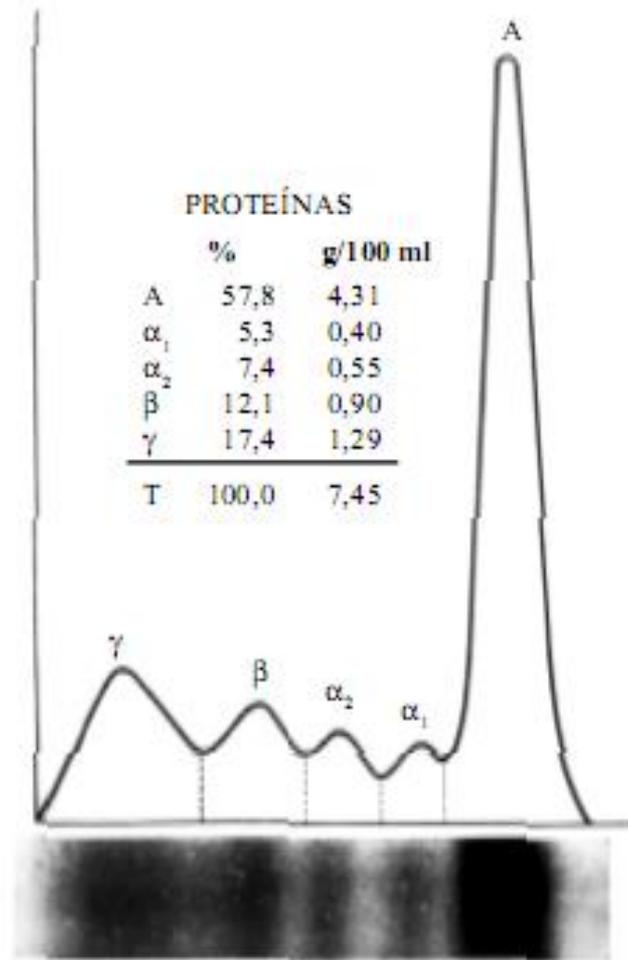
Grupo de enfermedades **clínica y bioquímicamente diferentes**, de **etiología desconocida**, que se caracterizan por la **proliferación desproporcionada y excesiva de un solo clon de células plasmáticas**, lo que origina la síntesis de grandes cantidades de una sola inmunoglobulina, apareciendo una fracción polipeptídica estructural y electroforéticamente homogénea (monoclonal) en suero o en orina.

Se caracterizan, además, por proceder de progenitores comunes pertenecientes a la línea celular de **linfocitos B**.

Integran el grupo:

1. Mieloma Múltiple (MM)
2. Macroglobulinemia de Waldenström
3. Amiloidosis primaria
4. Enfermedad de cadenas pesadas

Electroforesis de proteínas de un adulto normal.



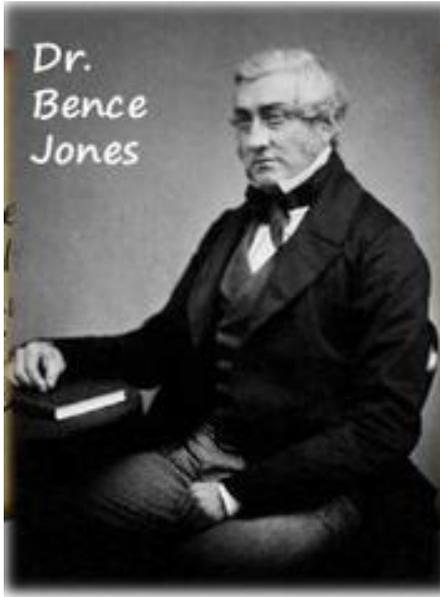
Mieloma Múltiple o enfermedad de Kahler. Concepto.

Es una enfermedad maligna que se caracteriza por la **proliferación neoplásica de un solo clono de células plasmáticas**, las cuales elaboran cantidades anormales de un **tipo homogéneo de inmunoglobulina**, las que se acumulan en la médula ósea o forman tumores en ella o en diferentes partes (plasmocitomas).

Esto provoca una disminución importante de la síntesis de Ig normales, lo que ocasiona que estos pacientes sean muy susceptibles a la ocurrencia de infecciones, entre otras alteraciones.

Mieloma múltiple

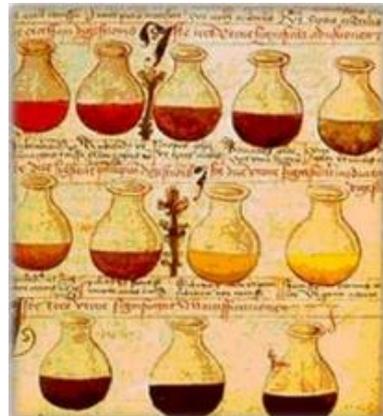
- Evidencias de imágenes osteolíticas en el cráneo de momias egipcias.
- Bence Jones, 1845.
- Es la más representativa y frecuente de las Discrasias de células plasmáticas.
- Actualmente constituye el segundo cáncer hematológico más común.
- Es responsable del 15-20% de las muertes por cáncer hematológico y del 2% de todas las muertes por cáncer.



Dr. Jones Nov 1, 1845

...el tubo contiene orina de peso específico muy alto. Cuando hierve se vuelve ligeramente opaca. En la adición de ácido nítrico, que efervescencia, asume un tono rojizo... Qué es?

Proceso inflamatorio que había comenzado con una "acción morbosa de los vasos sanguíneos" en el que la "materia terrosa del hueso es absorbida y expulsada por los riñones en la orina"



Patogenia

Una célula plasmática produce un solo tipo de Ig. En el MM por razones desconocidas ocurre una proliferación neoplásica de un grupo o clono celular, el resultado es la síntesis de un solo tipo de Ig.

Del 50 al 60 % de los pacientes con MM producen IgG, alrededor del 20% producen IgA, algunos casos IgD y menos frecuente IgE.

Componente M o proteína M o proteína monoclonal: Es la Ig producida en grandes cantidades por las células plasmáticas tumorales, puede ser encontrada en el plasma o la orina de los pacientes con MM. Su acúmulo es la causa fundamental de la hiperviscosidad en estos pacientes.

Epidemiología

- Causa desconocida.
- Es la neoplasia maligna de células plasmáticas más frecuente.
- Segunda neoplasia maligna de sangre en frecuencia.
- Predomina en el sexo masculino. Mayor incidencia entre los 50 y 70 años. Rara antes de los 35 años.
- Dos veces más común en afrocaribeños y personas de la raza blanca. En la raza negra es más agresivo.
- Constituyen del 5 al 20% de las neoplasias hematológicas.

Factores de riesgo

- Edad avanzada (aceptado)
- Género masculino (aceptado)
- Etnia (aceptado)
- MGUS (Gammapatía monoclonal de significado incierto) (aceptado)
- Tabaquismo
- Obesidad
- Infecciones virales (VIH, VZV)
- Alcoholismo
- Historia familiar
- Exposición: Benceno, radiaciones, solventes orgánicos.

MGUS (Gammapatía monoclonal de significado incierto)

Aparición de una población clonal de células plasmáticas con secreción de una gammaglobulina clonal.

Aparece relacionada con enfermedades como el hiperparatiroidismo, AR, Esclerodermia, Polimiositis o hallazgo en paciente aparentemente sano.

Esta puede evolucionar al llamado MM indolente o asintomático y posteriormente al MM sintomático con infiltración de médula ósea y daño en otros órganos blanco.

Cuadro clínico

Se producen síntomas y signos por daño a órganos ya sea por la infiltración de las células plasmáticas o por la inmunoglobulina anormal (cadenas pesadas o livianas de gammapatía monoclonal)

Acrónimo CRAB. (calcio elevado, IR, anemia, lesiones óseas)

Tríada clínica.

Según el órgano afectado las manifestaciones clínicas pueden ser:

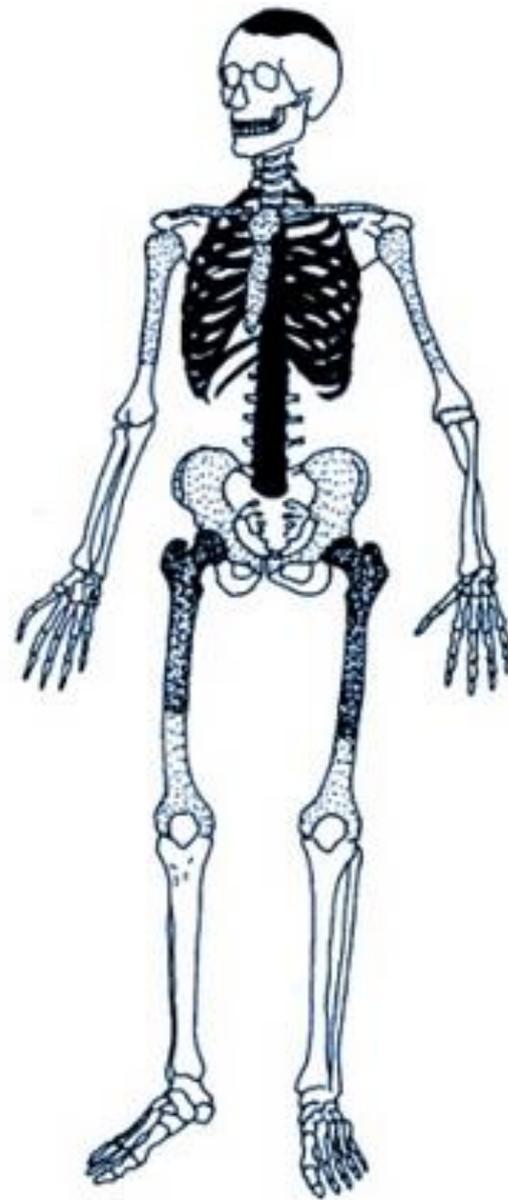
1. Generales
2. Óseas
3. Neurológicas
4. Renales
5. Infecciosas

Manifestaciones generales

- Comienzo insidioso.
- Astenia, anorexia.
- **Dolores** de tipo reumatoideo o neuralgiforme
- Fiebre.

Manifestaciones óseas

- **Dolor que se desencadena y se incrementa con los movimientos y la tos, no aparece en reposo,** fundamentalmente en la columna lumbo sacra y pelvis.
- Lesiones osteolíticas (cráneo, costillas, esternón, huesos largos).
- Lesiones óseas que aparecen como tumoraciones palpables (fundamentalmente en clavículas, esternón y cráneo): **plasmocitomas.**
- Fracturas patológicas.
- Deformidades que afectan la columna dorsal, las clavículas, las costillas y el esternón.
- Cifoescoliosis moderada.
- Colapso de vértebras con síndromes de compresión medular.



Manifestaciones neurológicas

La sustancia amiloide (material proteico, en este caso formado por la proteína anormal M) suele infiltrar nervios periféricos y SNC y producir:

- Paraplejia y otros signos de focalización.
- Dolores radiculares.
- Ciatalgias.
- Neuralgias intercostales.
- Invasión meníngea: Con toma de la conciencia, convulsiones y evolución al coma profundo.

Manifestaciones renales

- “Riñón del mieloma”
- IR multifactorial: Las cadenas livianas (proteína de Bence Jones) precipitan en forma de cilindros en el túbulo distal, causando obstrucción e inflamación con daño renal agudo (nefropatía con cilindros, es responsable del 90% de los cuadros de insuficiencia renal relacionada con el mieloma), hipercalcemia, por depósito de sustancia amiloide en los glomérulos, infecciones repetidas, hiperuricemia, medicamentos nefrotóxicos (AINEs), infiltración por el tumor, deshidratación, etc)
- Frecuentes las ITU.

Manifestaciones infecciosas

- Infecciones respiratorias (a neumococo, estafilococos dorados y klebsiellas fundamentalmente)
- ITU (a E. Coli fundamentalmente)

Causas: Destrucción y menor producción de Ig normales. Depresión profunda de la función de los linfocitos B y T. Infiltración de la médula por las células plasmáticas. Inmunodepresión por los citostáticos.

Las infecciones constituyen una de las principales causas de muerte en estos pacientes.

Otras

- Presencia de plasmocitomas en cualquier localización.
- Diátesis hemorrágica.
- Hepatomegalia.
- Esplenomegalia.
- Linfadenopatías.
- Secundario a la hipercalcemia: Anorexia, náuseas, vómitos, constipación, astenia, debilidad muscular, confusión mental, HTA, arritmias, eventualmente, coma.
- Síndrome POEMS. Considerado una manifestación paraneoplásica de las discrasias de células plasmáticas.

POEMS

- **Polineuropatía:** Sensitivo-motora
- **Organomegalia:** Esplenomegalia, hepatomegalia, adenomegalias.
- **Endocrinopatía:** Fundamentalmente hipotiroidismo. También hipertiroidismo, hipogonadismo, ginecomastia, DM.
- **Gammapatía Monoclonal** en el suero.
- **Piel (Skin):** Hiperpigmentación, hipertrichosis, engrosamiento, fenómeno de Raynaud.
- También cursa con papiledema importante.

Exámenes complementarios

- Hemograma: Anemia normocítica normocrómica que se intensifica en el tiempo.

Causas: Infiltración mielomatosa de la médula ósea, disminución de la eritropoyesis, disminución de la producción de eritropoyetina por el riñón, hemólisis ligera.

Ocasionalmente se produce anemia megaloblástica.

- A medida que se infiltra la médula por las células plasmáticas anormales: leucopenia y trombocitopenia.
- VSG: Muy acelerada (centenaria)
- Leucemia de células plasmáticas.
- Medulograma: Capital importancia. Para hacer el diagnóstico debe presentar un mínimo de un 10% de células plasmáticas. Presencia de plasmocitos. Puede localizarse un plasmocitoma.
- Biopsia medular: Grado de infiltración.

Exámenes complementarios

- Lámina periférica: Presencia de células plasmáticas (leucemia de células plasmáticas)

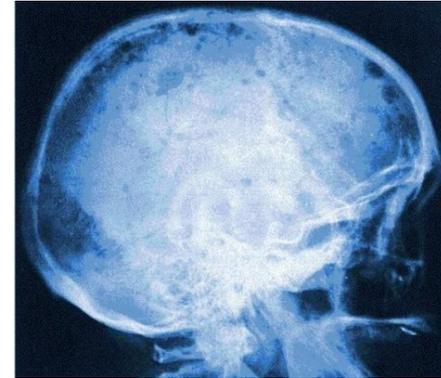
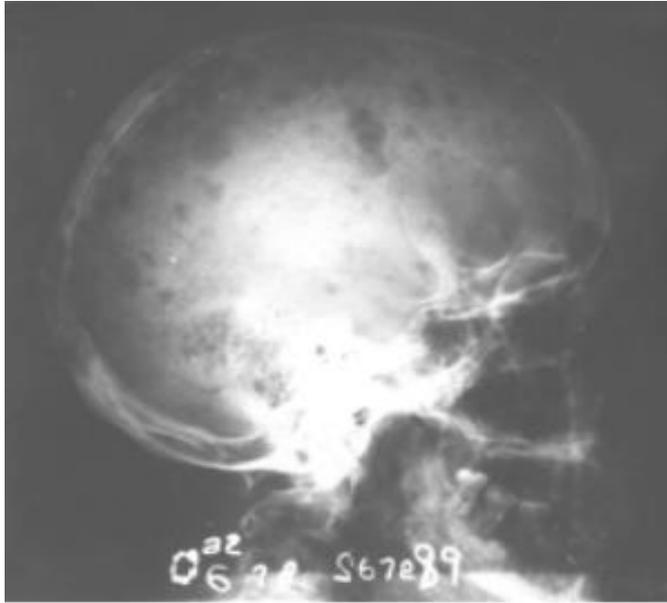
Fenómeno de Rouleaux: Apilamiento de hematíes

Imagenología:

- Rx de huesos: Osteoporosis y **lesiones osteolíticas** “en perdigonazos” o “sacabocados”. El cráneo, las costillas, las vértebras y las escápulas (fundamentalmente) toman un aspecto apolillado. Las vértebras están aplastadas. Es frecuente observar una vértebra colapsada entre dos sanas (aspecto de emparedado)
- RMN
- TAC



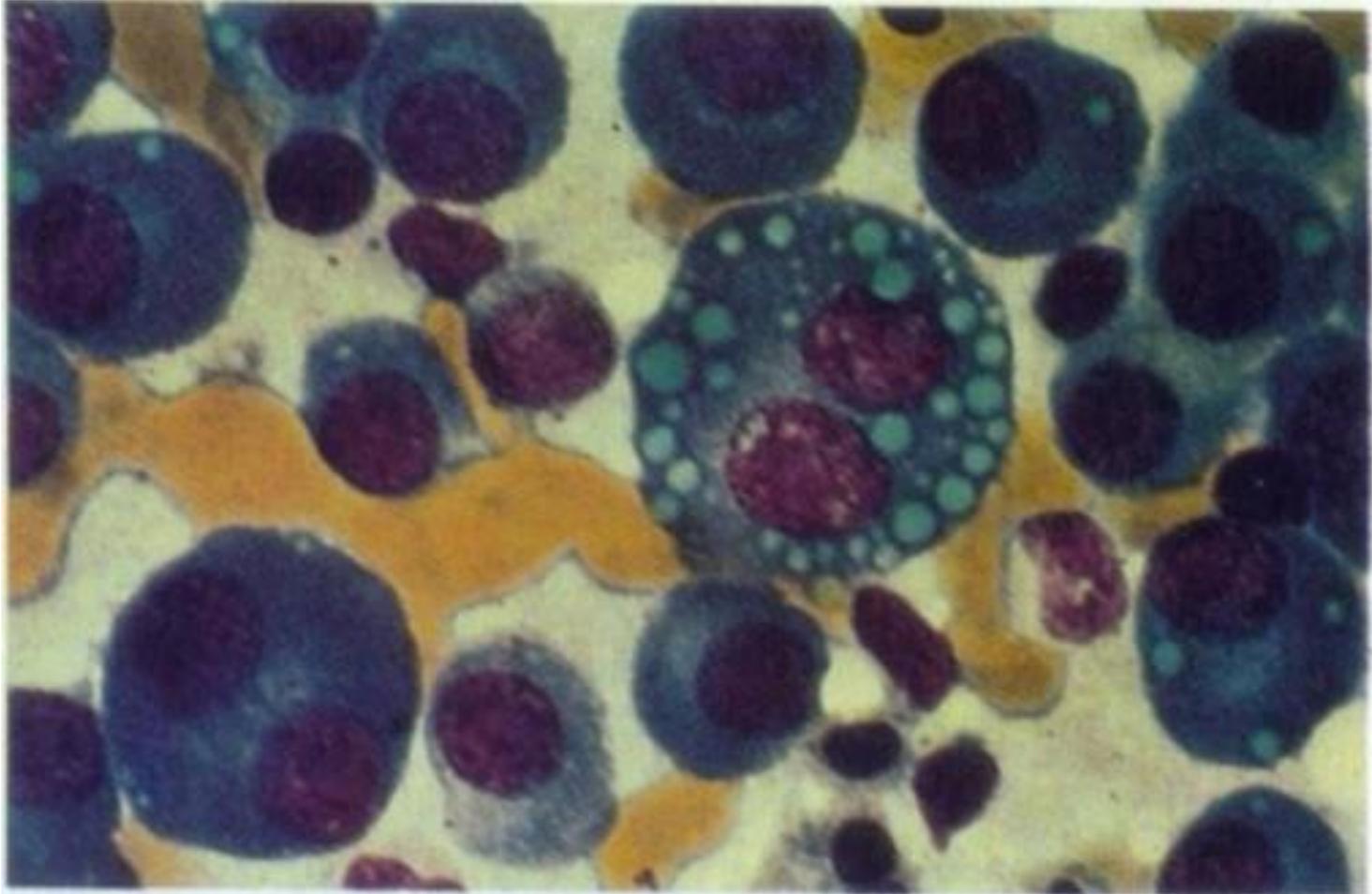
Lesiones osteolíticas “en sacabocados”



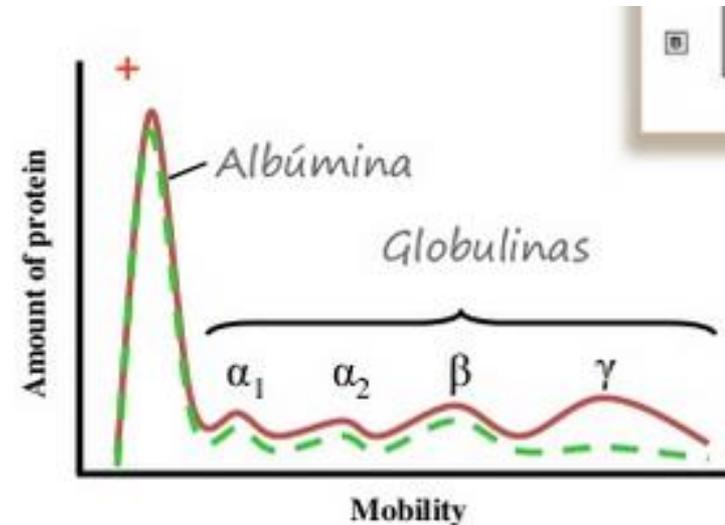
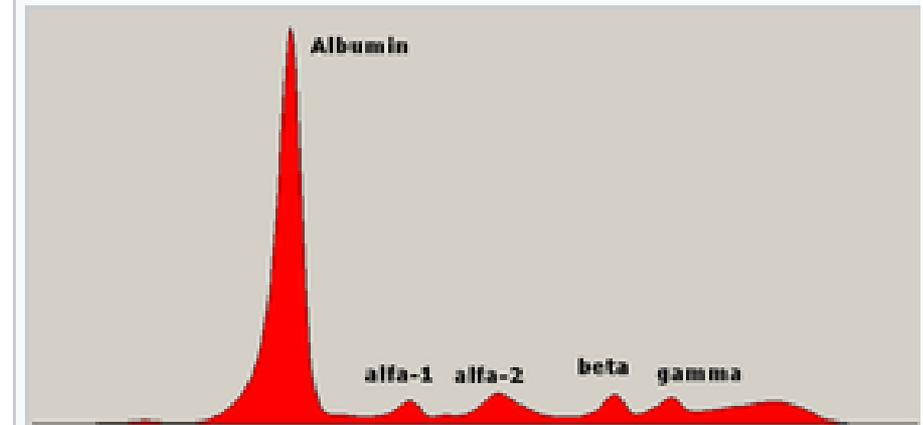
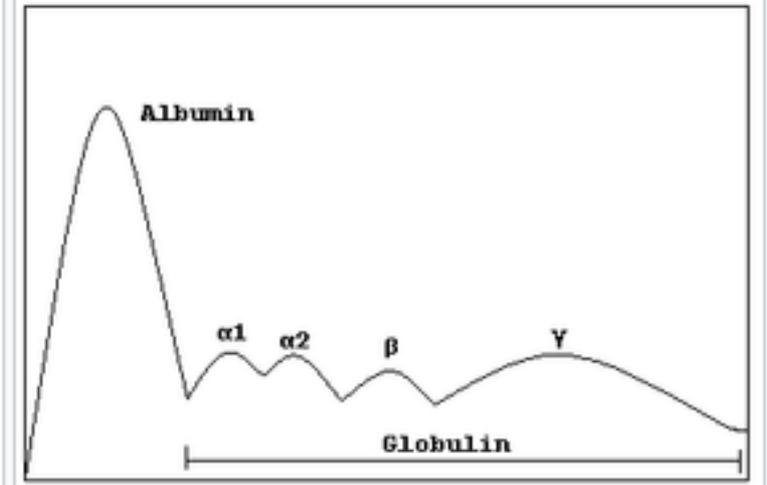
Exámenes complementarios

- Proteínas plasmáticas: Elevadas.
- Electroforesis de proteínas: Gammapatía monoclonal.
- Inmunoelectroforesis de proteínas: Se identifica el tipo de Ig elevada, en el MM generalmente es la IgG y le sigue la IgA.
- Proteína de Bence Jones en sangre.
- Proteína de Bence Jones en orina (cadenas ligeras de Ig) mayor de 300 mg/24 h.
- Viscosidad del suero: Normalmente el suero es 1,8 más viscoso que el agua. En el MM este valor se multiplica de 5 a 6 veces.

Sustitución de la celularidad normal por Células plasmáticas en MO



Electroforesis de proteínas



Electroforesis de proteínas

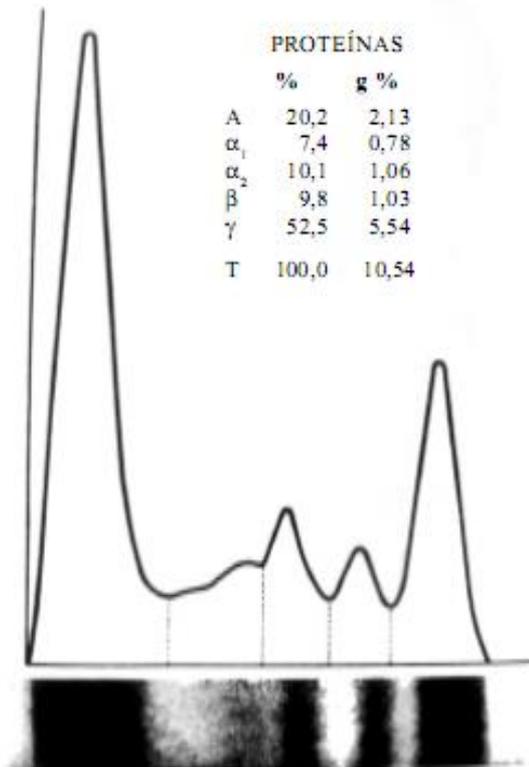


Fig. 59.6. Electroforesis de proteínas en el suero de un paciente con un mieloma múltiple. Existe un pico monoclonal en la región de las gammaglobulinas.

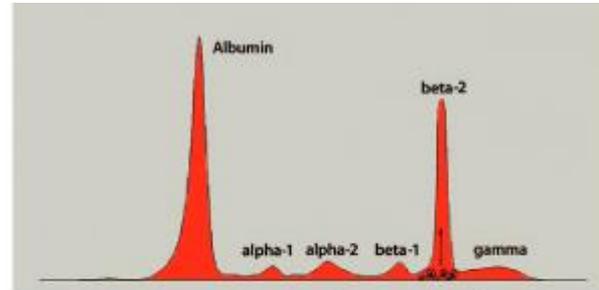


Figura 3. Representación de un resultado anormal de una Electroforesis de Proteínas Séricas, con células del mieloma produciendo una proteína-M, que da lugar a un pico-M en la zona beta-2.

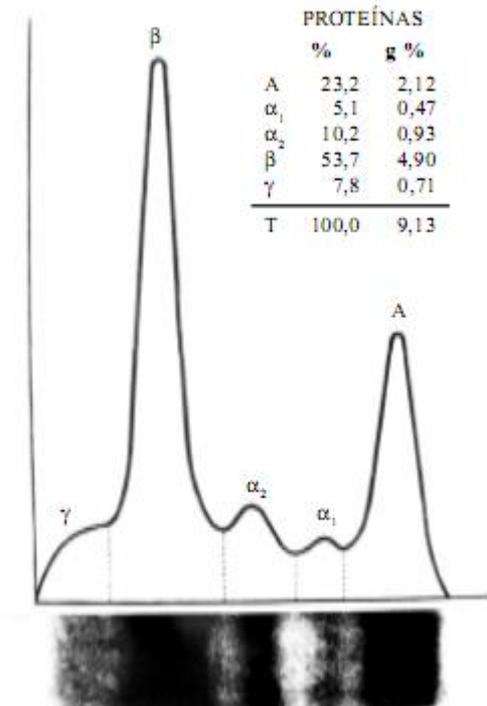
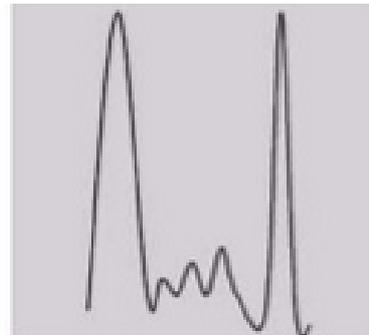
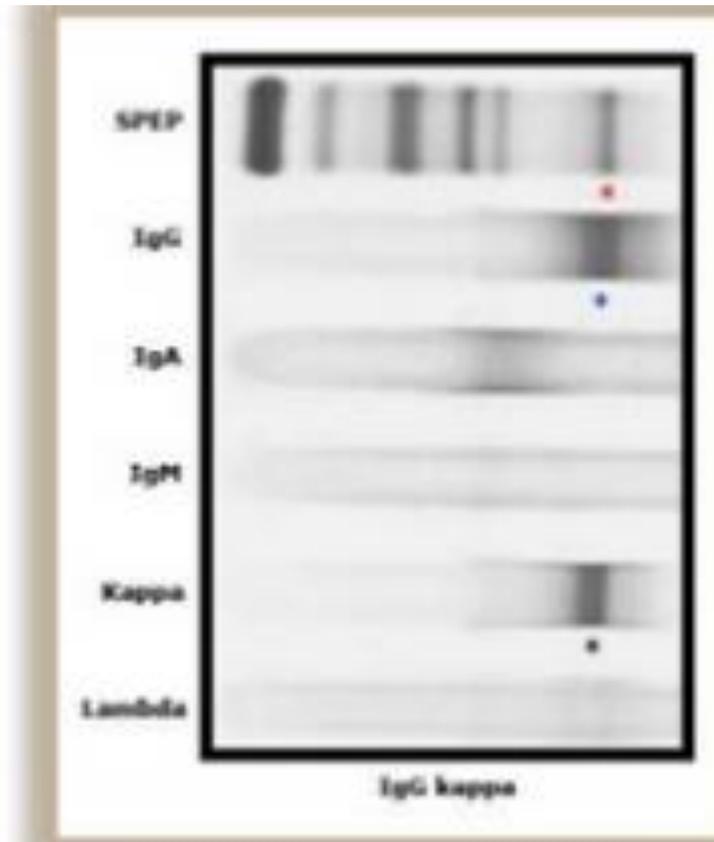
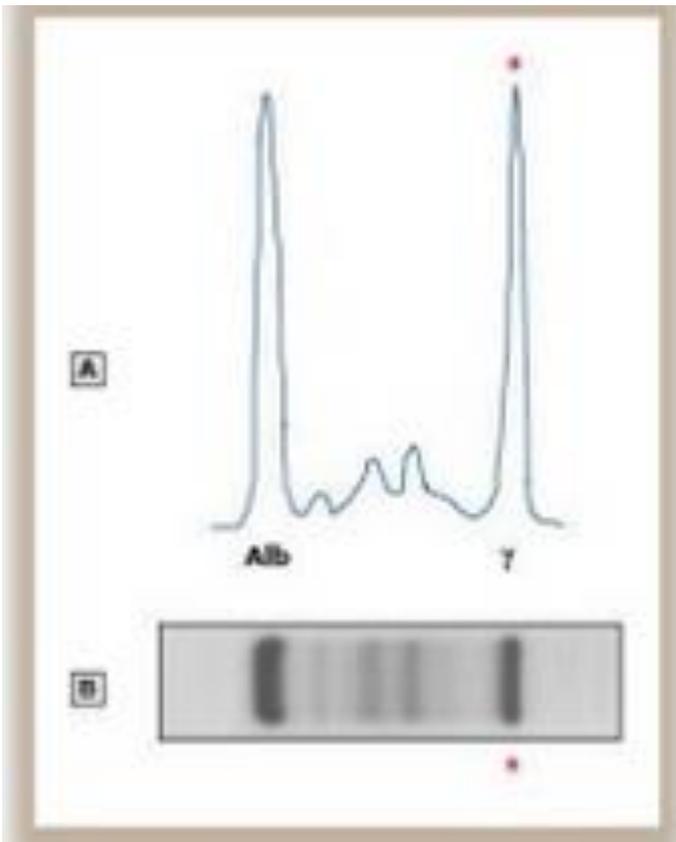


Fig. 59.5. Electroforesis de proteínas en el suero de un paciente con un mieloma múltiple, en la que se observa un pico monoclonal en la región de las betaglobulinas.



Exámenes complementarios

- Ionograma: Hipercalcemia, secundaria a la destrucción ósea. Aumento de la actividad de los osteoclastos y la disminución de la función de los osteoblastos. Las células del mieloma provocan un aumento de la producción de los factores activadores de los osteoclastos y de las citocinas que inhiben la diferenciación de los osteoblastos. La hipercalcemia es producto de la osteolisis sin oposición.
- Ácido úrico: Elevado.
- Electroforesis de proteínas en orina de 24 horas.
- PCR elevada.

Criterios diagnósticos de MM (Grupo Internacional de Trabajo sobre Mieloma)

- ***Mieloma sintomático***

Se necesitan **3** de los siguientes diagnósticos:

1. Células plasmáticas monoclonales en la medula ósea $\geq 10\%$ (a menos que sea no secretor; si lo es, se requieren $\geq 30\%$ de células plasmáticas monoclonales en la médula ósea).

2. Proteína monoclonal sérica o urinaria

3. Evidencia de deterioro orgánico o tisular relacionado con el mieloma:

*Hipercalcemia ($>10,5$ mg/dL (2,6 mmol/L) o límite superior normal).

*Insuficiencia renal (creatininemia >2 mg/dL).

*Anemia: hemoglobina <100 g/L o 20 g por debajo del rango normal.

*Lesiones óseas líticas, osteoporosis o fracturas patológicas.

Criterios diagnósticos de MM (Grupo Internacional de Trabajo sobre Mieloma)

- ***Mieloma asintomático***

Ambos criterios son necesarios para el diagnóstico:

- Proteína monoclonal ≥ 30 g/L o células plasmáticas monoclonales en la médula $\geq 10\%$
- Ausencia de deterioro orgánico o tisular relacionado con el mieloma.

Plasmocitoma solitario

- Óseo.
- Otras localizaciones: Tracto respiratorio superior (80% de los casos): SPN, nasofaringe, laringe. Otras: tubo digestivo, SNC, mamas, tiroides.

Tratamiento

Tratamiento si el paciente está **sintomático**.

Tratamiento del dolor: **Analgesia** (escala analgesia de la OMS) y **radioterapia local**.

Inmunomoduladores:

- Talidomida + dexametasona
- Lenalidomida
- Bortezomib (antineoplásico)

Combinaciones:

Lenalidomida + bortezomib + dexametasona.

Bortezomib + talidomida + dexametasona

Bortezomib + ciclofosfamida + dexametasona

Trasplante de células madres autóloga

Plasmaféresis

Anticuerpo monoclonal quimérico: Rituximab

Tratamiento de las complicaciones

- Compresión medular.
- Osteonecrosis del maxilar.
- Fracturas patológicas.
- Hipercalcemia.
- IR.
- Anemia. Es la complicación más frecuente.
- Complicaciones neurológicas: PNP.
- Infecciones.

Pronóstico

- La media de supervivencia es de 2 a 3 años.
- Varía según factores de mal pronóstico: anemia, síndrome de hiperviscosidad, IR, hipoalbuminemia (menor a 40 g/L), hipercalcemia (mayor a 11,5 mg/dl), extensa destrucción esquelética, no respuesta al tratamiento.