# Presentación de caso

Paciente masculino caucásico, de 76 años de edad, con antecedentes patológicos personales de Hipertensión arterial sistólica aislada Grupo C Estadio 2 e hipercolesterolemia. El cual comienza hace aproximadamente un mes con dolores óseos localizados a nivel de las regiones lumbares, con irradiación de las caderas, sobre todo del lado derecho. La intensidad es tal, que el paciente previamente era una persona totalmente independiente y activa, en la actualidad no es capaz siquiera de bañarse solo. En ocasiones se muestra irritable e incluso deprimido, pues le preocupa no solo su enfermedad, sino la carga que para su esposa él en estos momentos representa. El dolor se exacerba ante situaciones tan simples como sentarse, cualquier movimiento en la cama, en la silla, incluso para dormir. Refiere además pérdida de peso marcada, que no nos logra cuantificar, si precisa que es en los últimos seis meses. Por todo lo referido se decide un ingreso hospitalario, siendo remitido desde nuestra consulta de selección con motivo de ingreso principal: dolores óseos y limitaciones funcionales.

## Valoración Geriátrica Integral:

### Factores de riesgo geriátricos:

- Inmovilidad.
- Deterioro Funcional

### Examen Físico: (positivo)

Palidez evidente y marcada cutáneo-mucosa.
Aparato respiratorio: Polipnea Superficial ligera ante esfuerzos como el caminar. No precisamos estertor alguno a la auscultación. F.R: 22xmin.
Edema localizado en tercio inferior de ambas piernas, frío, de fácil cazo.
Lassegue: Negativos.

### Escalas Aplicadas:

- Índice de Katz: Dependiente, excepto para comer.
- Índice de Lawton: Dependiente total.
- Tinetti: Equilibrio: 2/16 Marcha: 4/12. Trastornos al levantarse de la silla, girar, limitaciones para caminar, limitaciones marcadas por la aparición del dolor.
- Norton: Estado General: 3 Estado Mental: 4 Actividad: 3 Continencia: 4 Movilidad: 3 Total: 17/20 (Alto riesgo de úlceras por presión).
- Minimental State Examination: 29/30 (perdió 1 punto en el dibujo, no pudo cooperar).
- Yesavaje: 15 puntos (Depresión Severa).
- Escala de valoración social: Adecuado apoyo familiar, situación económica adecuada, no signos de cuidador agotado.

### Tratamiento de base:

1. Dieta hiposódica.
2. Clortalidona (25 mg): 1 tableta 8:00 a.m.

### Complementarios realizados.

### Hematológicos:

Hb. 62 g/l Leucograma: $7.0x10^9$/l, P: 0.66, L: 0.30, M: 0.01
Hto.0.21

V.S.G: 145 mm/h
Glicemia: 4.8 mmol/l
Creatinina: 225 mmol/l, evolutivamente en sala aumenta a 225 mmol/l.
Acido Urico: 412.7 mmol/l.
TGP: 53.4 U/L,TGO: 40.2 U/L ,Fosfatasa Alcalina: 428 U/L, Proteínas Totales: 81 g/l
Albúmina: 36.4 g/l
Coagulograma: T.Sang: 1/ T. Coag: 9/ Coagulo retráctil Plaquetas: $200x10^{9}$/l
IgG: 6 g/dl -IgA: 4 g/dl,
Lipidograma: Colesterol: 4.5 mmol/l Triglicéridos: 0.5 mmol/l
Cituria: Proteínas dosificable. No otra alteración.
Lámina Periférica: Roleaux (x), Hipocromía (xxx), Anisopoiquilocitosis, Leucocitos y Plaquetas adecuadas.
Conteo de Reticulocitos: $10x10^{-5}$/l
Hierro Sérico: No se pudo realizar.
Constantes Corpusculares: CHCM: 306.
No se pudo realizar Electroforesis de proteínas.
Proteinuria de Bences Jones: V: 1900 ml, albúmina dosificable, positivo.
Electrocardiograma: Bloqueo Completo de Rama Derecha.

Estudios Imagenológicos:

Rx de Tórax PA: No alteraciones pleuropulmonares.
Estudio Radiográfico de Cráneo y Pelvis Ósea (cabezas femorales): Lesiones osteolíticas con aspecto de apolillado.
Estudio Radiográfico de Pelvis Ósea:
Ultrasonido Abdominal: Hígado con ligero aumento de la ecogenicidad, RI: pequeño quiste a nivel del polo superior.
Ligero aumento de la ecogenicidad renal. Parénquima conservado.
Vejiga normal, próstata ecogénica de contorno regular con calcificaciones en su interior. Volumen de 40 ml G: I.

Estudios Histológicos:

Medulograma: Sistemas Granulopoyético y Megacaripoyético: Íntegros. Sistema Eritropoyético: Hiperplástico.
Azul de Prusia: Negativo. Celularidad: xx. Se observan más del 20% de células plasmáticas.
Biopsia de Medula Ósea: Fragmentada ocupada en su mayor parte por coágulo hemático. Dismorfia ligera de megacariocitos y ligera hipercelularidad. Se observan cambios megaloblásticos, no infiltración tumoral.

Durante el ingreso se realizaron los siguientes planteamientos problémicos:

Problema 1: Síndrome de Inmovilidad:
1.1: Dolores Óseo.
1.2: Anemia Severa y Eritrosedimentación acelerada.

El cuadro clínico descrito sugiere :

- A.-Enfermedad de Payet.
- B.-Metastásis Osea
- C.-Mieloma Múltiple.
- D.-Anemia Megaloblástica.

La respuesta correcta es C:  Mieloma Múltiple.

## Juicio clínico

El mieloma múltiple (MM) es una enfermedad maligna de células plasmáticas de la médula ósea, que se caracteriza por plasmocitosis, lesiones osteolíticas y aumento de las Inmunoglobulinas en suero y/o en orina. Las células plasmáticas normalmente están encargadas de la producción de Anticuerpos (Ac) que nos protegen contra las infecciones, las células plasmáticas malignas producen grandes cantidades de Anticuerpos que no son protectores contra las infecciones pero que son fácilmente dosificables en la sangre periférica.

Etiología:

A pesar de que la etiología es desconocida, se ha encontrado asociación con la exposición aguda a altas dosis de Radiación ó la exposición crónica a bajas dosis, exposición a dioxinas (pesticidas), historia familiar de enfermedades autoinmunes y enfermedades degenerativas del SNC. Se ha mencionado el papel de los virus, entre ellos se han mencionado: el  virus EB, el HIV, el HBV y el HHV-8, éste último es un virus herpes asociado al Sarcoma de Kaposi y de acuerdo a las publicaciones del Dr. Berenson ( California, USA) se ha encontrado en las células dendríticas de la médula ósea de pacientes con mieloma múltiple, el genoma viral contiene un gen para IL-6 (IL-6v), el cual es homólogo al humano y conserva su actividad biológica y pudiera provocar el crecimiento de las células plasmáticas, sin embargo estudios mas recientes no han logrado reproducir este hallazgo.

Clínica:

La enfermedad se caracteriza por:

1) Dolores óseos que pueden presentarse de forma aguda o en forma crónica. Los principales huesos afectados son los que tienen médula ósea activa, es decir productora de elementos sanguíneos tales como los huesos del cráneo, las vértebras, las costillas y las epífisis de los huesos largos.

2) Susceptibilidad a las infecciones debido a que el aumento de las inmunoglobulinas en estos pacientes es a expensas de aquellas que no tienen utilidad en la defensa contra las infecciones o por que estas son defectuosas. Las infecciones más frecuentes en estos pacientes son las neumonías debidas a neumococo o a gérmenes gram negativos, otras infecciones frecuentes son las urinarias, bacteriemias, meningitis, entre otras.

3) Trastornos neurológicos: que se deben a la compresión medular o de raíces, por infiltración directa de células plasmáticas o por formación de tumores, también conocidos con el nombre de plasmocitomas, también puede producirse por el colapso de una vértebra.

4) Hipercalcemia: se produce por la destrucción del hueso. Los síntomas que produce este cuadro son: Anorexia, náuseas, vómitos, constipación, poliuria, polidipsia, deshidratación y en algunos casos confusión mental. La hipercalcemia puede ir

seguida de depósito de calcio a nivel del riñón, predisponiendo a este a la insuficiencia.

5) Manifestaciones renales: el riñón en el MM se puede afectar a través de varios mecanismos, el primero de ellos, es debido a la eliminación de cadenas livianas a través de la orina, en altas concentraciones lo que produce un daño a nivel del riñón, este mecanismo es conocido como proteinuria de Bence Jones, el segundo de ellos es, como ya se mencionó, el depósito de calcio secundario a la hipercalcemia, y en tercer lugar el depósito de amiloide. Todos estos mecanismos tienen como culminación la insuficiencia renal.

6) Hiperviscosidad sanguínea: se debe al gran aumento de las proteínas en el plasma. En general se ven proteínas totales de 12 a 14 g/dl. Este cuadro puede llevar a la insuficiencia cardíaca congestiva, a trastornos hemorrágicos como epistaxis, hemorragia digestiva, ya que esta gran proteinemia interfiere en la función de los eritrocitos, leucocitos y también de las plaquetas.

7) Anemia: esta se debe a que la gran proliferación de células plasmáticas a nivel de la médula ósea interfiere en la producción de los otros elementos de la sangre, en este caso de los glóbulos rojos. Otro de los mecanismos de la anemia es la insuficiencia renal donde hay interferencia en la producción de eritropoyetina.

8) Plasmocitomas: son frecuentes especialmente al principio de la enfermedad. Pueden ser solitarios o múltiples y pueden tener localización intrínseca, es decir en la médula de vértebras, epífisis de los huesos largos o extrínsecos, es decir fuera del hueso, por ejemplo en la laringe, ganglios linfáticos, tracto gastrointestinal

## CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA ENFERMEDAD: CRITERIOS DEL SOUTTWEST ONCOLOGY GROUP

| CRITERIOS MAYORES |
|---|
| I) Plasmocitoma comprobado histológicamente. |
| II) Plasmocitosis medular mayor al 30%. |
| II) Componente monoclonal Ig G > 3,5 g/dl, Ig A >2 g/dl, cadenas ligeras en orina >1 g/24 horas. Sin amiloidosis. |

| CRITERIOS MENORES |
|---|
| a) Plasmocitosis en médula ósea 10-30%. |
| b) Componente monoclonal Ig G < 3,5 g/dl, Ig A <2 g/dl o cadenas ligeras en orina >1g/24 horas. |
| c) Lesiones osteolíticas. |
| d) Déficit de las inmunoglobulinas normales Ig G < 600 mg/dl, Ig A < 100 mg/dl, Ig M < 50 mg/dl. |

Se diagnosticas Mieloma Múltiple con un criterio mayor y un criterio menor o bien con tres menores entre los que han de estar incluidos a y b, por lo que las posibilidades son las siguientes:

-I+b, I+c, I+d (I + a no es suficiente)

-II+b, II+c, II+d (II+a no es suficiente)

-III+a, III+c, III+d

-a+b+c, a+b+d

Criterios de Kyle

Para establecer el diagnóstico se requiere la presencia de: cuadro clínico compatible con plasmocitosis > 10% en la médula ósea o plasmocitoma, más uno o varios de los siguientes datos:

| |
|---|
| Componente monoclonal en suero:Ig G > 3 g/dl, Ig A > 2g/dl |
| Cadenas ligeras en orina kappa o lambda >1g/24 horas. |
| Lesiones osteolíticas. |

Estadificación

ESTADIFICACIÓN ORIGINAL DE DURIE Y SALMON (1975)

ESTADIO I (masa tumoral baja < 0,6 x 1012/m2).Han de cumplirse todos los criterios siguientes:

-Hemoglobina >10 g/dl y calcemia normal.

-Componente monoclonal: Ig G < 5 g/dl, Ig A < 3 g/dl o cadenas ligeras en orina < 4g/24 horas.

-Ausencia de lesiones radiológicas osteolíticas o lesión única.

ESTADIO II (masa tumoral intermedia 0,6-1,2 x 1012/m2): datos comprendidos entre los exigidos para los estadios I y III.

ESTADIO III (masa tumoral alta >1,2 x 1012/m2).Presencia de uno o varios de los siguientes:

-Hemoglobina < 8,5 g/dl.

-Calcemia > 12 mg/dl.

-Componente monoclonal:Ig G >7g/dl,Ig A >5 g/dl o cadenas ligeras en orina >12 g/24 horas.

-Lesiones osteolíticas múltiples generalizadas.

A cada estadio se le puede añadir una subclasificación:

a) Si no existe insuficiencia renal o esta es moderada (creatinina < 2 mg/dl).

b) Si existe insuficiencia renal (creatinina > 2 mg/dl)

ESTADIFICACIÓN DEL MIELOMA MÚLTIPLE SEGÚN EL BRITISH MEDICAL RESEARCH COUNCIL

ESTADIO A: urea < 8 mmol/l, hemoglobina >10 g/dl, Mínimos síntomas generales.

ESTADIO B: datos entre A y C.

ESTADIO C: urea > 10 mmol/l, Hemoglobina < 7,5 g/dl, actividad física restringida.

Diagnóstico:

1) Laboratorio

A) PROTEINOGRAMA ELECTROFORÉTICO: es de importancia para encontrar el componente monoclonal. La presencia de la banda o componente M

B) PROTEÍNAS TOTALES: pone en evidencia el aumento de las proteínas totales de 3 o 4 gramos. Lo usual es encontrar entre 9 y 12 gramos de proteínas totales. Algunos mielomas evolucionan con normoproteinemia y proteinograma electroforético normal, que coinciden con la presencia de una microparaproteína que se elimina por vía renal.

C) INMUNOGLOBULINAS: para identificar el tipo de inmunoglobulina responsable del componente M. Lo más frecuente de ver es el aumento de la Ig G, seguida en frecuencia por la Ig A, luego Ig M, Ig D y por último la Ig E.

D) PROTEINURIA: este es un hallazgo frecuente en estos pacientes por lo que su pedido es importante. Esta proteinuria tiene características espaciales es conocida como Proteinuria de Bence Jones es intermitente. En la orina se pone de manifiesto, por la coagulación que se observa a 60 grados y su dilución a los 90 grados centígrados. Esta proteína puede aparecer en casos de leucemia y en algunos tipos de carcinomas.

E) CALCEMIA: la destrucción del tejido óseo, las alteraciones renales que pueden originar un hiperparatiroidismo secundario y las alteraciones de la permeabilidad del tejido óseo, originan en el 50% de los pacientes una hipercalcemia que puede llegar hasta los 20 mg/dl.

F) HEMOGRAMA: se encuentra anemia progresiva generalmente de tipo hipercrómico, similar a anemia perniciosa. El número de leucocitos no se altera, pero es frecuente encontrar eosinofilia, células plasmáticas y elementos esporádicos inmaduros de la serie granulocítica. La eritrosedimentación esta notablemente acelerada y en el primer cuarto de hora alcanza practicamente todo su descenso.

G) UREA, CREATININA: para evaluar la función renal.

2) Estudios de Laboratorio

Es de gran ayuda en el diagnóstico y en la mayoría de los casos suelen ser lo suficientemente claros como para permitir un diagnóstico preciso. Se encuentra una infiltración plasmocitaria que va de un 20 al 100%, es decir que este porcentaje de células van a ser nucleadas de tipo linfocitario y/o especialmente plasmático. El aumento de las células plasmáticas en la médula se encuentra en anemia aplástica, artritis reumatoidea, cirrosis hepática, sarcoidosis, carcinomatosis, lupus eritematoso diseminado e inflamaciones crónicas. En estos casos se encuentran células maduras que no sobrepasan del 10%.

3) Radiología

El compromiso óseo puede presentarse en varias formas: como lesiones osteolíticas localizadas o en sacabocado (no son las más frecuentes) o como un compromiso óseo difuso que radiológicamente es indistinguible de la osteoporosis postmenopáusica. El compromiso de los huesos es generalmente central, sobre todo, en los huesos con médula ósea roja. El compromiso de la columna es frecuente con colapsos vertebrales y compromiso de raíces nerviosas.

## Diagnóstico Diferencial:

1) MACROGLOBULINEMIA DE WALDESTROM Y GAMMAPATÍA MONOCLONAL BENIGNA.

2) OSTEOPOROSIS.

3) TUMOR DE CÁLULAS GIGANTES (con los plasmocitomas).

4) ARTRITIS REUMATOIDEA.

5) HIPERPARATIROIDISMO (ausencia de hipofosfatemia)-

6) ENFERMEDADES DEL COLÁGENO-

7) GLOMERULONEFRITIS CRÓNICA-

8) CUADROS DE PLASMOCITOSIS (por ejemplo en la fase aguda de la fiebre reumática)-

Tratamiento:

El tratamiento consta de:

1) EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE BASE.

2) EL TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES.

1) El tratamiento de la enfermedad de base comprende la quimioterapia convencional, la quimioterapia combinada, la radioterapia y el trasplante de médula ósea. La quimioterapia convencional comprende la utilización de Melfalán + prednisona. El melfalán puede ser sustituido por otro agente alquilante como por ejemplo la ciclofosfamida. La quimioterapia combinada comprende la asociación de fármacos como por ejemplo VAD (vincristina, doxorrubicina, dexametasona), MD (melfalán, dexametasona), ABCM (doxorrubicina, BCNU, ciclofosfamida, melfalán) entre otras. La radioterapia es una modalidad de tratamiento importante para pacientes con problemas locales graves como destrucción ósea, dolor severo, plasmocitomas y compresión de la médula espinal. Otras de las alternativas de tratamiento es el trasplante de médula ósea, este puede ser autólogo o alogénico. Dentro de este apartado también entraría la terapia de mantenimiento en la que se utiliza el interferón alfa.

2) En cuanto al tratamiento de las complicaciones este comprende el uso de la eritropoyetina en aquellos pacientes con insuficiencia renal o con niveles bajos de esta en sangre, factores de crecimiento hemopoyéticos útiles para el tratamiento de los pacientes pancitopénicos y para disminuir el período de neutropenia posquimioterapia, para la cosecha de células progenitoras, y para disminuir el tiempo de recuperación de la neutropenia postrasplante. También el uso de los antibióticos recordando que estos pacientes son susceptibles a las infecciones. El tratamiento del dolor con AINES u opiáceos, plasmaféresis, diálisis, tratamiento de la hipercalcemia, la hidratación adecuada también son parte importante del tratamiento de estos pacientes.

Actualmente se están investigando nuevos tratamientos para el mieloma múltiple como por ejemplo el uso de la TALIDOMIDA por su acción antiangiogénica, VINORELBINE, IDARUBICINA, estos últimos para pacientes refractarios.

Recomendaciones Bibliográficas:


1. Piazza FA, Gurrieri C, Trentin L, Semenzato G. Towards a new age in the treatment of multiple myeloma.Ann Hematol. 2007 Jan 5
2. Facon T. Advances in the treatment of elderly patients with multiple myeloma. Clin Adv Hematol Oncol. 2006 Jul;4(7):501-2.
3. Blade, J. (2006). Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. NEJM 355: 2765-2770 [Full Text]
4. Stadtmauer E. A. Multiple Myeloma, 2004 — One or Two Transplants? N Engl J Med 2003; 349:2551-2553, Dec 25, 2003. Editorials
5. JF San Miguel Tratamiento del mieloma: un modelo basado en la biología celular. Volumen 88 - Número Supl.6 p. 81 - 94 . 2003. Rev. Haematologica
6. Hayashi T, Hideshima T, Anderson KC. Novel therapies for multiple myeloma. Br J Haematol 2003;120:10-7
7. Kuehl WM, Bergsagel PL. Multiple myeloma: Evolving genetic events and host interactions. Nat Rev Cancer 2002;2:175-87
8. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, Sotto JJ, Fuzibet JG, Rossi JF, et al. A prospective randomized trial of autologous bone marrow transplantation and

chemotherapy in multiple myeloma. Intergroup Francaise du Myelome. N Engl J Med 2001;11:91-7.
9. Child JA, Margan GJ, Davies FE, Owen RG, Bell S, Hawkins K, et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell resul for multiplemyeloma. N Engl J Med 2003;348:1875.
10. Cavenagh JD, Oakervee H. Thalidomide in multiple myeloma: Current status and future prospects. Br J Haematol 2003;120:18-26.