

Mieloma múltiple IgA: a propósito de un caso

M. REPISO MORENO, E. VÉLEZ DE MENDIZÁBAL*, M^a J. ELIZONDO PERNAUT**
Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Servicio de Medicina Interna. *Sección de Oncología. Complejo Hospitalario San Millán- San Pedro. Logroño. **DUE. Hospital de Navarra. Pamplona

IgA multiple myeloma: review of one case

RESUMEN

El mieloma múltiple es una enfermedad caracterizada por una proliferación de células neoplásicas plasmáticas en la médula ósea y la producción de una inmunoglobulina monoclonal.

Se aporta el caso de un mieloma IgA y se describe la epidemiología, clínica, diagnóstico y tratamiento del mieloma múltiple.

Se resalta la importancia de la diferenciación con la gammopatía monoclonal de significado incierto, que es la causa más común de banda monoclonal en suero u orina y que no requiere tratamiento quimioterápico. El seguimiento de estos pacientes a largo plazo determina que el 16% de ellos desarrollará un mieloma múltiple.

Palabras clave: Mieloma múltiple. Paraproteinemias. Células plasmáticas.

ABSTRACT

The multiple myeloma is a disorder characterized by a proliferation of malignant plasma cells in the bone marrow and production of a monoclonal immunoglobulin.

We report a case of a IgA multiple myeloma and we describe the epidemiology, clinical features, diagnosis and treatment of this disease.

It is very important to differentiate it from the gammopathy of undetermined significance, the most common cause of the presence of a monoclonal component in serum or urine, which not requires chemotherapy. The follow-up of these patients has shown that multiple myeloma develops in up to 16 percent.

Key words: Multiple myeloma. Paraproteinemias. Plasma cells.

CASO CLÍNICO

Varón de 77 años fumador de 10 cigarrillos/día y con antecedentes de carcinoma en cuerda vocal izquierda que es remitido por su médico de familia para estudio al servicio de Medicina Interna por presentar desde hace seis meses astenia intensa, anorexia y dolores óseos generalizados en extremidades y parrillas costales que aumentan con el movimiento,

presentando en la analítica un aumento de la velocidad de sedimentación (VSG).

En la exploración física la auscultación cardiaca es normal presentando roncus difusos en la auscultación pulmonar. En el abdomen no se palpa hepatoesplenomegalia. Las arterias temporales laten simétricas y no se aprecia focalidad neurológica.

En la analítica de sangre presenta una hemoglobina de 13,9 g/dl, siendo el resto del hemograma

normal. La VSG es de 111/118. La bioquímica es normal, incluyendo CPK y aldolasa, con urea 48 mg/dl, creatinina 0,9 mg/dl y calcio de 10 mg/dl.

La determinación de T4, TSH, PTH, vitamina B12 y ácido fólico presentaba valores normales, al igual que los marcadores tumorales (CEA, PSA y alfafetoproteína).

Las proteínas totales se encuentran ligeramente elevadas (9 g/dl) y el proteinograma revela unas cifras de albúmina de 3,5 g/dl (normal 3,7-5,3), alfa 1 globulina 0,2 g/dl, alfa 2 globulina 0,5 g/dl, beta globulina 0,5 g/dl y gammaglobulinas 4,4 g/dl (0,6-1,6), presentando una banda monoclonal en la región gamma.

Las proteínas en orina de 24 horas son 2.550 mg.

La cuantificación de las inmunoglobulinas muestra una IgA elevada 5.070 mg/dl (90-395), con un descenso de las restantes con IgG 366 mg/dl (840-1.600) e IgM 29 mg/dl (48-220).

La proteinuria de Bence-Jones fue positiva y se identifican en orina inmunoglobulinas tipo IgA junto con cadenas ligeras kappa.

La inmunofijación en suero corresponde a IgA tipo kappa.

En la radiografía de tórax se apreciaba un aumento bilateral de los hilios pulmonares y la ecografía abdominal no mostraba imágenes patológicas.

Se realizó una serie ósea radiológica mostrando múltiples imágenes líticas a nivel del cráneo, huesos largos, costillas y clavículas.

Se realizó una biopsia de médula ósea en la que se apreciaban acúmulos de células linfoides y amplios grumos, correspondientes a infiltración en sábana por elementos plasmocitoides bien diferenciados productores de IgA kappa, compatible con un mieloma múltiple.

Con el diagnóstico de mieloma múltiple tipo IgA en estadio IIIA se inició tratamiento por parte del servicio de Oncología con melfalán y prednisona, con mejoría de los dolores óseos y del estado general del paciente.

DISCUSIÓN

Las gammapatías monoclonales constituyen un grupo de trastornos que se caracterizan por la proliferación anormal de un clon de células plasmáticas que son capaces de producir una paraproteína monoclonal (componente M), constituida por moléculas completas y/o fracciones de inmunoglobulinas.

La gammapatía monoclonal esencial o de significado incierto constituye la causa más frecuente de hallazgo de un componente monoclonal en suero u orina.

Se caracteriza por no cumplir los criterios diagnósticos para el mieloma múltiple y por su estabilidad, cursando de manera asintomática durante

años, aunque en algo más del 16% de los casos evoluciona hacia un mieloma.

Es un proceso cuya frecuencia aumenta con la edad, de manera que puede aparecer en el 10% de las personas mayores de 80 años¹. Es importante conocer que puede haber gammapatías monoclonales transitorias en enfermos post-trasplante sometidos a tratamiento inmunosupresor y en infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana.

Su manejo requiere un seguimiento periódico, ya que no se puede predecir aquellos casos que evolucionarán hacia una malignización.

El mieloma múltiple es el prototipo de gammapatía monoclonal maligna.

Su incidencia anual es de 4 casos por cada 100.000 habitantes. No existe un claro predominio sexual y la edad media en el momento del diagnóstico es de 65 años, representando el número de casos por debajo de los 30 años únicamente el 0,3%². Es responsable de aproximadamente el 1% de las muertes debidas a cáncer en los países occidentales.

Las manifestaciones clínicas son debidas al aumento de células plasmáticas a nivel de la médula ósea que producen un descenso del resto de las series celulares y la aparición de lesiones líticas por alteración de los sistemas de redes de citoquinas que regulan la relación entre las células plasmáticas y el microambiente medular junto a la afectación renal secundaria a la eliminación de cadenas ligeras por orina y a la hipercalcemia³.

Clínica

El dolor óseo es el síntoma más frecuente, es de carácter mecánico y se localiza más frecuentemente en columna y parrilla costal. Puede haber osteoporosis y fracturas patológicas. En ocasiones se producen compresiones medulares o radiculares, tanto por la afectación mielomatosa como por aplastamientos vertebrales, que cursan con dolor y en los casos más severos pueden llegar a dar una paraparesia espástica⁴.

Un tercio de los pacientes presenta anemia y también se aprecia pérdida de peso en el 27% de los casos.

El 10% de los pacientes debutan con clínica infecciosa, fundamentalmente neumonía neumocócica e infecciones urinarias por bacilos gram negativos. La hepatomegalia y la esplenomegalia son infrecuentes.

En aproximadamente el 50% de los pacientes hay afectación renal en algún momento de la evolución, con deterioro de la función renal, secundario a la excreción de cadenas ligeras por orina o a la hipercalcemia. Esta última puede cursar con desorientación, confusión, estreñimiento, náuseas, poliuria.

En algunos casos puede haber plasmocitomas extraóseos, que se presentan como masas cutáneas.

La amiloidosis aparece en aproximadamente en el 15% de los casos y se puede manifestar como insuficiencia cardíaca, síndrome del túnel carpiano,...⁵

Las causas principales de muerte son las hemorragias, infecciones y fallo renal.

Diagnóstico

En la analítica de sangre podemos encontrar anemia (60-70%) con el resto de series conservadas, acompañada de un aumento marcado de la VSG (normalmente superior a 100 mm). El 25% de los pacientes tienen cifras de creatinina superior a 2 mg/dl y la hipercalcemia aparece en el 20% de los pacientes.

El dato fundamental que suele constituir el inicio del estudio de un mieloma es la aparición en el proteinograma electroforético de sangre u orina de una banda monoclonal en las regiones gamma o beta, aunque hay que recordar que existen casos en los que puede ser normal.

En el presente caso se plantea el diagnóstico diferencial con otros procesos neoplásicos, teniendo en cuenta los antecedentes del paciente, pero la presencia de una banda monoclonal en el proteinograma de rutina orienta el estudio hacia el diagnóstico de un mieloma.

La proteinuria de Bence-Jones aparece en el 50% de los casos y detecta, por electroforesis de orina concentrada, la presencia de cadenas ligeras. Asimismo debe realizarse una cuantificación de las proteínas en orina de 24 horas. La medida de eliminación de cadenas ligeras por orina aporta información sobre el índice de masa tumoral y permite una monitorización de la evolución de la enfermedad⁶.

La determinación de inmunoglobulinas séricas por nefelometría o por inmunodifusión radial es una técnica obligada, ya que permite cuantificar la inmunoglobulina monoclonal (componente M) y el descenso del resto de gammaglobulinas.

Tras haber realizado los estudios previos se determina el tipo de inmunoglobulina monoclonal y de cadena ligera mediante las técnicas de inmunoelectroforesis o inmunofijación en sangre y/o orina. En la actualidad se prefiere ésta última por su mayor rapidez y resolución.^{7,8}

Según el tipo de inmunoglobulina que produce el mieloma se puede clasificar en varios tipos⁹: IgG (50-60%), IgA (20-30%), cadenas ligeras o Bence-Jones puro (10-20%; el componente M está formado sólo por cadenas ligeras), IgD (2%), no secretor (1%), siendo muy infrecuentes los tipos IgE e IgM¹⁰. La relación entre las cadenas kappa y lambda suele ser de 2/1.

Parece que en los pacientes más jóvenes la incidencia del mieloma de cadenas ligeras es mayor que en el resto de edades^{11,12}.

Las técnicas de imagen son de gran utilidad en el diagnóstico del mieloma y la más utilizada es la serie ósea radiológica. Los huesos más frecuentemente afectados son cráneo, vértebras, costillas, esternón, pelvis y región proximal de húmero y fémur. Las lesiones son típicamente líticas y circunscritas, apareciendo también acúñamientos vertebrales,... (Fig. 1)

El estudio histológico es fundamental, demostrándose por aspiración o por biopsia un infiltrado de células plasmáticas en médula ósea o en otros tejidos en el caso de los plasmocitomas extraóseos. El porcentaje de células plasmáticas es uno de los criterios diagnósticos del mieloma y sirve para diferenciarlo de las gammapatías monoclonales de significado incierto. Habitualmente en el mieloma suele encontrarse una cifra de células plasmáticas en médula ósea superior al 10%.

Se han elaborado diversos criterios para el diagnóstico del mieloma múltiple y uno de los más utilizados es del *Southwest Oncology Group* (SOWG) que se expone en la tabla I.³

Para el estadiaje de la enfermedad la clasificación más extendida es la de Durie y Salmon que es

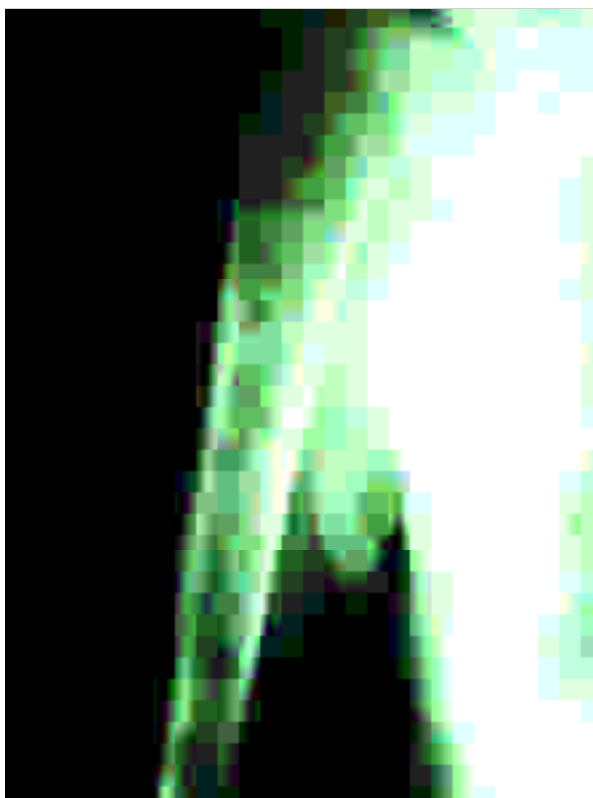


Figura 1
Lesiones osteolíticas en húmero

Tabla I

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL MIELOMA MÚLTIPLE DEL SOUTHWEST ONCOLOGY STUDY GROUP (SWOG)³**Mayores**

1. Plasmocitoma demostrado por biopsia
2. Plasmocitosis medular mayor del 30%
3. Componente M: IgG >3,5 g/dl o
IgA >2 g/dl o cadenas ligeras en
orina >1 g/24 horas.

Menores

1. Plasmocitosis medular 10-30%
2. Componente M de menor cuantía que en el criterio 3.
3. Lesiones osteolíticas
4. Descenso de las inmunoglobulinas policlonales
(IgG <600 mg/dl, IgA <80 mg/dl o IgM <50 mg/dl)

El diagnóstico se confirma si se cumplen los siguientes criterios:

- ✓ 1 + b, 1+ c, 1+ d
- ✓ 2 + b, 2+ c, 2 + d
- ✓ 3
- ✓ a + b + c, a + b + d

Tabla II

CLASIFICACIÓN DE DURIE Y SALMON¹³**Estadio 1**

Cumple todos los criterios

Hemoglobina >10 g/dl
Calcemia normal
Radiografía normal o plasmocitoma solitario
Paraproteína: IgG <5 g/dl
IgA <3 g/dl
Proteinuria Bence-Jones <4g/24 h

Estadio 2

No cumple los criterios del estadio 1 ni del estadio 3.

Estadio 3

Cumple al menos un criterio

Hemoglobina <8,5 g/dl
Calcemia <11,5 g/dl
Lesiones óseas importantes
Paraproteína: IgG >7 g/dl
IgA >5 g/dl
Proteinuria Bence-Jones >12 g/24 h

Cada estadio se subdivide en A o B si la creatinina es menor o mayor que 2 mg/dl.

tá descrita en la tabla II¹³, aunque tiene sus limitaciones, por lo que en la actualidad, además de los criterios clásicos de edad, estado general, función renal, hemoglobina, calcemia, albúmina y respuesta al tratamiento, se tienen en cuenta para el pronóstico otras determinaciones como la beta 2 microglobulina, PCR.

Hay unas formas clínicas especiales que conviene reseñar:

El mieloma quiescente que se caracteriza por presentar una cifra de células plasmáticas en médula ósea superior al 10% y un componente M en

suelo superior a 3 g/dl sin otras alteraciones analíticas ni radiológicas. Su manejo requiere un seguimiento periódico, pero no precisa tratamiento citostático.

La leucemia de células plasmáticas en la que se observan más del 20% de células plasmáticas en sangre periférica suele constituir la fase terminal de un mieloma y se caracteriza por su comportamiento agresivo.

El mieloma no secretor en el que no existe componente M en sangre ni orina, demostrándose la paraproteína en el citoplasma de las células plas-

máticas por métodos inmunohistoquímicos.

El plasmocitoma óseo solitario es una tumoración de células plasmáticas en una región ósea sin componente M ni infiltración medular.

El plasmocitoma extramedular se caracteriza por una tumoración en amígdalas, nasofaringe o tejido digestivo sin componente M ni infiltración medular.

Tratamiento

El mieloma múltiple es una enfermedad tratable, pero rara vez curable.

Tras la aparición de la quimioterapia la media de supervivencia es de 2-3 años y a los 10 años sobrevive únicamente el 3%.

A la hora de valorar el tratamiento de un paciente con mieloma hay que tener en cuenta la edad, el estado general y los parámetros clínicos, analíticos y radiológicos.

El mieloma quiescente no precisa tratamiento quimioterápico, su manejo requiere un seguimiento periódico por si aparecen signos clínicos o analíticos que indiquen una progresión.

El tratamiento clásico es la asociación de agentes alquilantes (melfalán o ciclofosfamida) asociados a prednisona. La pauta utilizada es melfalán 0,25 mg/kg/día vía oral (v.o.) asociado a prednisona 100 mg/día v.o. durante 4 días, repitiéndose estas dosis cada 4-6 semanas, a lo largo de 12 meses³. Con este esquema de tratamiento la media de su-

pervivencia es de 2-3 años.

Se han propuesto otras pautas poli-quimioterápicas como la asociación vincristina, adriamicina, dexametasona (VAD) que producen con mayor rapidez la inducción a la remisión, pero no aumentan la supervivencia¹⁴.

El papel del interferón alfa en el tratamiento del mieloma continúa siendo controvertido tras múltiples años de evaluación. Mandelli et al sugirieron en un estudio un aumento de la supervivencia con el uso del interferón como tratamiento de mantenimiento tras la inducción, pero esto no ha podido corroborarse en estudios posteriores¹⁵.

En la actualidad en los casos de mieloma refractario al tratamiento inicial y en recaídas quimiosensibles se usa quimioterapia con melfalán a dosis altas seguida de trasplante de médula ósea o de células progenitoras de sangre periférica.

En todos los pacientes hay que administrar tratamiento de soporte como analgésicos, hidratación, eritropoyetina para disminuir las necesidades transfusionales en los casos de anemia y bifosfonatos para tratar la hipercalcemia¹⁶.

CORRESPONDENCIA:

Manuel Repiso Moreno
Avda Eulza nº 77- 1º D.
31010 Barañáin
Navarra

Bibliografía

1. Crawford J, Eye MJ, Cohen MJ. Evaluation of monoclonal gammopathy in the well elderly. *Am J Med* 1987; 82: 39-45.
2. Blade J, Kyle R, Greipp P. Multiple myeloma in patients younger than 30 years. Report of 10 cases and review of the literature. *Arch Intern Med* 1997 feb 10; 157 (3): 361.
3. Del Potro E, Morales E. Mieloma múltiple y otras discrasias de células plasmáticas. *Rev Clin Esp* 1999; 199 (1): 52-7.
4. Bladé J, Rozman C. Gammapatías monoclonales. En: Farreras, Rozman, eds. *Medicina Interna* (13ª ed). Barcelona: Mosby Doyma libros, 1995; 1753-60.
5. Oshima K, Kanda Y, Nannya Y, Kaneko M, Hamaki T, Suguro M, et al. Clinical and pathologic findings in 52 consecutively autopsied cases with multiple myeloma. *Am J Hematol* 2001 may; 67 (1): 1-5.
6. Rodríguez M, Sánchez L, Ruano E, Montes M. Protocolo de indicaciones e interpretación clínica de la inmunoelectroforesis de las inmunoglobulinas en la práctica clínica. *Medicine* 2000; 8 (25): 1303-6.
7. Gallart T. Principales pruebas inmunológicas de interés clínico. En: Farreras Rozman, eds. *Medicina Interna* 14ª ed. Madrid: Harcourt, 2000; 3179-85.
8. Alexanian R, Weber D, Liu F. Differential diagnosis of monoclonal gammopathies. *Arch Pathol Lab Med* 1999 feb; 123 (2): 108-13.
9. Bladé J. Mieloma múltiple. *Medicina Integral* 1997 Jun; 30 (1): 18-27.
10. Masanés F, Pedrol E, Bladé J, Casademont J, De la Sierra A, Martínez-Orozco F, et al. Mieloma IgM: presentación de dos casos. *Med Clin (Barc)* 1991; 96: 777-9.
11. Fernández O, Trujillo R, Wilford de León M, Roche M. Multiple myeloma in young adults. *Rev Esp Oncol* 1985; 32 (1): 109-16.
12. Bladé J, Kyle R. Multiple myeloma in young patients: clinical presentation and treatment approach. *Leuk lymphoma* 1998; 30 (5-6): 493-501.
13. Durie BGM, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment and survival. *Cancer* 1975; 36: 842-54.
14. Bataille R, Harousseau JL. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 1997; 336 (23): 1657-63.
15. Mandelli F, Avvisati G, Amadori S. Maintenance treatment with recombinant interferon alfa 2b in patients with multiple myeloma responding to conventional induction chemotherapy. *N Engl J Med* 1990; 322: 1430-44.
16. Ali SM, Esteva FJ, Hortobagyi G, Harvey H, Seaman J, Knight R, et al. Safety and efficacy of biphosphonates beyond 24 months in cancer patients. *J Clin Oncol* 2001; 15 (14): 3434-7.