

CARRERA DE MEDICINA

Nombre del Ensayo

Mieloma Múltiple

Autor

Daniel Aarón Choez Lino

Curso & Paralelo

Cuarto semestre paralelo B

Asignatura

Fisiopatología

Fecha

03 de junio del 2018
Manta- Manabí - Ecuador



RESUMEN

El MM es considerado un tipo de cáncer de la médula ósea, este se origina por una degeneración maligna de las células plasmáticas que normalmente se encuentran presente en la médula. Es importante mencionar que en el mieloma múltiple el ADN de las células plasmáticas estará dañado, siendo esta razón por la que las células se convierten en cancerosas. Reconociendo que en estos casos el mieloma no aparece en forma de tumor, como se presenta en la mayoría de los tipos de cáncer, más bien las células del mieloma se fraccionan y se expanden en el interior de la médula.

Normalmente las células plasmáticas producen inmunoglobulinas o también llamados anticuerpos, cuya función es la de ayudar al organismo a luchar contra las diferentes infecciones. En el caso del mieloma, las células anormales del plasma producen solo un tipo de anticuerpos, llamados paraproteínas, de esta forma impiden que se dé la formación de anticuerpos normales, por ende, el paciente es más vulnerable a las infecciones. Recalcando que en este punto las medidas de las paraproteínas ayudaran proporcionando información para el diagnóstico y un mejor control sobre el mieloma.

Se denomina mieloma múltiple debido a que el mieloma afecta a múltiples lugares del cuerpo, principalmente en los lugares donde la médula ósea es activa, puede ser en el cráneo, pelvis, espina dorsal, costillas, caderas y en las áreas cercanas a los hombros.

Resulta muy importante conocer las repercusiones que puede traer esta enfermedad, el cual por medio de este ensayo se quiere dar a conocer las primeras manifestaciones que se exhiban para poder efectuar un diagnóstico precoz.

Palabras Claves: mieloma múltiple, células plasmáticas, diagnóstico, paraproteínas.

ABSTRAC

Multiple myeloma is a type of bone marrow cancer, which is caused by a malignant degeneration of the plasma cells that are normally present in the medulla. It is important to mention that in multiple myeloma the DNA of the plasma cells will be damaged, I feel this reason why the cells become cancerous. Recognizing that in these cases myeloma does not pair in the form of a tumor, as is the case in most types of cáncer, rather the myeloma cells divide and extend into the inner core.

Normally the plasma cells produce immunoglobulins or also called antibodies, whose function is to help the organism to fight against the different infections. In the case of myeloma, abnormal plasma cells produce only one type of antibody, in this case called paraproteins, thus preventing the formation of normal antibodies, therefore, the patient is more prone to infection. Taking this point into account, the measures of paraproteins will help provide information for diagnosis and better control of myeloma.

It takes the name of multiple myeloma because myeloma affects multiple parts of the body, mainly in places where the bone marrow is active, for example, in the skull, pelvis, spine, ribs, hips, and in the areas around the shoulders.

It is very important to know the impact that this disease can bring, which through this essay is to make known the first manifestations that are present to perform an early diagnosis.

Key words: Multiple myeloma, plasma cells, diagnosis, paraprotein.

INTRODUCCIÓN

El mieloma múltiple se considera una patología progresiva con una supervivencia entre 4 a 6 años de vida.¹ Su acrónimo es MM, esta patología corresponde a un trastorno de las células plasmáticas en donde hay una proliferación de estas, además se caracteriza por el daño de órganos considerando el criterio CRAB, el cual manifiesta: Incremento de calcio; insuficiencia renal; Anemia; y Lesiones óseas respectivamente.

De acuerdo con la clasificación del mieloma múltiple encontramos una amplia diversidad, en la cual se puede manifestar de manera inactiva o activa, cada uno de estos tipos poseen particulares características que nos permite distinguirlos. Además de que dependiendo del tipo de mieloma inactivo varia las probabilidades de convertirse o avanzar a su forma activa correspondiente al mieloma múltiple.

A partir del año 1998 con implementación de Medicamentos y transfusiones hematopoyéticas se pudo incrementar la esperanza de vida en pacientes con M.M, sin embargo el incremento de este tiempo contrajo con él la patología más complicada y tornar la crónica.

Una proteína conocida como CD200 la cual es familia de las inmunoglobulinas, puede aportar para el pronóstico del M.M. Aunque su fisiología es desconocida tiene fundamental función en la biología, inmunológico y pronóstico de la enfermedad; también aporta a la inflamación y respuesta inmune adaptativa.

La sintomatología como en la mayoría de las enfermedades es proporcional a la gravedad de esta, en esta patología también dependerá del tipo de mieloma que padece el paciente, recalcando que en ocasiones este puede ser asintomático pero presentar alteraciones de los niveles de proteína M. Una vez detectada esta alteración se recomienda realizar exámenes de manera regular.

¹ Mieloma múltiple y tumores de celular plasmáticas relacionados (Áster, Kummar y Abbas 2013)

DESARROLLO

1. Mieloma Múltiple

MM corresponde a las siglas del mieloma múltiple, el cual pertenece a un grupo de trastornos llamados neoplasias de células plasmáticas. Las células de mieloma múltiple son células plasmáticas anormales las que corresponden a un tipo de glóbulo blanco el cual se depositan en la médula ósea formando tumores en diversos huesos. Como mecanismo defensa del organismo las células plasmáticas normales producen anticuerpos para protegerlo ante infecciones y enfermedades. Cuando el MM aumenta a su vez incrementa la producción de anticuerpos. “Esto puede hacer que la sangre se espese y evite que la médula ósea elabore suficientes células sanguíneas sanas. Las células de mieloma múltiple también dañan y debilitan el cuerpo.”²

Este grupo está caracterizado por “la proliferación clonal de células plasmáticas, productoras de proteínas de carácter monoclonal, llamadas paraproteínas, constituidas por moléculas completas y/o fracciones de inmunoglobulinas.”³ . Además, del daño en los órganos conocido por su abreviatura “CRAB”, la cual representa:

-  **C.** Incremento de calcio
-  **R.** insuficiencia renal
-  **A.** Anemia
-  **B.** Lesiones óseas⁴

Gammapatía Monoclonal de Significado Incierto con sus siglas GMSI, corresponde a una etapa premaligna de proliferación la cual progresa a mieloma indolente (smoldering) o mieloma múltiple asintomático, el cual posteriormente este puede evolucionar a un mieloma múltiple sintomático.

² Tratamiento de las neoplasias de células plasmáticas (Cáncer 2018)

³ Sospecha Diagnóstica de mieloma múltiple en atención primaria: Reporte de caso (Muñoz, y otros 2017)

⁴ Perspectivas de expertos en Mieloma Múltiple: Una actualización sobre el Grupo Internacional de Trabajo del Mieloma, Directrices. (Lonial 2015)

En el mieloma múltiple es característica la presencia de anemia, hipercalcemia, insuficiencia renal e infecciones recurrentes, entre otros. Principalmente hay daño óseo esto es debido a que las células del mieloma están asociadas de una manera muy cercana con los sitios de resorción ósea, por lo que interacciones entre las células del mieloma y osteoclastos, osteoblastos o fibroblastos, son determinantes para que se desencadene esta patología.

Esta patología presente manifestaciones multisistémicas, el síntoma que se presenta con mayor frecuencia corresponde al dolor óseo, con localización en región dorsal o en la parrilla costal. Además puede haber fracturas patológicas las que se suelen presentar en espalda, costillas causando lesiones osteolíticas.

2. Tipos de Mieloma⁵

Encontramos distintos tipos de mieloma el cual puede estar inactivo o activo.

2.1 De acuerdo al mieloma inactivo:

❖ **Gammapatía monoclonal de Significado Incierto (GMSI).**

Las células plasmáticas anormales acrecientan la proteína M, componente monoclonal, sin embargo no se presentan síntomas.

Las células plasmáticas anormales en la médula ósea ya pueden manifestar características típicas de la genética en el análisis de hibridación fluorescente in situ y un perfil de expresión génica del mieloma activo, pero de tipo no agresivo.

Posterior al diagnóstico de GMSI, la probabilidad de progresar a mieloma activo es mínima, sin embargo, hasta el 20%, lo hace 20 años después y el incremento de las posibilidades de desarrollar MM es de 1% cada año. Ya que su naturaleza es “benigna” generalmente a los pacientes no se les aplica tratamiento, exceptuando que presente problemas producto de la proteína M. Estos problemas pueden ser: neuropatía; sangrado; problemas de corazón o riñón. Debido a la posibilidad que estos pacientes puedan progresar a mieloma, deben tener un control regular cada

⁵ Mielomamultiple en ALTERACIONES CITOGENETICAS, CANCER HEMATOLOGICO, GMSI, MIELOMA MULTIPLE (Regueiro 2015)

3 a 6 meses, donde se realicen pruebas analíticas para comprobar los niveles de proteína M o evidencia de daño en algún órgano de un mieloma activo.

En la siguiente tabla se puede apreciar las Definiciones de GMSI y Mieloma.

Tabla 1. Definiciones de GMSI y mieloma

NOMBRE	DEFINICIÓN
Gamma patía monoclonal de significado incierto (GMSI)	<ul style="list-style-type: none"> • Presencia de proteína monoclonal pero normalmente < 3,0 g/dl • No presenta síntomas CRAB u otros indicadores de mieloma activo • Células plasmáticas monoclonales de la médula ósea < 10 %
Mieloma múltiple indolente o asintomático o quiescente (MMI)	<ul style="list-style-type: none"> • Mayor nivel de enfermedad que en la GMSI: el componente M de la sangre puede ser > 3,0 g/dl y/o las células plasmáticas de la médula ósea entre el 10 % y 60 %, pero • No presenta síntomas CRAB u otros indicadores de mieloma activo
Mieloma activo temprano	<ul style="list-style-type: none"> • Células plasmáticas de la médula ósea > 60 % • Relación de cadenas ligeras libres > 100 • > 1 lesión focal en la RM
Mieloma activo	<ul style="list-style-type: none"> • Infiltración en MO por > 10 % de células plasmáticas clonales y, además tiene que • Presentar uno o varios síntomas CRAB o indicadores de daño orgánico orgánico o bien si no hay síntomas CRAB, la presencia de un biomarcador que predice un riesgo muy alto de desarrollar algún síntoma CRAB*

*Daño orgánico clasificado como «CRAB» o cualquier otro problema clínico importante vinculado a la progresión del mieloma, como infecciones recurrentes o neuropatía no relacionada con el tratamiento

C – hipercalcemia (> 10 mg/dl)

R – insuficiencia renal (creatinina > 2 mg/dl o aclaramiento de creatinina < 40 ml/min)

A – anemia (hemoglobina < 10 g/dl o disminución > 2g/dl con respecto al valor normal del paciente)

B – enfermedad ósea (una o más lesiones osteolíticas detectadas en el estudio esquelético por radiología convencional, la TC de cuerpo entero de dosis bajas o la PET-TC)

Para el diagnóstico de mieloma sintomático es necesaria la presencia de uno o más síntomas CRAB u otro trastorno importante

Tabla 1.- Se observan parámetros para diferenciar GMSI y mieloma ⁶ Definiciones de GMSI y Mieloma. Dr. Joan Luis Vives Corrons 2016- Hospital clínico Provincial de Barcelona.

❖ Mieloma asintomático (Smoldering myeloma).

En este tipo de mieloma, no presenta síntomas y progresa de manera lenta. La forma de diferenciarlo con la GMSI es que los niveles de proteína M son mayores en la sangre, además puede mostrar células mielomatosas en la médula ósea.

Los marcadores serán menores que en un MM. Posterior al diagnóstico cerca de 5 años después, la mitad de los pacientes progresa un mieloma activo. Se recomienda una observación cautelosa. La exploración PET y RM son importantes para descartar la presencia una patología ósea. “Los investigadores están estudiando los genes de estos pacientes para intentar definir quién puede

⁶ Mieloma múltiple, cáncer de medula ósea (Durie 2015)

progresar a mieloma activo y por lo tanto, podrían beneficiarse de un tratamiento temprano.”⁷

2.2 Mieloma Activo

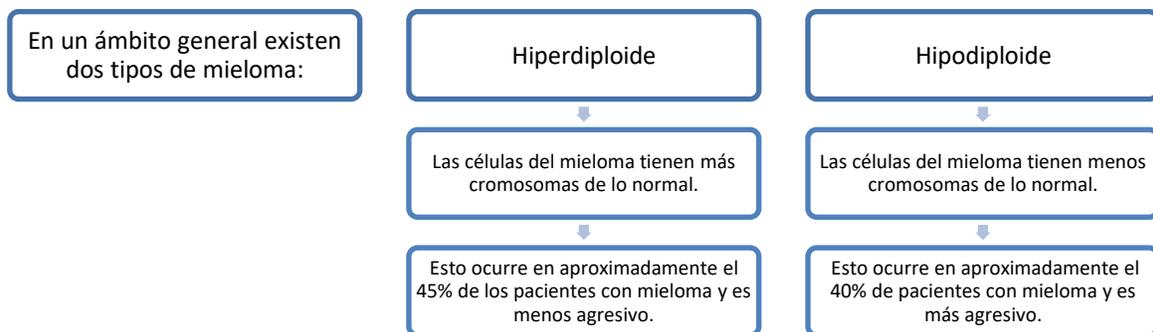
❖ Plasmocitoma solitario

Este corresponde a un tumor localizado, que generalmente se ubica en el hueso. A diferencia de mieloma múltiple. Se ha observado una buena respuesta a tratamientos de radiación o cirugía. Este tipo de mieloma tiene mayor riesgo de desarrollar MM. Se recomienda hacer chequeos de manera regular. Para confirmar el plasmocitoma solitario se debe realizar exploración PET o RM.

3. Mieloma múltiple

Como su nombre lo dice hace referencia a la presentación de varias formas de la enfermedad en lugar de una. La clasificación considera información de la composición genética de las células, análisis FISH y perfil de expresión génica. En cuanto a la clasificación de la patología, estos son los diferentes “tipos” de mieloma múltiple.

Tabla 1 Tipos de mieloma de acuerdo un ámbito general



Nota: Clasificación de manera general de un mieloma. Fuente: Regueiro, Teresa. «Mielomamúltiple en ALTERACIONES CITOGENÉTICAS, CÁNCER HEMATOLOGICO, GMSI, MIELOMA MÚLTIPLE.» (MYELOMA CROWD, 2015.)

⁷ Análisis por hibridación fluorescente in situ (FISH 2016)

4. Mieloma múltiple y proteína CD200⁸

El mieloma múltiple es una Gammapatía monoclonal maligna, en la cual hay una proliferación anómala de las células plasmáticas, las que están encargadas de la producción de proteína monoclonal y en acompañamiento con las células del estroma de la medula ósea secretan citosinas y factores de crecimiento que son los determinantes del cuadro clínico de esta patología.

A partir de 1998, la sumistración de mecanismos como: Talidomina; Bortezomib; y lenalidomida y con el trasplante de células hematopoyéticas se ha mostrado que la esperanza de vida con la enfermedad, se ha incrementado el doble, de 3 a 6 años en paciente, no obstante la patología se puede presentar de manera crónica en algunos casos.

En el año 2015 se ha descubierto que la proteína CD200 tiene relevancia en la biología, inmunología, y pronóstico de este padecimiento. Esta proteína corresponde a una proteína transmembrana de tipo 1a la cual está vinculada con receptores coestimulantes B7. Dicha está constituida por dos dominios extracelulares: 1. Una región transmembrana y 2. Una cola citoplasmática de la cual se desconoce su fisiología.

Pertenece a la familia de la superfamilia de inmunoglobulinas y “Se expresa comúnmente en células de linaje mieloide como macrófagos, células dendríticas, neutrófilos, mastocitos y eosinófilos.” (Vela, y otros 2015)

La proteína CD200 tiene características como:

- Sus receptores se limitan a células de linaje mieloide y linfocitos T.
- Importante en el control de la autoinmunidad, inflamación y respuesta inmune adaptativa.
- La unión de sus receptores con lleva a la disminución de citosinas en algunos macrófagos como: IL-13, TNF α , IFN α , e IL-17.

⁸ Proteína CD200 de mal pronóstico en pacientes con mieloma múltiple (Vela, y otros 2015)

5. Síntomas del mieloma múltiple⁹

- El dolor óseo es el más frecuente del MM. Localizado en la columna, costillas y caderas. El mieloma múltiple causa lesiones en los hueso denominadas líticas, zonas del hueso que pierden calcio y se debilitan, por lo general son doloras y dependiendo de su gravedad pueden llegar a causar fracturas, lo cual se hace evidente por un dolor de aparición súbita. En ocasiones el aplastamiento vertebral al levantar algo de peso ligero o una fractura posterior a un golpe sin mayor consideración suelen ser el primer síntoma de MM.
- Anemia, corresponde al segundo síntoma que se presenta con mayor frecuencia en esta patología, las células de mieloma irrumpen en la médula ósea y producen sustancias que imposibilitan la formación normal de glóbulos rojos lo que genera cansancio, debilidad, fatiga en esfuerzos mínimos. En la anemia puede manifestarse palidez de la piel, uñas o conjuntiva ocular.

“En más del 95% de los casos de MM es fácil observar proteínas anómalas en sangre o en orina que servirá a la vez para orientar el diagnóstico y para hacer un seguimiento de la respuesta al tratamiento.” (Oriol 2018)

6. Diagnóstico

Para el diagnóstico se realizan distintas pruebas estas son:¹⁰

- ❖ **Biopsia de médula ósea** La prueba se realiza y su información ayuda a conocer el pronóstico. Única prueba que determina tanto la presencia como el porcentaje de células del mieloma en la médula ósea.

⁹ Mieloma múltiple (Oriol 2018)

¹⁰ Mieloma múltiple, cáncer de médula ósea (Durie 2015)

- ❖ **Análisis de sangre**
- ❖ **Hemograma completo (HC)** En este examen se considera presencia y gravedad de anemia; recuento leucocitario y plaquetario para ver si se encuentran disminuidos.
- ❖ **Análisis bioquímico**, Empleado para valorar la fisiología renal (creatinina) y hepática, la albúmina, el nivel de calcio y la LDH
- ❖ **Pruebas especiales para proteínas** Muestra la presencia de la proteína monoclonal del mieloma («pico» monoclonal)
- ❖ **Electroforesis de proteínas en suero (SPEP)** Los niveles de proteína de inmunoglobulina anómala del mieloma
- ❖ **Inmunofijación (IFE)** En esta se observan los tipos de cadena pesada (G, A, D, E y M) y cadena ligera (kappa [κ], lambda [λ]) de la proteína del mieloma
- ❖ **Análisis de orina** Prueba de proteína especia; Electroforesis de proteínas urinarias (UPEP); Inmunofijación la cual indica la presencia, la cantidad y el tipo de proteína del mieloma anómala en la orina.

Tabla 2: Criterio de clasificación¹¹

Gammapatía monoclonal de significado incierto	Mieloma asintomático o quiescente	Mieloma sintomático
Banda monoclonal < 30 g/L	Banda monoclonal > 30 g/L y/o	Banda monoclonal en sangre u orina*
Células plasmáticas clonales en médula ósea < 10%	Células plasmáticas clonales en médula ósea > 10%	Células plasmáticas clonales en médula ósea*
No lesión de órgano diana**	No lesión de órgano diana**	Lesión de órgano diana**

* Sin especificar cuantía o límite, ya que lo define la lesión de órgano diana.

** Lesiones de órgano diana (atribuibles al mieloma múltiple): Hipercalcemia; insuficiencia renal; anemia; lesiones óseas; síntomas de hiperviscosidad; amiloidosis o enfermedad por depósito de inmunoglobulinas monoclonales; o infecciones bacterianas recurrentes (> 2 episodios en 12 meses).

[Adaptado del International Myeloma Working Group (2003) Criteria {Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group 2003 1859 /id}].

Nota: En esta tabla se describen criterios de diagnóstico y clasificación mieloma .Fuente: Fulladoza, Xavier. «Criterios diagnósticos de gammapatía monoclonal de significado incierto, mieloma múltiple asintomático y mieloma múltiple sintomático.» *Nefrología* 7, nº 1 (2012).

¹¹ Criterios diagnósticos de gammapatía monoclonal de significado incierto, mieloma múltiple asintomático y mieloma múltiple sintomático (Fulladoza 2012)

CONCLUSIÓN

El mieloma múltiple también conocido por sus siglas MM es una patología progresiva, la cual muestra una proliferación de células plasmáticas, a su vez el incremento de una proteína segregada por estas células denominada proteína M. De acuerdo al criterio CRAB, presenta un daño característico de órganos en donde se puede manifestar un incremento de calcio, insuficiencia renal, anemias y lesiones líticas óseas, este último punto generalmente suele ser el primer indicio de mieloma.

Este padecimiento es un conjunto de algunos tipos de mieloma, la clasificación de este puede ser de acuerdo a su actividad en donde encontraremos mieloma inactivo o activo.

Mieloma inactivo comprende a la Gammapatía de significado incierto (GMSI) y el mieloma asintomático, indolente o smoldering myeloma los cuales tienen semejanzas en donde se observa un incremento de la proteína M, no presentan síntomas y pueden progresar a un mieloma múltiple activo. Sus diferencias son que hay un nivel de proteína M incrementado en la GMSI, sin embargo es menor que en un mieloma asintomático y así también son las probabilidades de progresar a un MM, en el mieloma indolente estas son mayores.

Mieloma activo en esta categoría encontramos el MM y el plasmocitoma solitario. En el plasmocitoma solitario se presenta un tumor solitario que generalmente se ubica en un hueso y es el tipo de mieloma con mayor probabilidad de desarrollar MM.

Hay otros factores que afectan en un mejor pronóstico estos son la función renal, edad y salud del paciente (alguna patología crónica como diabetes, cardiopatía entre otras)

Bibliografía

- «Análisis por hibridación fluorescente in situ.» *Breastcancer* (Recuperado de: <http://www.breastcancer.org/es/sintomas/analisis/tipos/fish>), 2016.
- Aster, Jon, Vinay Kummar, y Abull Abbas. *Robbins Patología Humana*. Novena. Barcelona: Elsevier España, S.L., 2013.
- Cáncer, Instituto Nacional del. «Tratamiento de las neoplasias de células plasmáticas (incluso mieloma múltiple) (PDQ®)–Versión para pacientes.» *Instituto Nacional del Cáncer de los Institutos Nacionales de la Salud de EE. UU.*, 2018.
- Durie, Brian. «Mieloma múltiple, cancer de medula ósea.» *Internacional myeloma foundation*, 2015.
- Firman, Guillermo. «Criterios Diagnóstico Revisados del IMWG para Mieloma Múltiple.» *Medicalcriteria*, 2018.
- Fulladoza, Xavier. «Criterios diagnósticos de gammapatía monoclonal de significado incierto, mieloma múltiple asintomático y mieloma múltiple sintomático.» *Nefrología* 7, nº 1 (2012).
- Lonial, Sagar. «Perspectivas de expertos en Mieloma Múltiple: Una actualización sobre el Grupo Internacional de Trabajo del Mieloma, Diretrices.» Editado por George Davatelis. *Mieloma Multiple* (Comunidad española pacientes mieloma múltiple), 2015.
- Muñoz, Nicolas, Patricio Lara, Josefina Martínez, Sebastián Ortega, y Pablo Soto. «Sospecha Diagnóstica de mieloma múltiple en atención primaria: Reporte de caso.» *ANACEM*, 2017.
- Oriol, Albert. «Mieloma múltiple.» *Fundación contra la Leucemia Josep Carreras*, 2018.
- Regueiro, Teresa. «Mielomamultiple en ALTERACIONES CITOGENETICAS, CANCER HEMATOLOGICO, GMSI, MIELOMA MULTIPLE.» *MYELOMA CROWD*, 2015.
- Springer, American Joint Committee on Cancer. *Plasma Cell Myeloma and Plasma Cell Disorders, AJCC Cancer Staging Manual*. Octava. New York, NY, 2017.
- Vela, J., y otros. «Proteína CD200 de mal pronóstico en pacientes con mieloma múltiple.» *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, nº 4 (2015): 438-443.