



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

MIELOMA MULTIPLE Y PLASMOCITOMA.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

NORA NELLY GOMZÁLEZ VILLARREAL

TUTOR: C.D. FERNANDO TENORIO ROCHA

ASESORA: Esp. LAURA MARGARITA MÉNDEZ GUTIÉRREZ

MÉXICO, D.F.

2009



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A mis padres

Sr. Lorenzo González Flores

Sra. Ana Villarreal de los Santos

Por el cariño, por su ejemplo, impulso y apoyo, por estar cerca de mí y lograr una meta más en mi vida.

A mi esposo:

Dr. Erasto García Ramos

Te agradezco todo el apoyo y comprensión que a lo largo de éstos años me has brindado y por saber infundir en mí la fortaleza necesaria para continuar siempre adelante y no dejarme vencer por duro que fuera el camino, te quiero y muchas gracias.

A mis hijos:

Dayanna Itzel, Ana Clyde, Oscar Yael

Por su alegría y amor haciendo de mi vida algo especial. Son mis tesoros y quienes me motivan a mi superación. Y aunque no lo diga muy a menudo estoy orgullosa de ustedes y los quiero mucho.

A mis hermanos:

Horacio e Ignacio:

En quienes siempre he encontrado total apoyo y gran cariño y a quienes les deseo lo mejor en la vida.

A mi abuelita:

Sra. Elena Flores Alonso

Con admiración, amor y respeto.

A la familia:

García Ramos

Con afecto y agradecimiento

Con orgullo y admiración para la Universidad Nacional Autónoma de México.

Por el privilegio de pertenecer a la Facultad de Odontología

A mi tutor:

C.D: Fernando Tenorio Rocha

Por su gran colaboración en la formación de esta tesina

A mi asesora:

C.D. Esp. Laura Margarita Méndez Gutiérrez

Por sus finas atenciones en la elaboración de este trabajo.

A la C.D. Esp. Luz Ma. Del Carmen González García

Por su apoyo y motivación en el Seminario

A los Doctores del Seminario

Por que me impartieron sus conocimientos.

Al Honorable Jurado

Con todo el respeto que se merecen.

INDICE

INTRODUCCION	8
ANTECEDENTES.....	9
CAPITULO I PLASMOCITOMA	
1.1 DEFINICIÓN	11
1.2 CLASIFICACIÓN	12
1.3 FRECUENCIA	13
1.4 MORBIMORTALIDAD	13
1.5 GÉNERO	13
1.6 EDAD.....	13
1.7 CAUSAS.....	14
1.8 PATOFISIOLOGÍA	14
1.9 CARACTERÍSTICAS CLINICAS	15
1.9.1 Plasmocitoma óseo solitario.....	15
1.9.2 Plasmocitoma extramedular solitario.....	17
1.10 CARACTERÍSTICAS RADIOGRÁFICAS	18
1.11 HISTOPATOLOGÍA	18
1.12 DIAGNÓSTICO	19
1.13 TRATAMIENTO	20
1.14 CUIDADO AMBULATORIO POSTERIOR	22
1.15 PRONÓSTICO	23

CAPÍTULO II MIELOMA MÚLTIPLE

2.1 DEFINICIÓN Y SINONIMIA	25
2.2 ETIOLOGÍA	28
2.3 INCIDENCIA Y PREVALENCIA	29
2.4 PATOGENIA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS	31
2.4.1 Hipercalcemia.....	38
2.4.2 Infecciones bacterianas.....	40
2.4.3 Insuficiencia renal.....	41
2.4.4 Anemia.....	42
2.4.5 Hiperviscocidad.....	42
2.4.6 Manifestaciones neurológicas.....	43
2.4.7 Manifestaciones bucales.....	43
2.5 HISTOPALOGÍA	46
2.6 DIAGNÓSTICO	47
2.7 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	54
2.8 TRATAMIENTO	56
2.9 PRONÓSTICO	66
CONCLUSIONES	68
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	70

INTRODUCCION

La primera proliferación neoplásica de células plasmáticas fue descrita por Darlrymple y Bence-Jones en 1846. Ellos describieron una proliferación neoplásica diseminada de células plasmáticas que se caracterizaba por marcada proteinuria y dolores óseos. Rutziky en 1873 dió el término de mieloma múltiple para esta enfermedad.

Las neoplasias malignas originadas a partir de tejido linfoide como tipo B (linfocitos B y células plasmáticas) incluyen: mieloma múltiple y plasmocitoma solitario. Los plasmocitomas solitarios (PS) son proliferaciones localizadas de linfocitos B ó células plasmáticas que pueden aparecer en cualquier lugar donde existan formaciones del sistema reticuloendotelial.

Se clasificación en plasmocitoma óseo solitario (POS) y plasmocitoma extramedular (PEM). El mieloma múltiple es una enfermedad fatal con una supervivencia media de 2-3 años. El plasmocitoma solitario corresponde a una etapa inicial la cual progresa a mieloma múltiple que se produce en un 50% de los pacientes.

En el tratamiento del mieloma múltiple, lo primero que hay que considerar es qué pacientes deben tratarse, ya que aquellos con mieloma múltiple asintomático y mieloma múltiple sin respuesta o que no progresa pueden permanecer estables durante muchos años sin requerir tratamiento. Una vez que se considera que el paciente es sintomático, hay que decidir el tratamiento óptimo para erradicar el clon tumoral y el tratamiento de soporte.

Dentro de la primera vertiente, los pacientes deben considerarse desde dos puntos de vista: los que podrían recibir quimioterapia en dosis altas con rescate de células progenitoras (trasplante) y los que por edad o enfermedades asociadas no son candidatos a esta estrategia.

ANTECEDENTES

Gracias a la paleopatología se ha descubierto que el mieloma múltiple es una enfermedad que ha afligido a la humanidad desde remotas épocas.¹ Los dos primeros pacientes de la literatura moderna fueron descritos por el Dr. Samuel Solly, quién le asignó el nombre de mollities ossium.² El Dr. Henry Bence Jones estudió especímenes de orina proporcionados por los Dres. MacIntyre y Watson y describió las llamadas proteínas de Bence Jones (BJ).³ El Dr. John Dalrymple informa sus hallazgos detectados en los huesos y presenta unos dibujos de las células encontradas en éstos que sin duda corresponden a plasmocitos.⁴ En 1873 Rustizky describió otro paciente y utilizó por primera vez el término mieloma múltiple para resaltar las variadas lesiones óseas que estaban presentes.⁵ En 1889 Otto Kahaler publicó una revisión sobre la enfermedad que se dio a conocer como “Enfermedad de Kahaler”.⁶ Sin embargo, los italianos le suelen llamar “enfermedad de Bozzolo”⁷ en honor de su compatriota Camillo Bozzolo (1845 -1920).

El primer caso publicado en E.U.A. fue el de los Dres. Herrick y Hetoen en 1894.⁸ El término de “célula plasmática” fue utilizado por primera vez por el patólogo alemán Wilhelm von Waldeyer Hartz (1836-1921).⁹ Sin embargo, existe la probabilidad de que lo que describió hayan sido células cebadas, siendo hasta 1890, que Ramón y Cajal las describiera con precisión.¹⁰ Pero fue James Homer Wright (1869-1928) hasta 1900, quien publicó sus descubrimientos relacionados con los plasmocitomas, demostrando que eran las células malignas del mieloma. Arinkin, en 1927, destacó la importancia del aspirado de médula ósea en el diagnóstico del mieloma múltiple y posteriormente, en 1938, Rosenthal y Vogel confirmaron esta aseveración. Una relación entre las proteínas de BJ y las séricas del mieloma se demostró hasta 1956. La hiperglobulinemia fue reconocida por Perlzweig y col. En

1928. En 1939 Longsworth y col. Emplearon la electroforesis en el estudio del mieloma demostrando la existencia del pico monoclonal. La crioglobulinemia, fue reconocida por Wintrobe y Buell en 1933, aunque el término fue introducido por Lerner y Watson hasta 1947. El conocimiento del tratamiento se inició años después con el advenimiento de la radioterapia, ha sido más acelerado pero dista mucho de llegar a la meta que todos deseamos. Durante décadas sólo sirvió la radioterapia misma, hasta que Blokhin y cols. Reportaron resultados exitosos con la mostaza fenilalanina entonces llamada sarcolisina y en 1962, Bergsagel y cols. Informaron que ésta ahora llamada Melfalán, podía inducir remisiones en aproximadamente un tercio de los pacientes con mieloma. Finalmente, llegaron múltiples combinaciones medicamentosas, pero el grupo del Myeloma Trialists Collaborative Group demostró, en 1999, que ninguna de ellas era superior a la combinación de Melfalán Prednisona. Ahora se cuenta con múltiples recursos como el trióxido de arsénico, el bortezomib, las autovacunas, el ATRA y hasta el interferón alfa, asociados a terapias de apoyo como los bifosfonatos.

CAPITULO I

PLASMOCITOMA

1.1 DEFINICIÓN.

Un plasmocitoma es una masa solitaria de células plasmáticas neoplásicas monoclonales que se encuentran a nivel óseo (plasmocitoma óseo solitario) o en tejidos blandos (plasmocitoma extramedular). Estos son tumores infrecuentes que abarcan entre un 5-10 % de las neoplasias de células plasmáticas. Los plasmocitomas solitarios (PS) son proliferaciones localizadas de células plasmáticas que pueden aparecer en cualquier lugar donde existan formaciones del sistema reticuloendotelia.¹¹ Fig.1

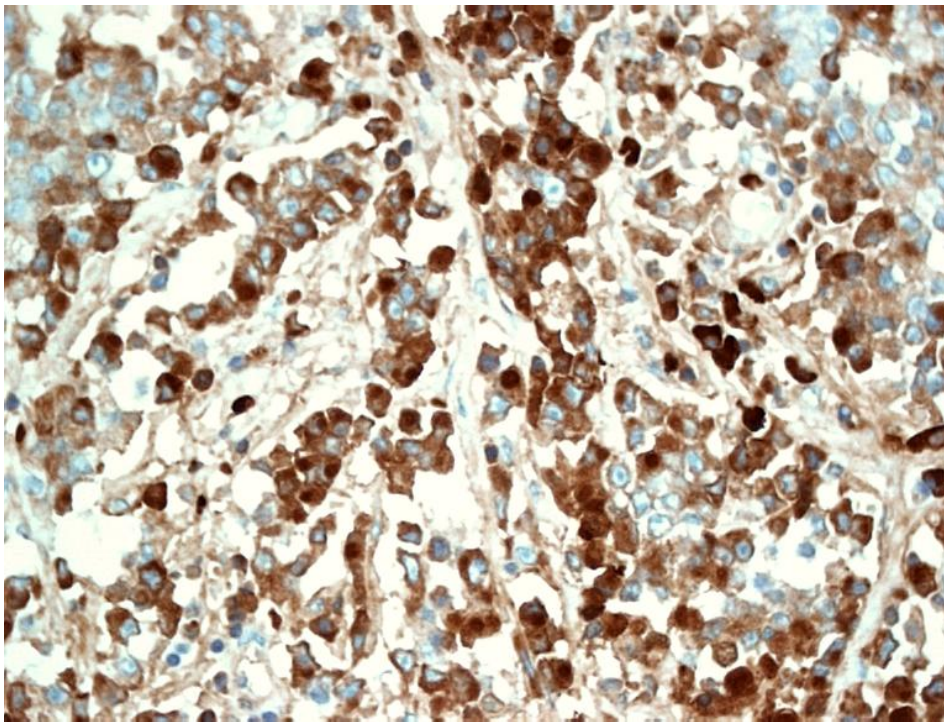


Fig. 1 Las células plasmáticas pueden acumularse en el hueso y producir tumores pequeños llamados plasmocitomas.¹

1.2 CLASIFICACIÓN.

Para simplificar los plasmocitomas solitarios pueden ser divididos en dos grupos de acuerdo a su localización:

- 1) Plasmocitomas óseos (POS).
- 2) Plasmocitomas extramedulares (PEM).

Los plasmocitomas óseos solitarios (POS) fig 2 afectan sobre todo a los huesos largos y esqueleto axial, siendo rara su localización a nivel de cabeza y cuello; cuando ocurre esta localización las áreas premolar y molar de la mandíbula son las más frecuentemente afectadas.

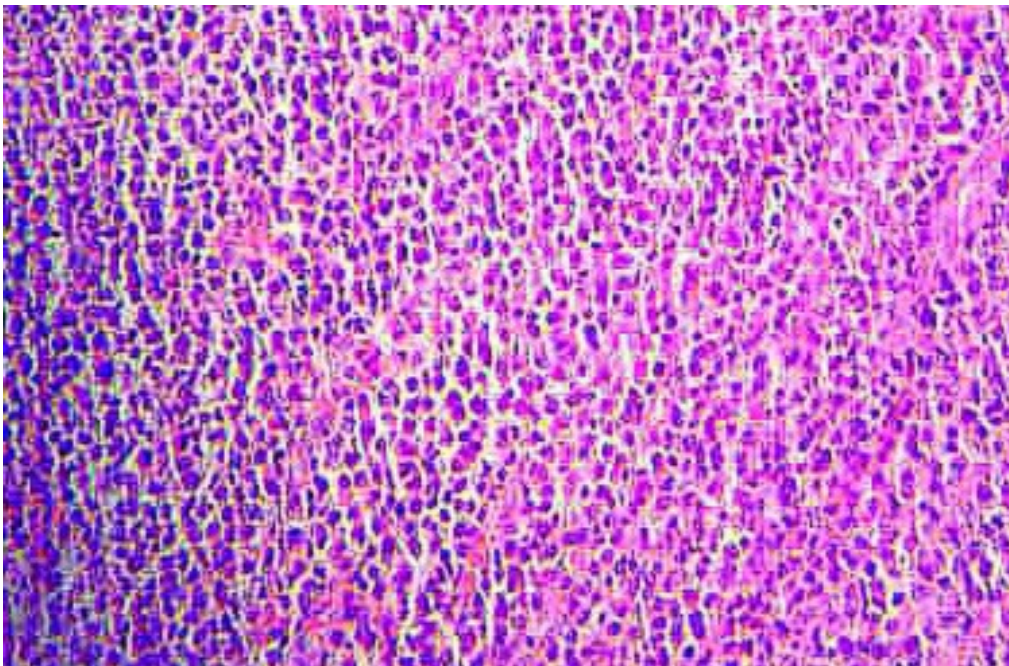


Fig. 2 Plasmocitoma Solitario. Sábanas de células plamáticas atípicas.¹

Los plasmocitomas extramedulares (PEM) se localizan en áreas submucosas y entre un 80 - 90 % acontecen a nivel de cabeza y cuello, específicamente a nivel del tracto aerodigestivo superior, afectando con mayor frecuencia a

fosa, senos paranasales y rinofaringe. La localización laríngea es excepcional, siendo la epiglotis la estructura más frecuentemente afectada.¹²

1.3 FRECUENCIA.

Los plasmocitomas óseos solitarios representan menos del 5% de las gamapatías monoclonales¹³ y el plasmocitoma extramedular el 3% de las mismas.

1.4 MORBIMORTALIDAD.

1) El plasmocitoma óseo solitario evoluciona a mieloma múltiple en 50 a 60% de los pacientes.¹⁵ La sobrevida media es de 10 años.¹⁶

2) El plasmocitoma solitario extramedular evoluciona a mieloma múltiple en 11-30% de los pacientes a los 10 años. La sobrevida a 10 años es 70%.

1.5 GENERO.

El plasmocitoma óseo solitario tiene una relación hombre/mujer de 2:1, tres cuartas partes de los extramedulares afectan a los hombres.¹⁷

1.6 EDAD.

Para ambos óseo y extramedular la edad de presentación es 55 años, 10 años más jóvenes que el mieloma múltiple.¹⁸

1.7 CAUSAS.

No hay causa definida para el plasmocitoma óseo solitario, sin embargo en las formas extramedulares la forma de presentación mucosa del tracto aerodigestivo (>80%) se sospecha que pueda estar relacionada con estimulación de irritantes inhalados o infección viral.¹⁹

1.8 PATOFISIOLOGÍA.

El plasmocitoma puede asentar en cualquier parte del cuerpo. Un plasmocitoma óseo solitario deriva de las células plasmáticas localizadas en médula ósea, mientras que el plasmocitoma extramedular se considera que deriva de las células plasmáticas de las superficies mucosas.¹⁹ Ambas representan un grupo diferente de neoplasias en términos de localización, progresión tumoral, y tasa de sobrevida.²⁰ Algunos autores sugieren que el plasmocitoma óseo solitario representa linfoma de células marginales con diferenciación plasmocitaria extensa.²¹

Tanto el plasmocitoma óseo solitario como el plasmocitoma extramedular sin embargo, comparten muchos de los elementos biológicos de otras células plasmáticas.

Los estudios citogenéticos muestran pérdida recurrente en el brazo largo del cromosoma 13 y en el brazo corto del cromosoma 14, así como ganancias en el brazo largo del cromosoma 19, largo del 9 y corto del 1.²² La interleukina 6 (IL-6) es todavía considerada el principal factor de crecimiento en la progresión de los trastornos de células plasmáticas.¹⁴ Los roles específicos de los marcadores de superficie, moléculas de adhesión y angiogénesis en plasmocitoma solitario, necesitan ser estudiados más.

En un estudio de Kumar y col, el alto grado de angiogénesis en plasmocitoma óseo solitario, estuvo asociado a progresión más rápida a mieloma múltiple.

Algunos han postulado que el plasmocitoma óseo solitario es un paso intermedio desde la gamapatía monoclonal de significado incierto a mieloma múltiple.

1.9 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS..

1.9.1 Plasmocitoma óseo solitario.

El síntoma más común es el dolor en el sitio de la lesión esquelética debido a la destrucción ósea por infiltración con células plasmáticas tumorales.²³

Fracturas de cuerpos vertebrales lumbares y dorsales pueden producir dolor severo por compresión. Algunos pacientes pueden experimentar compresión de las raíces o de la médula espinal.¹⁴ La compresión de la médula representa una emergencia oncológica/neuroquirúrgica que requiere inmediato diagnóstico y tratamiento para evitar daño definitivo, (paraplejía, disfunción vesical e intestinal, dolor crónico).

El dolor pleurítico debido a fracturas costales o claviculares patológicas, se asocian con marcado dolor en la zona.

Puede comprometer cualquier hueso, pero tiene predisposición por la médula ósea del esqueleto axial. La enfermedad espinal es observada en 34 a 72 % de los casos.

Las vértebras torácicas están más frecuentemente comprometidas, seguidas por las lumbares, sacras y cervicales.⁴ Fig.3. Las costillas, esternón, clavícula o escápula se afectan en el 20% de los casos.²⁴ El examen físico está relacionado con el sitio de compromiso, presentándose como masa dolorosa,

fractura patológica o compresión de las raíces y médula espinal. Los pacientes con compromiso de huesos largos pueden presentar fracturas patológicas.¹²

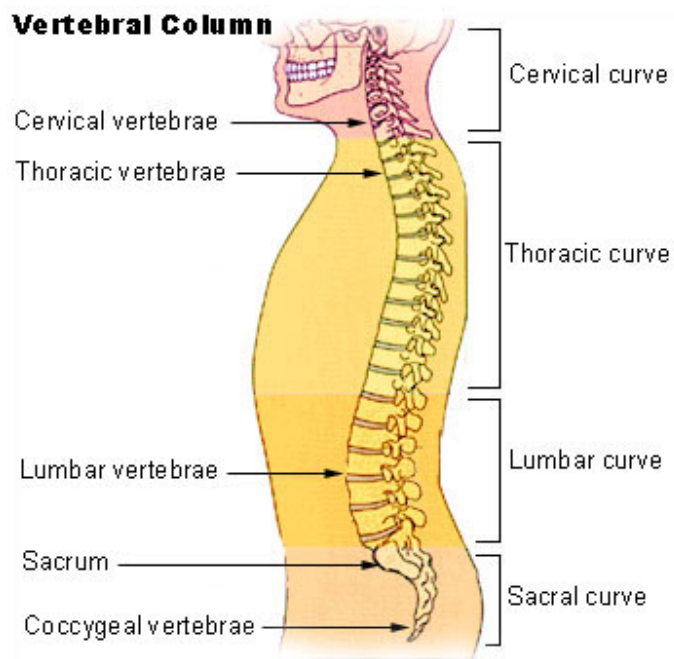


Fig. 3 Columna vertebral.⁷

Ocasionalmente los pacientes con plasmocitoma óseo solitario se presentan con polineuropatía¹⁹ o con hallazgos consistentes con el síndrome de POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, proteína M y cambios cutáneos).²⁰

1.9.2 Plasmocitoma extramedular solitario.

Se presenta como una masa que crece en el tracto aerodigestivo en el 80 a 90% de los casos, a menudo con diseminación a los ganglios linfáticos, aunque también se pueden afectar otros sitios.

Las manifestaciones comunes incluyen inflamación, cefalea, rinorrea, epistaxis, obstrucción nasal, odinofagia, ronquera, disfonía, disfagia, disnea, dolor epigástrico y hemoptisis.¹⁸

Los síntomas por afectación de otros tejidos están asociados con el sitio y el tamaño del tumor y la compresión y o compromiso de estructuras vecinas.

Los plasmocitomas extramedulares que comprometen el pulmón más comúnmente se presentan como nódulos o masas hiliares.

Aunque el plasmocitoma extramedular puede ocurrir en cualquier sitio, 80 a 90 % de los tumores se desarrollan en cabeza y cuello especialmente en tracto aerodigestivo.

Aproximadamente 80% de los casos comprometen la mucosa de senos paranasales, faringe, cavidad nasal, encías o mucosa oral.

Una masa (plasmocitoma) en esta área es el hallazgo más común con compresión o invasión de estructuras vecinas. Los pacientes con tumor en base de cráneo se pueden presentar con parálisis de pares craneales.

Hay reportes de casos de compromiso de vejiga urinaria, vesícula, sistema nervioso central, órbita, tracto gastrointestinal, hígado, bazo, páncreas, pulmón, mama, piel, testículos, parótida, mediastino, tiroides. En 30 a 40 % de los casos, los ganglios linfáticos están afectados en la presentación o en las recidivas.

1.10 CARACTERÍSTICAS RADIOGRÁFICAS.

En la radiografía el plasmocitoma óseo solitario, clásicamente tiene un aspecto osteolítico con un margen claro. En el plasmocitoma extramedular solitario, las radiografías muestran destrucción en la mayoría de los pacientes con compromiso de cavidad nasal o compromiso de senos paranasales.

1.11 HISTOPATOLOGÍA.

El plasmocitoma óseo solitario revela infiltración ósea por células plasmáticas monoclonales. El plasmocitoma extramedular muestra infiltración por células plasmáticas monoclonales, con crecimiento submucoso, requiriendo biopsia profunda, o biopsia abierta o extirpación completa dependiendo de la localización del tumor.²⁴ Histológicamente se clasifican como de bajo, intermedio o alto grado.²⁵ Fig.4

Wiltshaw clasificó los plasmocitomas de tejidos blandos en 3 estadios como sigue:

Estadio I. Limitado a un sitio extramedular.

Estadio II. Compromiso de ganglios linfáticos regionales.

Estadio III. Múltiples metástasis.

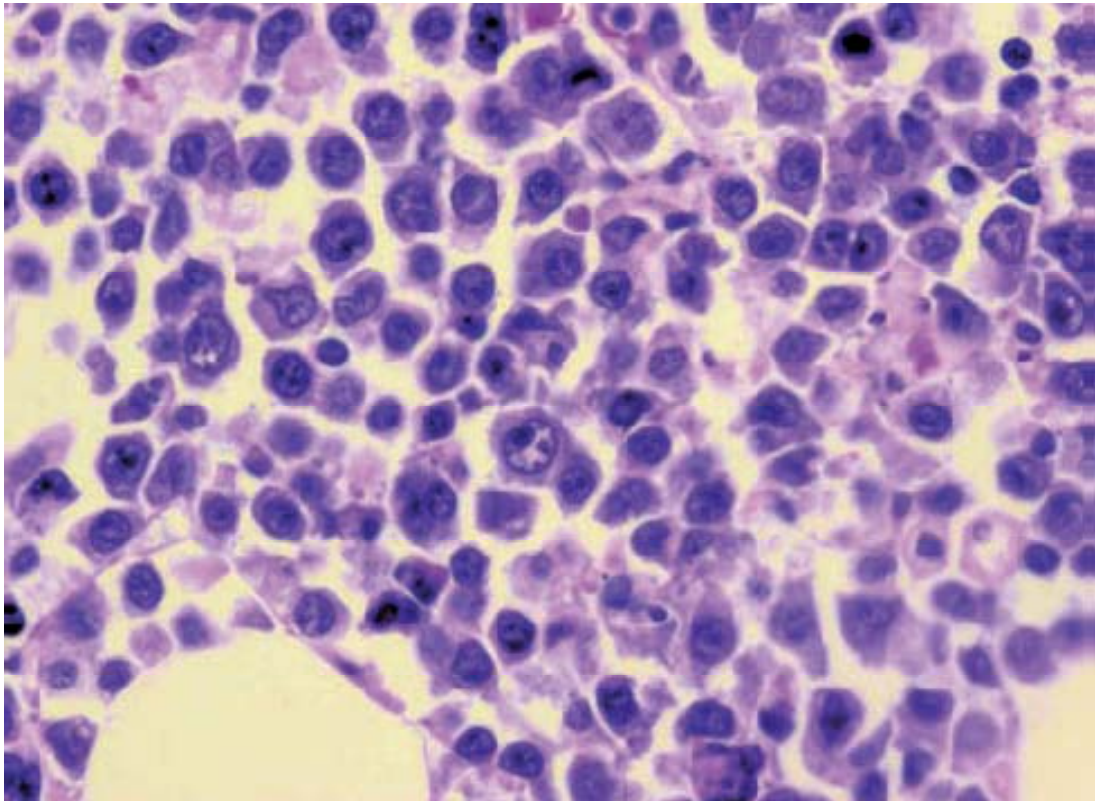


FIG.4 Imàgen histològica del plasmocitoma de alto grado: cèlulas de mediano y gran tamaño de hàbito plasmocitoide, con núcleo basòfilo, hipercromàtico y gran nucléolo.¹

1.12 DIAGNÓSTICO.

Criterios diagnòsticos para plasmocitoma óseo solitario:

Los criterios para diagnosticar plasmocitoma óseo solitario varía entre los autores.¹³ Algunos incluyen pacientes con más de una lesión y niveles elevados de proteínas de mieloma y excluyen pacientes cuya enfermedad progreso dentro de los dos años o cuyo nivel de proteinemia persistió después de la radioterapia. Los criterios actualmente aceptados son.^{14:}

1. Área única de destrucción ósea debido a células plasmáticas clonales.
2. Una población numerosa de células plasmáticas en medula ósea.⁵

3. Ausencia de lesiones óseas líticas u otro compromiso tisular (no evidencia de mieloma).
4. Ausencia de anemia, hipercalcemia o insuficiencia renal atribuibles a mieloma.
5. Baja concentración de proteínas monoclonales séricas o urinarias, si es que están presentes.

Criterios diagnósticos para plasmocitoma extramedular.

Los criterios diagnósticos de plasmocitoma extramedular son:

- 1) Biopsia tisular que muestra células plasmáticas monoclonales.
- 2) Infiltración de médula ósea por células plasmáticas que no excedan de 5% de todas las células nucleadas.
- 3) Ausencia de lesiones óseas líticas o compromiso de otros tejidos (ausencia de mieloma).
- 4) Ausencia de hipercalcemia o insuficiencia renal.
- 5) Baja concentración de proteínas M, si está presente.

1.13 TRATAMIENTO.

Plasmocitoma óseo solitario

La radioterapia local es el tratamiento de elección.¹³

El control local se logra 88 a 100% de los pacientes, virtualmente todos los

pacientes tienen tratamiento sintomático¹³ y la recurrencia tumoral es de aproximadamente 10%.

La mayoría de los centros usan 40 Gy para lesiones espinales y 45 para lesiones en otros huesos. Para lesiones más grandes de 5 cm. 50 Gy deben considerarse.

No hay relación entre la dosis y la desaparición de la proteína monoclonal en una serie de pacientes con plasmocitoma óseo solitario.²²

Las proteínas monoclonales se reducen marcadamente después de radioterapia en la mayoría de los pacientes, pero la desaparición se observa solo en 20 a 50% de los pacientes.²⁵

La cirugía está contraindicada en ausencia de inestabilidad estructural o compromiso neurológico.²⁶

La quimioterapia puede ser considerada en los pacientes que no responden a la radioterapia y el tratamiento es similar a los regímenes utilizados en mieloma múltiple.

No hay lugar para la quimioterapia adyuvante en el plasmocitoma óseo solitario.

Plasmocitoma extramedular

La radioterapia es el tratamiento de elección.

Cuando una lesión es completamente reseca, la cirugía provee los mismos resultados que la radioterapia.

La terapia combinada (cirugía y radioterapia) es un tratamiento aceptado dependiendo de las características quirúrgicas que permitan su acceso quirúrgico y así ofrecer mejores resultados.¹²

La dosis óptima para control local es 40-50 Gy (dependiendo del tamaño tumoral) aplicadas en el término de 4-6 semanas.^{13, 14,16}

Debido a la alta tasa de compromiso ganglionar esas zonas deben ser incluidas en campo de radiación.¹²

La radioterapia adyuvante debe ser recomendada para pacientes con márgenes quirúrgicos positivos.

La quimioterapia puede ser considerada para pacientes con enfermedad refractaria o recidivada, con los mismos regímenes que para mieloma múltiple.²⁶

La quimioterapia adyuvante puede ser considerada para pacientes con tumores más grandes de 5 cm. así como aquellos con histología de alto grado.

Tratamiento quirúrgico

Aunque la resección quirúrgica no es aconsejada para el tratamiento del plasmocitoma óseo solitario, cuando hay compromiso de columna a veces son necesarios estos tratamientos para restablecer la arquitectura normal de la columna u otros huesos afectados. Si es posible la resección de la lesión, incluyendo disección de ganglios linfáticos, debe ser intentado para los plasmocitomas extramedulares.

1.14 CUIDADO AMBULATORIO POSTERIOR.

La evaluación periódica para la progresión y desarrollo de mieloma múltiple es recomendada cada 6 semanas por los primeros 6 meses en plasmocitomas óseos solitarios y extramedulares. Se deben realizar los

siguientes tests: Recuento completo de células sanguíneas, panel metabólico completo con LDH calcio fósforo, PCR, y beta2 microglobulina. Eritrosedimentación, electroforesis sérica con inmunofijación, cuantificación de inmunoglobulina sérica. Electroforesis urinaria con inmunofijación (en muestra de 24 (hs). Evaluación ósea completa.

1.15 PRONÓSTICO.

Plasmocitoma óseo solitario.

Progresa a mieloma múltiple en una tasa de 65 a 84% a 10 años y 65 a 100% a 15 años. La tasa promedio de conversión a mieloma múltiple es 2 a 5 años con una tasa de sobrevida 15 a 46%. El tiempo medio de sobrevida es 10 años. Kyle describió 3 formas de fallo de tratamiento¹⁶ desarrollo de mieloma múltiple (54%), recurrencia local (11%) y desarrollo de nuevas lesiones óseas en ausencia de mieloma múltiple 2%.

La probabilidad de evolucionar de plasmocitoma óseo solitario a mieloma múltiple está en relación a:

1. Tamaño de la lesión de más de 5 cm.
2. Pacientes de más de 40 años,
3. Alto nivel de proteína M,
4. Persistencia de la proteína M después del tratamiento,
5. Lesiones espinales.

En un estudio de Wilder y col la sobrevida libre de mieloma fue de 91% versus 29% en pacientes cuya proteína M no se resolvió al año de la radioterapia.²⁵

Plasmocitoma extramedular.

La tasa de supervivencia a 10 años es 70%. La tasa de progresión a mieloma múltiple es menor que en plasmocitoma óseo solitario y va desde el 11 a 30% a los 10 años. Los pacientes con plasmocitoma extramedular que progresan a mieloma múltiple tienen una tasa de supervivencia a los 5 años de 100% comparados con 33% de plasmocitomas óseos solitarios.²⁸ En una revisión de 721 casos de Alexiou y col, después del tratamiento, aproximadamente 65% de los pacientes estuvieron libres de recurrencia y no progresaron a mieloma múltiple, 22% experimentaron recurrencia y 15% de los casos evolucionaron a mieloma múltiple.¹⁴

En un estudio, el control local siguiendo a la radioterapia se logró en 83% de los casos con bajo grado versus 17% en los tumores de grado intermedio o alto.

CAPITULO II

MIELOMA MULTIPLE

2.1 DEFINICIÓN Y SINONIMIA.

El mieloma múltiple fig. 5 es la segunda neoplasia linfática en orden de frecuencia y los nombres alternativos son: plasmocitoma maligno, plasmocitoma del hueso, mieloma de células plasmáticas, discracia de células plasmáticas, enfermedad de Kahaler.



Fig.5 Imagen de mieloma múltiple.⁸

El mieloma múltiple es un tipo de cáncer en el que la célula que se maligniza es la célula plasmática con crecimiento y formación de un tumor, que dada su localización, suele encontrarse en la médula ósea. Al proliferar estas células de manera anormal, pueden impedir el desarrollo del resto de las células sanguíneas que se forman en la médula ósea. Las células plasmáticas malignas no protegen frente a las infecciones, pues los anticuerpos que producen son defectuosos, son todos iguales (monoclonales) y para que fueran efectivos frente a las infecciones, deberían ser diferentes y en cantidad suficiente.

Las tres variedades de los tumores de células plasmáticas son indistinguibles histológicamente: solitario, extramedular y mieloma múltiple. Se diferencian en base a una combinación de pruebas histológicas específicas y estudio de afectación sistémica. Un buen diagnóstico es indispensable, pues el tratamiento y la supervivencia son diferentes.

El mieloma múltiple es una enfermedad fatal con una supervivencia media de 2 a 3 años. En los plasmocitomas solitarios el indicador pronóstico es la progresión a mieloma múltiple, que se produce en el 50 % de los pacientes diagnosticados de plasmocitomas solitarios entre los 3 y 5 años del diagnóstico.

Los mielomas múltiples son neoplasias de una sola clona de células plasmáticas que se caracterizan por presentar proliferación de células plasmáticas en la médula ósea, infiltración de los tejidos adyacentes con células plasmáticas maduras e inmaduras y producción de una inmunoglobulina, que generalmente es IgG o IgA monoclonal (juntas denominada "proteína M").Fig. 6

Los mielomas múltiples a menudo se mencionan en un contexto de "lesiones metastásicas" de los huesos, también en ocasiones se les considera tumores óseos primarios.

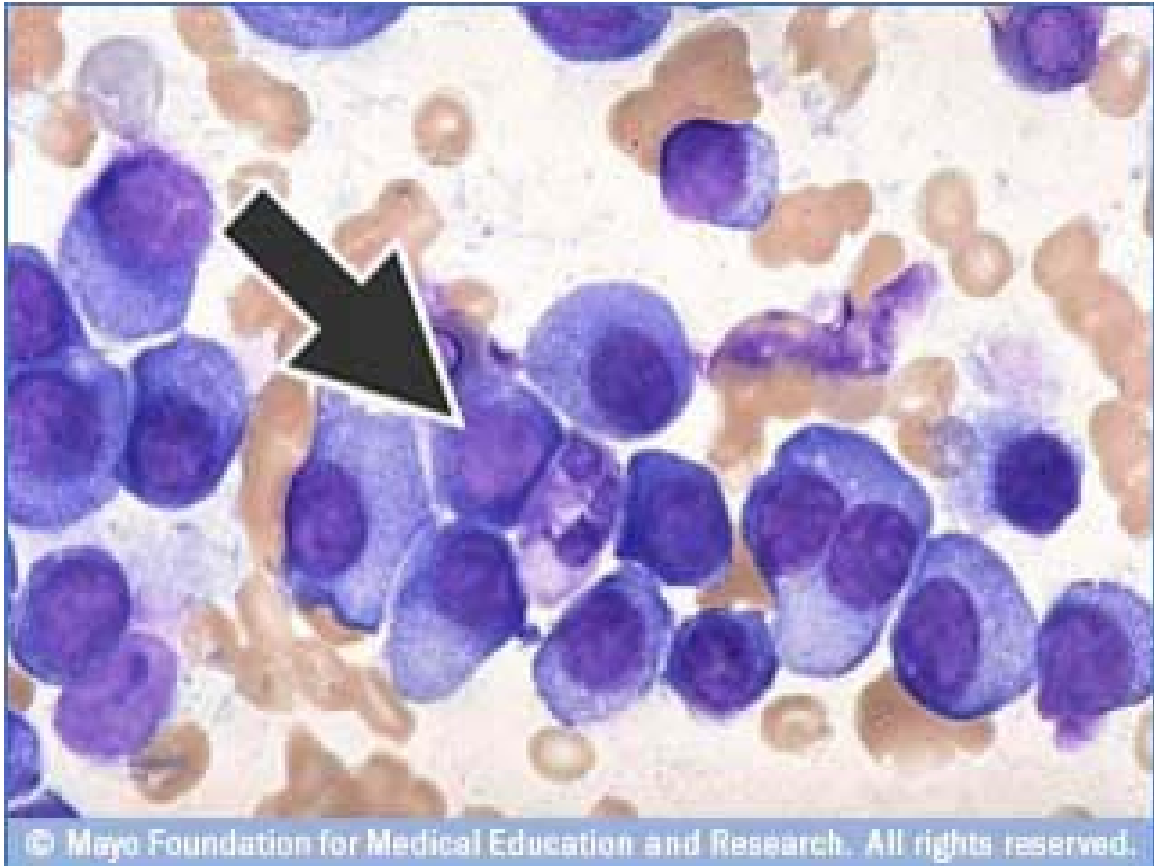


Fig 6. El mieloma múltiple es un cáncer desarrollado a partir de las células plasmáticas de la médula ósea.⁸

El mieloma múltiple es una enfermedad de las células plasmáticas que secundariamente producen lesiones de naturaleza osteolítica localizadas en distintas partes del esqueleto o desarrolla una osteopenia generalizada, los síntomas del dolor óseo habitualmente son provocados por movimiento y están ausentes en reposo. Las manifestaciones clínicas son variables y van desde:

Fracturas óseas.

Insuficiencia renal: es multifactorial, pero tienen una función importante las cadenas monoclonales de bajo peso molecular.

Susceptibilidad a la infección: proliferación de células plasmáticas interfiere en la función normal del sistema inmunitario.

Anemia: compromiso de la médula ósea, destrucción de la capacidad hematopoyética, anemia normocrómica y normocítica, leucocitopenia, trombocitopenia.

Hipercalcemia: está presente en la etapa inicial en 25% de los casos de mieloma múltiple.

Y a veces alteraciones de la coagulación, sintomatología neurológica y manifestaciones vasculares de hiperviscosidad.

2.2 ETIOLOGIA

La etiología del mieloma es desconocida, pero se han advertido algunos factores que contribuyen a su aparición. Se observó que el mieloma aparecía con mayor frecuencia en las personas expuestas a la radiación de las cabezas nucleares en la Segunda Guerra Mundial, al cabo de un periodo de latencia de 20 años. También varios estudios han planteado que las radiaciones ionizantes puedan inducir el mieloma, basándose en la elevada mortalidad en radiólogos y en empleados de plantas nucleares.

Parecería que una exposición prolongada a bajas dosis de radiaciones, como sucede en los radiólogos, tendría un efecto inmunosupresivo.

Sustancias químicas: Estos factores de riesgo están en relación con las exposiciones ocupacionales, se han encontrado algunas profesiones que

presentan un exceso de incidencia del mieloma múltiple. Tales son los granjeros, los trabajadores expuestos al manejo de arsénico o de asbestos, los trabajadores de la goma, etc. De todos modos no hay suficientes evidencias de asociaciones. Entre las sustancias químicas consideradas como de riesgo están la fenitoína, la sulfpirazona, el benzotriclorido, etc.

Mayores estudios son necesarios para evaluar la importancia de los factores inmunogenéticos y las exposiciones ambientales, incluyendo radiaciones y ocupaciones. Es posible que algunos agentes puedan actuar a través de una estimulación antigénica o a través de la supresión de la función inmunorreguladora.

Defectos citogenéticos: En trabajos de experimentación se encontraron anomalías cromosómicas, sobre todo del cromosoma 14, que también fueron detectadas en situaciones clínicas.

También a ciertos virus como el del SIDA, el de Epstein-Barr y los que poseen ARN tipo C y la predisposición genética.²⁹

2.3 INCIDENCIA Y PREVALENCIA

La incidencia del mieloma aumenta con la edad. La edad media en que se establece el diagnóstico es de 68 años y sólo un 15% de los casos se diagnostica antes de los 50 años.

El mieloma múltiple constituye por frecuencia, la segunda neoplasia linfática. Según datos de 2006 en EE. UU. su incidencia es de 56 casos nuevos por cada 1.000.000 de habitantes por año, notablemente parecida en todos los países del mundo. Además se sitúa como la décima causa de muerte por cáncer en números absolutos (3,8 muertes por cada 100.000 habitantes por

año).La probabilidad que un hombre desarrolle un mieloma es un 50% superior al de la mujer.

Los individuos de raza negra tienen el doble de probabilidades de desarrollar un mieloma que los de raza blanca.Fig.6

En la República Mexicana hay escasa información sobre la incidencia del mieloma múltiple. En el año 2000, de acuerdo con la distribución porcentual de casos de diferentes enfermedades reportadas por la Secretaría de Salud, se encontraron 780 casos de mieloma múltiple. En Monterrey, Nuevo León, un hospital de Instituto Mexicano del Seguro Social reportó un total de 84 casos en el año 2006.³⁰

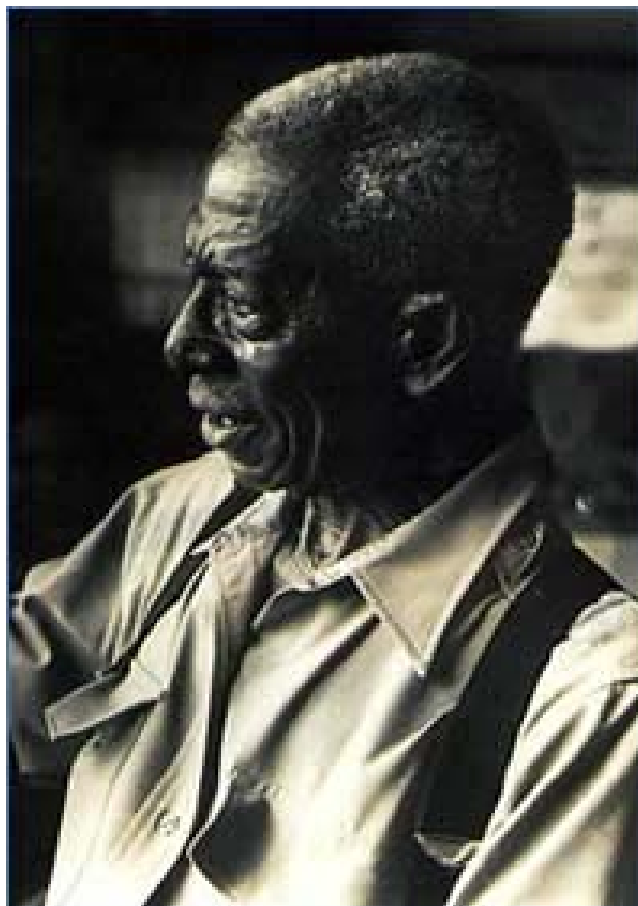


Fig. 6 Mieloma múltiple más común en personas de raza negra.³

2.4 PATOGENIA Y MANIFESTACIONES CLINICAS

Signo clínico	Causa subyacente	Mecanismo patógeno
Hipercalcemia, fracturas patológicas, compresión de la médula espinal, lesiones óseas líticas, osteoporosis, dolor óseo.	Destrucción del esqueleto	Expansión tumoral, producción de OAF por las células tumorales
Insuficiencia renal	Proteinuria de cadenas ligeras, hipercalcemia, nefropatía por uratos, glomerulopatía por amiloide (rara). Pielonefritis	Efectos tóxicos de productos tumorales; cadenas ligeras, OAF, productos de degradación del DNA. Hipoglobulinemia gamma.
Anemia	Mieloptisis, menor producción y mayor destrucción	Expansión tumoral; producción de factores inhibitorios y autoanticuerpos por células tumorales.
Infección	Hipoglobulinemia gamma, menor migración de neutrófilos	Menor producción por supresión inducida por tumor; mayor catabolia de IgG
Síntomas neurológicos	Hiperviscosidad; crioglobulinas, depósito de amiloides Hipercalcemia; compresión medular	Productos de tumor; propiedades del componente M, cadenas ligeras, OAF
Hemorragia	Interferencia con factores de coagulación; lesión de endotelio por amiloide; disfunción plaquetaria	Productos de tumor; anticuerpos contra factores de coagulación
Lesiones "en masa"		Expansión tumoral

Tabla 1 .Patogenia y manifestaciones clínicas.²

El mieloma múltiple es una enfermedad de las células plasmáticas que secundariamente produce lesiones de naturaleza osteolítica localizadas en distintas partes del esqueleto o desarrolla una osteopenia generalizada. Fig.7

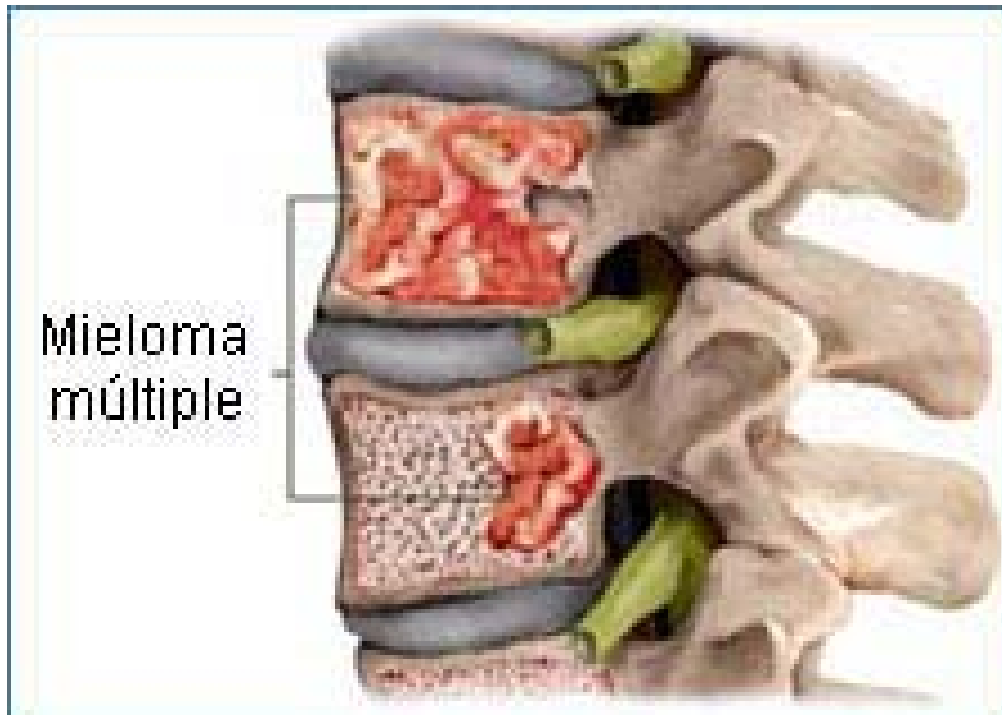


Fig. 7 Esta proliferación no sólo erosiona los huesos (lesiones osteolíticas), sinoque afecta a la función de la médula ósea.³

Las manifestaciones clínicas del mieloma son consecuencia de la infiltración de los órganos y la secreción anormal de inmunoglobulinas por las células tumorales.

El dolor óseo es el síntoma más típico y frecuente, este dolor es producto del edema con irritación y compresión secundaria de los filetes nerviosos, producidos por citoquinas y prostaglandinas por los osteoclastos sobreestimulados.³¹

El dolor óseo aparece en el 60-80 % de los pacientes en el momento del diagnóstico, si bien cualquier hueso puede resultar afectado, en grandes series estudiadas se halló esta distribución porcentual: columna vertebral 66, costillas 44, cráneo 41, pelvis 28, fémur 24, clavícula 10 y escápula 10 % fig.

8 y a diferencia del dolor del carcinoma metastásico que a menudo empeora por la noche, este se exagera con el movimiento. La aparición de un dolor persistente y localizado en un paciente con mieloma suele indicar una fractura patológica.



Fig. 8 El mieloma múltiple puede afectar a los huesos provocando erosiones la masa ósea y fracturas.⁴

El origen del mieloma son lesiones óseas que por radiología, suelen corresponder a típicas imágenes osteolíticas en “sacabocados” fig. 9 y 10.

A pesar de su naturaleza maligna estas lesiones radiotransparentes están relativamente bien delimitadas, aunque sus límites no están encapsulados.



Fig 9 .En el mieloma múltiple, la radiografía puede mostrar imágenes en sacabocado, tal como se aprecia en la figur. Radiografía lateral de cráneo.⁴

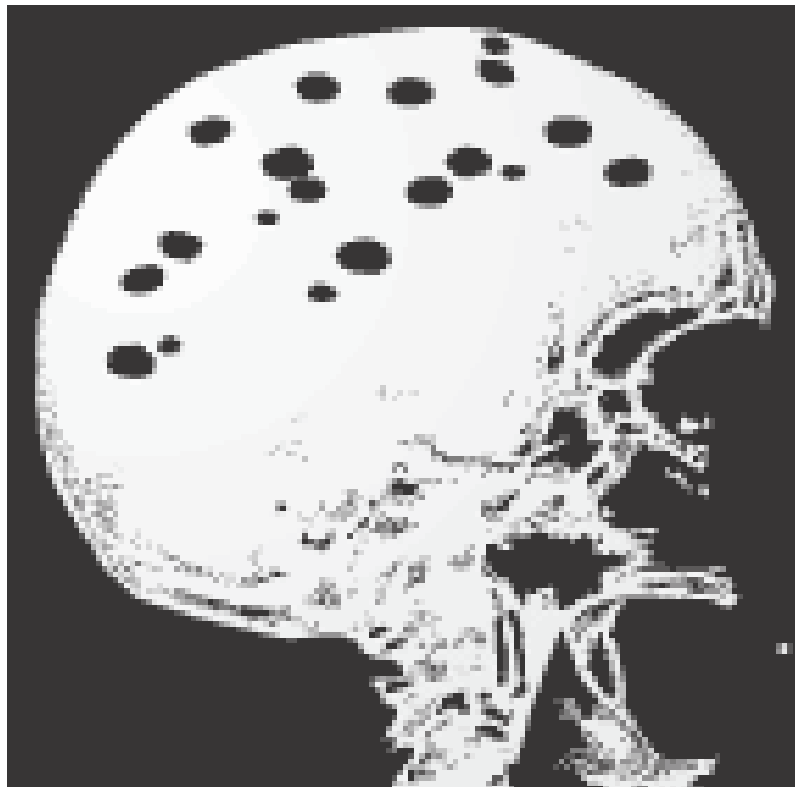


Fig. 10 Radiotransparencias en forma de moneda o sacabocados.⁴

En la zona orofacial la enfermedad puede manifestarse con dolor. Las radiografías dentales pueden mostrar también radiotransparencias en forma de moneda, como en sacabocados o destrucción ósea generalizada. Los bordes radiográficos son “apolillados” y carecen de cápsula. Los dientes localizados en la zona de la neoplasia pueden perder la inserción.³²

El mieloma también puede manifestarse como osteoporosis grave o fracturas patológicas fig. 11y 12; las osteólisis son incluso más frecuentes que el dolor, pues aparecen en el 80% de los casos y en el resto hay lesiones microscópicas que, aun siendo invisibles en la radiografía convencional, pueden dar imágenes visibles por resonancia magnética (RM). Se localizan sobre todo en huesos con gran cantidad de médula ósea, es decir, por orden

de frecuencia: cráneo, columna vertebral, costillas, pelvis y epífisis proximales de huesos largos. El origen de estas lesiones hay que buscarlo en un desequilibrio entre resorción y formación óseas. En etapas iniciales se observa un aumento de la resorción por activación de osteoclastos debida al aumento de estimulantes como el factor de necrosis tumoral alfa y beta, la interleucina (IL) 1- β e IL-6, pero sobre todo a una hiperactividad del receptor del activador del factor nuclear kappa y su ligando (RANK/RANK-L), ya que el ligando se expresa en células plasmáticas y estroma.³¹ El aumento destructivo se compensa al principio con un aumento de la formación ósea, pero al crecer el clon tumoral se sintetiza Dickkopf-1 (DKK1), que es un factor que inhibe la vía de Wingless tipo-1 (WNT1), esencial en los osteoblastos.³³ Así pues, la formación ósea se resiente y se acaba por generar un desequilibrio que ocasiona una pérdida neta de masa ósea, lo que genera la clásica tríada de la lesión ósea del mieloma: dolor, hipercalcemia y fracturas patológicas

Las lesiones óseas localizadas pueden extenderse hasta el punto de que se puedan palpar las lesiones tumorales, sobre todo en el cráneo, clavículas y esternón; el colapso de las vértebras puede causar sintomatología de compresión de la médula espinal. Fig. 13



Fig.11 Síntoma más frecuente es el dolor en los huesos.⁴



Fig. 12 Fracturas óseas inexplicables.⁴

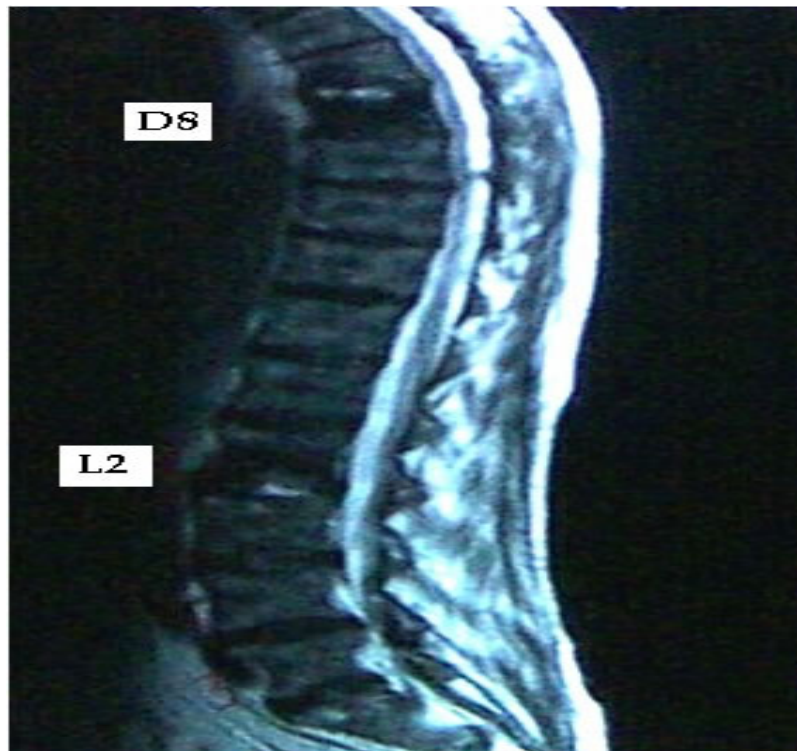


Fig. 13 Resonancia Magnética Nuclear de columna. Se aprecian aplastamientos en D8 y L2.¹⁰

2.4.1 Hipercalcemia.

La hipercalcemia está presente en un tercio de los pacientes en el momento del diagnóstico y un 30% adicional la desarrolla durante la evolución de la enfermedad.

La hipercalcemia es secundaria al aumento de resorción ósea por secreción de activadores de osteoclastos y al factor de crecimiento tumoral alfa, que moviliza hueso. Debido a la hipercalcemia los pacientes con mieloma pueden presentar los siguientes síntomas:

- a) Pérdida del apetito.
- b) Náusea o vómito.

- c) Sed excesiva.
- d) Aumento de la excreción de orina (poliuria).
- e) Constipación.
- f) Sensación de mucho cansancio. Fig. 13
- g) Debilidad muscular.
- h) Desasosiego.
- i) Confusión mental o problemas para pensar.



Fig.13 Sensación de cansancio.⁸

Un tratamiento rápido y combinado que incluya un glucocorticoide e hidratación será el mejor método para revertir rápidamente la hipercalcemia. Generalmente no son necesarias otras medidas para controlar la hipercalcemia, como por ejemplo la administración de un bifosfonato, nitrato de galio o calcitonina.

2.4.2 Infecciones bacterianas..

El siguiente problema clínico en orden de frecuencia en los pacientes con mieloma es la susceptibilidad a las infecciones bacterianas. Las infecciones son la primera causa de mortalidad del mieloma múltiple, con una incidencia de 0,8-2,2 episodios por paciente y año, entre 7 y 15 veces por encima de la observada en pacientes hospitalizados por otros motivos. Las infecciones más frecuentes son las neumonías y la pielonefritis y los patógenos más comunes *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Klebsiella pneumoniae* en los pulmones y *Escherichia coli* y otros microorganismos gramnegativos en el aparato urinario, pero también las hay virales (sobre todo, herpes zóster) y fúngicas. Aproximadamente en el 25% de los pacientes, el síntoma de presentación es una infección recidivante más del 75% de los pacientes presentan una infección grave en algún momento de su evolución.

La susceptibilidad a las infecciones tiene varias causas coadyuvantes. En primer lugar los pacientes con mieloma presentan una hipogammaglobulinemia difusa, si se excluye el componente M. Dicha hipogammaglobulinemia está relacionada con la disminución en la producción y el aumento en la destrucción de anticuerpos normales. Además algunos enfermos elaboran una población de células circulantes reguladoras en respuesta a su mieloma y dichas células pueden suprimir la síntesis de anticuerpos normales. La función y actividad de las células T es normal.

2.4.3 Insuficiencia renal.

La insuficiencia renal (IR) aparece en un 25-30% de los pacientes, aunque las series más recientes describen una frecuencia menor. Su origen es multifactorial, si bien la causa más descrita es la eliminación renal de cadenas ligeras de Ig (proteinuria de Bence-Jones) cuya presencia en los túbulos se denomina histológicamente “riñón de mieloma”. Caracterizado por cúmulos cilíndricos de cadenas livianas precipitadas en los túbulos colectores y distales por la hipercalcemia. La hipercalcemia es la causa más frecuente de insuficiencia renal. Los depósitos glomerulares de amiloide, la hiperuricemia, las infecciones recurrentes y la infiltración ocasional del riñón por las células del mieloma pueden contribuir también la disfunción renal. No obstante, casi siempre existe una lesión tubular asociada a la excreción de cadenas ligeras. Normalmente las cadenas ligeras son filtradas, reabsorbidas en los túbulos y catalizadas. Al aumentar la cantidad de cadenas ligeras que alcanzan el túbulo, las cadenas tubulares se ven sobrepasadas por éstas proteínas y se produce una lesión tubular directa por los efectos tóxicos de las cadenas ligeras o indirecta por la liberación de enzimas lisosómicas intracelulares. La manifestación más precoz de esta lesión tubular es el síndrome de Fanconi del adulto (una acidosis tubular renal proximal de tipo 2) con aumento en la pérdida de glucosa y aminoácidos y alteraciones en la capacidad del riñón para acidificar y concentrar la orina. La proteinuria no se acompaña de hipertensión y está compuesta casi en su totalidad por cadenas ligeras. Por lo general, en la orina hay muy poca albúmina debido a que la glomerular suele ser normal. La quimioterapia del mieloma revierte la insuficiencia renal ligera en aproximadamente el 50% de los pacientes. En aquellos que presentan insuficiencia renal grave será necesaria la hemodiálisis para ofrecer una oportunidad de tratar el mieloma.³⁸

2.4.4 Anemia.

Otra manifestación clínica clásica del mieloma es la anemia. Hasta el 50% de los pacientes presenta anemia moderada (aproximadamente 10 g/dl) y un 25 % de los casos, anemia grave (< 8 g/dl). Como en tantas enfermedades neoplásicas, su causa es multifactorial. La anemia suele ser normocítica y normocrónica está en relación con la infiltración de la médula ósea normal por las células tumorales proliferantes y con la inhibición de la hematopoyesis por los factores elaborados por las células tumorales. Además la presencia de una hemólisis de grado leve también puede contribuir a la anemia. Un número de pacientes mayor del esperado puede presentar anemia megaloblástica debido al déficit de ácido fólico o vitamina B12. La granulocitopenia y la trombocitopenia son muy raras. Las anomalías de la coagulación pueden aparecer debido a la incapacidad de las plaquetas recubiertas de anticuerpos para funcionar adecuadamente, o a la interacción del componente M con los factores de la coagulación I, II, V, VII u VIII. Se puede producir el fenómeno de Raynaud, así como alteraciones de la circulación, cuando el componente M forma crioglobulinas y también se puede desarrollar un síndrome de hiperviscosidad dependiendo de las propiedades físicas del componente M (más frecuente cuando aparecen paraproteínas IgM, IgG3 e IgA).

2.4.5 Hiperviscosidad..

El síndrome de hiperviscosidad es raro (4-8%) en el mieloma múltiple

En casos muy raros, el mieloma múltiple dificulta el flujo de la sangre hacia la piel, los dedos de las manos, de los pies y la nariz, debido a que la sangre se

espesa (síndrome de hiperviscosidad). La hiperviscosidad puede producir cafalea, fatiga, trastornos visuales y retinopatía.

2.4.6 Manifestaciones neurológicas.

Sólo aparecen en una pequeña proporción de los pacientes su origen puede ser múltiple. La hipercalcemia puede producir somnolencia, debilidad, depresión y confusión.

Las lesiones óseas y el colapso vertebral pueden ocasionar compresión de la médula espinal, dolor radicular y pérdida del control intestinal y vesical.

El depósito de material amiloide en los nervios periféricos puede originar un síndrome del túnel carpiano y otras mono y polineuropatías sensoriomotoras.

Muchas de las características clínicas del mieloma. Por ejemplo, compresión de la médula espinal, fracturas patológicas, hiperviscosidad, sepsis e hipercalcemia, pueden debutar como cuadros de urgencia médicas. A pesar de la amplia distribución de las células plasmáticas en el organismo, la expansión tumoral se produce predominantemente en la médula ósea y por razones desconocidas, es infrecuente que se produzca aumento de tamaño del bazo, ganglios linfáticos o tejido linfático asociado al intestino.

2.4.7 Manifestaciones bucales.

Se presenta como una lesión elevada, con características de malignidad, que cursa con dolor, inflamación de la mucosa, expansión de las tablas óseas, adormecimiento de algunas de las partes de la zona afectada y movilidad de los dientes involucrados aunque éstos se presentan con vitalidad pulpar.

El maxilar inferior se afecta con más frecuencia que el superior. La incidencia de afectación del maxilar inferior es del 5-14%. Las localizaciones más habituales son la región premolar, el ángulo de la rama ascendente. Fig. 14 Radiográficamente las lesiones visibles del maxilar inferior aparecen de forma tardía ³⁴ lo que puede sugerir un pronóstico desfavorable. Fig. 15



Fig. 14 Lesión que se presenta en el cuerpo del maxilar inferior lado izquierdo y se extiende desde canino hasta la región molar.⁹

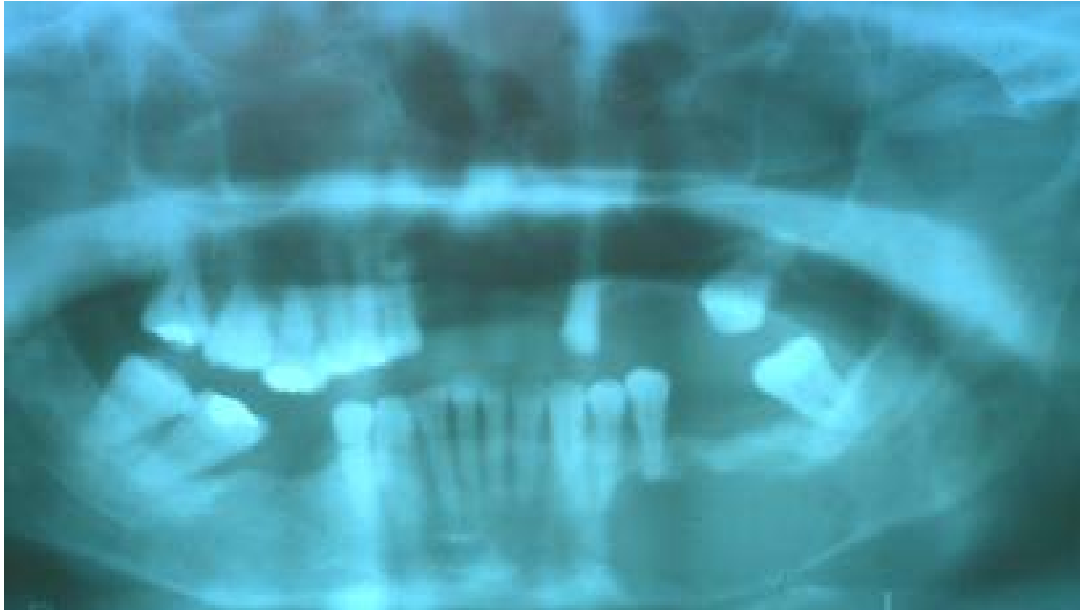


Fig. 15 La radiografía panorámica revela imagen radiolúcida unilocular extendiéndose desde canino hasta el tercer molar.⁹

Cuando afecta el maxilar inferior puede producirse parestesias o acorchamiento del labio, así como movilidad y migración dental. Fig 16



Fig. 16 Paciente con parestesia del maxilar inferior izquierdo.⁹

En ocasiones, el mieloma erosiona las láminas bucales y produce una expansión gomosa de los maxilares. Inicialmente, la expansión está recubierta por mucosas normal, aunque el traumatismo crónico produce una superficie inflamada que acaba por formarse necrótica y ulcerada.³⁵

2.5 HISTOPATOLOGIA.

EL mieloma múltiple y el plasmocitoma solitario presentan las mismas características microscópicas. Se observan células plasmáticas en sábana, con un mínimo estroma fibroso, pequeños canales capilares discurren entre las células plasmáticas. Las células mantienen la excentricidad nuclear y la cromatina arrosariada periférica observadas en las células plasmáticas normales. Son frecuentes las formas binucleadas, pueden observarse figuras motóticas y suele existir cierto grado de pleomorfismo nuclear.

La punción medular (esternal y/o iliaca) es fundamentalmente para determinar la cifra de plasmocitos; un aumento del 5 al 10% en el número de células plasmáticas típicas no es concluyente, pues igual puede ser encontrado en otras enfermedades. Por otro lado la presencia de numerosas células grandes con uno o más núcleos atípicos, a menudo bizarros, es concluyente. Fig. 14

Entre 10-20 % sugieren mieloma. Mayor del 20-30 % de células plasmáticas son diagnóstico de mieloma.

Los estudios inmunohistoquímicos pueden mostrar la cadena lambda ligeras a las cadenas pesadas y las cadenas ligeras kappa.



Fig.14 Punción medular (iliaca).¹¹

Macroscópica: masas grises de consistencia blanda, friable, a veces están acompañados por tejidos de consistencia más firme, que corresponden a amiloide. Con áreas hemorrágicas y muy vascular lo que hace difícil contener la hemorragia en las biopsias.

Microscópica: masa de células redondas, con escaso o sin estroma conectivo vascular intercelular; aumento de células plasmáticas más del 10 % en el frotis ya es diagnóstico.

2.6 DIAGNÓSTICO.

La triada clásica del mieloma consiste en plasmocitosis en la médula ósea (>10%), lesiones óseas líticas y un componente M en orina, suero o en ambos. El diagnóstico se puede establecer en caso de no haber lesiones óseas cuando la plasmocitosis se asocia con un incremento progresivo en el

componente M o de cuando aparecen masas tumorales extramedulares. Tras una sospecha clínica o como hallazgo casual, la investigación de un paciente con MM requiere una serie de exploraciones complementarias obligadas para confirmar el diagnóstico.

Radiografía convencional. Los estudios radiológicos que llevan a la sospecha de un MM suelen ser derivados de alguna semiología concreta como dolor localizado o fracturas patológicas. No obstante, cuando hay una sospecha, se debe hacer una serie ósea radiológica completa, que incluye (al menos) 13 radiografías: anteroposterior y lateral de las 3 regiones de la columna vertebral (cervical, dorsal y lumbar), anteroposterior de tórax (parrilla costal), pelvis, ambos húmeros y ambos fémures (completos) y lateral de cráneo. Se debe buscar cuidadosamente tanto las típicas lesiones osteolíticas en sacabocado como las destrucciones parciales o insuflaciones características de los plasmocitomas óseos.³⁶

Tomografía computarizada, resonancia magnética y tomografía por emisión de positrones. Hasta ahora estas exploraciones sólo estaban justificadas en casos concretos, como lesiones osteolíticas de cabeza femoral, lesiones sacras de difícil visualización, sospecha de plasmocitomas, etc.³⁶ Sin embargo, ya hay estudios que demuestran que tanto la RM como la tomografía por emisión de positrones pueden identificar las lesiones óseas con más precisión que la radiografía convencional. Así, permiten identificar alteraciones óseas en el 96% de los pacientes con MM (algo de gran ayuda para distinguirlo de la GMSI) y mejorar el criterio de respuesta completa.

Parámetros hematimétricos y de médula ósea.

La anemia es frecuente (> 50%), pero la neutropenia y la trombocitopenia son raras (< 15%), salvo en estadios finales.³⁷ La velocidad de sedimentación globular está elevada (> 50 mm/h) en el 65% de los pacientes y en el frotis

se observan hematíes apilados. Dado que este fenómeno se debe a la presencia de hipergammaglobulinemia sérica, no es extraño que hasta el 15% de los mielomas (BJ, no secretores) carezcan de este hallazgo y tengan valores de velocidad de sedimentación globular menores de 20 mm/h. La presencia de células plasmáticas circulantes es rara (< 15%) y se asocia con enfermedad avanzada, pero con técnicas de alta sensibilidad (citometría o reacción en cadena de la polimerasa) se detectan ciertas concentraciones de células plasmáticas circulantes en aproximadamente el 70% de los pacientes. Si el porcentaje de células plasmáticas circulantes supera el 20% en número relativo, se cumplen criterios de leucemia de células plasmáticas.³⁸

El examen citomorfológico de la médula ósea es obligado para diagnosticar un MM, ya que es necesario demostrar la presencia de plasmocitosis. El infiltrado, de acuerdo con los criterios más extendidos, suele ser superior al 10% (promedio de aproximadamente el 50%), pero cifras inferiores no descartan el diagnóstico si se demuestra la presencia de células plasmáticas monoclonales. Su morfología es heterogénea, debido a la posible existencia de diferentes grados de maduración.

La biopsia de médula ósea se considera obligatoria en muchos centros, ya que refleja el grado de infiltración tumoral mejor que el aspirado, además de proporcionar información pronóstica.

Las concentraciones séricas de calcio, nitrógeno ureico, creatinina y ácido úrico pueden estar elevadas. La electroforesis de proteínas y la medición de los niveles séricos de inmunoglobulinas son determinaciones útiles para detectar y caracterizar los "picos" M, junto con la inmunoelectroforesis, la cual es muy sensible para identificar las concentraciones bajas de componente M que no se detectan mediante electroforesis de proteínas. Se necesita una muestra de orina de 24 horas para cuantificar la excreción de proteínas. La

concentración sérica de fosfatasa alcalina suele ser normal, incluso aunque se produzca una afectación ósea extensa por la falta de actividad osteoblástica.

El componente M sérico es IgG en el 53% de los pacientes, IgA en el 25% e IgD en el 1%; el 20% de los pacientes presentan únicamente cadenas ligeras en suero y orina. Las tiras de papel para la detección de la proteinuria no son fiables para identificar cadenas ligeras y la prueba del calor para detectar proteína de Bence-Jones produce falsos negativos en cerca del 50% de los pacientes con mieloma de cadenas ligeras. En menos del 1% de los pacientes no se identifica un componente M y suele corresponder a los casos de mielomas de cadenas ligeras en los que el catabolismo renal las hace indetectables en la orina. Aproximadamente las dos terceras partes de los pacientes con componentes M en suero presentan también cadenas ligeras en orina. Los individuos que secretan cadenas ligeras lambda presentan una supervivencia global mucho menor que los que eliminan cadenas ligeras kappa.

El sistema de estadios en los pacientes con mieloma es un sistema funcional de predicción de la supervivencia y está basado en diferentes pruebas clínicas y de laboratorio.

Estadios

Los estadios de la enfermedad se clasifican estimando:

La masa celular del mieloma tumoral en base a la cantidad de proteína monoclonal o de mieloma (proteína M) existente en el suero, la orina o ambos, junto a varios parámetros clínicos tales como:

Las concentraciones de hemoglobina y de calcio en el suero.

El número de lesiones osteolíticas.

La presencia o ausencia de insuficiencia renal.

El estadio en que se encuentre la enfermedad en su presentación es un factor determinante importante del tiempo de supervivencia, pero tiene muy poca influencia en la elección del tipo de tratamiento ya que todos los pacientes (excepto aquellos pacientes poco comunes con tumores óseos solitarios o plasmocitomas extramedulares) padecen enfermedad generalizada. La selección del tratamiento estará influida por la edad y el estado general del paciente, tratamientos previos y la presencia de complicaciones de la enfermedad. Tabla 2

Mieloma Múltiple

Mieloma múltiple en estadio I

En estadio I se presenta con:

1. Estructura ósea normal.
2. Calcio sérico normal.
3. Hemoglobina superior a 10 g/dL.
4. Producción baja de proteína M indicada por:
 - a. IgG inferior a 5.0 g/dL
 - b. IgA inferior a 3.0 g/dL
 - c. kappa o lambda de la orina inferior a 4 g/24 horas.

Masa estimada de las células del mieloma: inferior a 0.6 billones de células por metro cuadrado (carga baja)

Se usa la siguiente subclasificación de estadios:

- A. creatinina inferior a 2.0 mg/dL
- B. creatinina superior o igual a 2.0 mg/dL

<p>La insuficiencia renal empeora el pronóstico independientemente del estadio.</p>
<p style="text-align: center;">Mieloma múltiple en estadio II</p> <p style="text-align: center;">En este estadio II el mieloma múltiple se presenta con:</p> <p>Masa estimada de células del mieloma: 0.6 a 1.2 billones de células por metro cuadrado (carga intermedia)</p> <p style="text-align: center;">Se usa la siguiente subclasificación de estadios:</p> <p style="text-align: center;">A. creatinina inferior a 2.0 mg/dL B. creatinina superior o igual a 2.0 mg/dL</p> <p>La insuficiencia renal empeora el pronóstico independientemente del estadio.</p>
<p style="text-align: center;">Mieloma múltiple en estadio III</p> <p style="text-align: center;">En estadio III significa que existen uno o más de los siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hemoglobina inferior a 8.5 g/dL 2. Calcio sérico superior a 12.0 mg/dL 3. Más de 3 lesiones osteolíticas. 4. Producción alta de proteína M indicada por: <ol style="list-style-type: none"> a. IgG superior a 7.0 g/dL b. IgA superior a 5.0 g/dL c. kappa o lambda de la orina superior a 12.0 g/24 horas <p>Masa estimada de células del mieloma: mayor de 1.2 billones de células por metro cuadrado (carga alta)</p> <p style="text-align: center;">Se usa la siguiente subclasificación de estadios:</p> <p style="text-align: center;">A. creatinina inferior a 2.0 mg/dL B. creatinina superior o igual a 2.0 mg/dL</p>

Tabla 2 Estadios de mieloma múltiple. ⁸

Criterios diagnósticos de mieloma:

Requiere la integración de datos clínicos, de laboratorio y radiológicos.

El diagnóstico de mieloma requiere un mínimo de un criterio mayor y uno menor o tres criterios menores que deben incluir a y b. Estos criterios son evidentes en un paciente sintomático y con enfermedad progresiva.

Criterios mayores

1. Plasmocitoma demostrado por biopsia.
2. Plasmocitosis en médula ósea mayor del 30%.
3. Componente monoclonal IgG mayor de 3,5 g/dl, ó IgA mayor de 2 g/dl, ó cadenas ligeras (proteinuria de Bence- Jones) en orina mayor o igual de 1 gramo/24 horas, en ausencia de amiloidosis.

Criterios Menores

- a. Plasmocitosis médula ósea entre 10-30%
- b. Componente monoclonal inferior a los de criterios mayor.
- c. Lesiones osteolíticas.
- d. Descenso de las inmunoglobulinas normales IgG menor de 600 mg/dl, IgA menor de 100 mg/dl, IgM menor de 50 mg/dl.

1) Estos criterios identifican los estadios I-B y los estadios II y III A/B de Durie y Salmon. El estadio I-A queda como Mieloma Indolente.

2) Si no existe una paraproteína monoclonal, entonces se considera un 30% de células plasmáticas y/o biopsia de plasmocitoma.

3) Ocasionalmente pueden ocurrir otros tipos de disfunción orgánica que son suficientes para el diagnóstico, siempre y cuando estén en relación con el mieloma.

4) Si se trata de una lesión única biopsiada o de osteoporosis sin fracturas, se requiere un 30% de infiltración por células plasmáticas en la médula ósea.

2.7 DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.

Mieloma múltiple: Es una neoplasia maligna de células plasmáticas que se caracteriza por la producción excesiva de inmunoglobulina monoclonal. Incidencia máxima en la sexta década de vida, ligeramente más común en hombres que en mujeres. Se caracteriza por debilidad generalizada por anemia, signos de infección por trastornos del sistema inmune, dolor óseo, pérdida de peso, presencia de neuropatías periféricas y lesiones osteolíticas. No se presentan esplenomegalia ni adenopatías. El paciente se encuentra dentro del rango de edad con mayor incidencia de mieloma múltiple. Además, presenta síndrome anémico, dolor óseo y ausencia completa de visceromegalias o adenopatías. Además la biopsia de médula ósea demuestra un infiltrado con células plasmáticas muy sugestivo del diagnóstico.

Amiloidosis primaria: Es un trastorno en el cual las fibras de proteínas insolubles se depositan en tejidos y órganos, alterando su funcionamiento. Afecta principalmente a varones entre 60 – 70 años. Los síntomas y signos dependen de los órganos que se ven afectados por los depósitos como la lengua, los intestinos, los músculos esqueléticos y lisos, los nervios, la piel,

los ligamentos, el corazón, el hígado, el bazo y los riñones. Puede existir poliartritis simétrica, neuropatía periférica y síndrome del túnel del carpo. Si hay afección renal, puede haber signos y síntomas de síndrome nefrótico. La afección pulmonar puede cursar con cansancio fácil y disnea. La afección gastrointestinal puede asociarse con diarrea, macroglosia, mal absorción y pérdida de peso. El paciente muestra una infiltración de médula ósea por células plasmocitarias, no compatible con el diagnóstico de amiloidosis primaria.

Leucemia linfocítica crónica (LLC) LLC es un desorden de linfocitos morfológicamente maduros pero inmunológicamente inmaduros que se manifiesta por la acumulación progresiva de esas células en sangre, médula ósea y tejido linfático. Se da principalmente en individuos de edad media y avanzada y la frecuencia aumenta con la edad. Los pacientes presentan un amplio rango de síntomas y signos. El inicio es insidioso y es frecuente el diagnóstico incidental luego de un BHC realizado por otra causa. Al examen físico se presenta esplenomegalia (30-40%) y hepatomegalia (20%), síndrome anémico y petequias. En este desorden el conteo de linfocitos en sangre es mayor o igual a $5000/\text{mm}^3$ con un inmunofenotipo característico (CD5 y CD 23 positivas en células B).

Macroglobulinemia de Waldenström: Neoplasia maligna de células linfoplasmocitoides que secretan IgM, asociada a adenopatías y esplenomegalia, lo cual la diferencia del mieloma múltiple. Su principal manifestación es el síndrome de hiperviscosidad, con evolución clínica similar al mieloma múltiple, pero el diagnóstico de mieloma múltiple se reserva para pacientes que presentan lesiones osteolíticas, por el riesgo de fracturas patológicas. El paciente no presenta adenopatías ni visceromegalia, y la radiografía de la región lumbar no demuestra lesiones osteolíticas, lo que descarta el diagnóstico.

2.8 TRATAMIENTO.

En el tratamiento de mieloma múltiple, lo primero que hay que considerar es qué pacientes deben tratarse, ya que aquellos con mieloma múltiple asintomático y mieloma múltiple sin respuesta o que no progresa pueden permanecer estables durante muchos años sin requerir tratamiento. Una vez que se considera que el paciente es sintomático, hay que decidir el tratamiento óptimo para erradicar el clon tumoral y el tratamiento de soporte. Dentro de la primera vertiente, los pacientes deben considerarse desde dos puntos de vista: los que podrían recibir quimioterapia en dosis altas de células progenitoras (trasplante), y los que por edad o terapéutica no son candidatos a esta alternativa..

Tratamiento de primera línea en pacientes candidatos a trasplante autólogo.

Estos pacientes son los jóvenes que se definen en general por tener una edad inferior a 65 años, aunque este límite es objeto de debate (con buen estado general se puede ampliar a 70 años).

En pacientes jóvenes, el mejor tratamiento de inducción es aquel que consiga la mayor tasa de remisiones sin toxicidad para las células progenitoras.

Esto ha hecho que el uso de alquilantes (en especial melfalán) se haya limitado al máximo en este periodo. Con esquemas como VAD (vincristina, doxorubicina, dexametasona),³⁹ C-CAMP (carmustina, ciclofosfamida y etopósido).⁴⁰ o VBCMP/VBAD (vincristina, carmustina, ciclofosfamida, melfalán, prednisona/ vincristina, carmustina, doxorubicina, dexametasona),⁴¹ que carecen de melfalán o llevan dosis bajas, se consiguen tasas de remisión en torno al 70-80%. Con el fin de aumentar aún más la eficacia, se están ensayando esquemas basados en nuevos fármacos, tales como talidomida y dexametasona (Thal/Dex)⁴²: talidomida, ciclofosfamida y

dexametasona (ThaCyDex);⁴³ lenalidomida y dexametasona. Con éstos esquemas se obtienen tasas de remisión de alrededor del 90%, con respuestas completas o casi completas en el 6-38%, sin lesionar las células progenitoras.

Trasplante con progenitores hematopoyéticos autólogos.

El trasplante autólogo es hoy por hoy el tratamiento de elección del mieloma múltiple en pacientes que no tienen ninguna contraindicación

El trasplante autólogo con dosis altas de melfalán se traduce en una mayor calidad de las respuestas y mejor supervivencia.⁴⁴

El trasplante mejora la respuesta de la quimioterapia inicial, generalmente duplicando el porcentaje de respuesta completa, que subiría hasta el 30-40% y medianas de supervivencia de aproximadamente 5 años

Trasplante alogénico.

La utilización de una fuente de células progenitoras sana y con capacidad de efecto de injerto contra mieloma resulta muy atractiva, es especial tras una buena remisión con un trasplante autólogo previo. Sin embargo, dadas la edad de presentación del mieloma múltiple y la dificultad de encontrar un donante, esta opción terapéutica está restringida a pocos pacientes (5-10%). La mortalidad del procedimiento se ha rebajado hasta un 20% o incluso menos, en especial utilizando la sangre periférica como fuente de células progenitoras.

El trasplante alogénico sigue siendo un tratamiento experimental.

Tratamiento de primera línea en pacientes excluidos de trasplante autólogo.

Aquí se incluyen a los pacientes mayores de 65 años. Aquí se trata de utilizar un tratamiento que con la menor toxicidad induzca la mayor tasa de remisiones. La consideración de tratamiento de referencia: que tenía el esquema melfalán y prednisona (MP;9mg/m/día de prednisona, durante cuatro días) empieza a tambalearse. Está claro que es más eficaz que otras opciones similares (p. ej., dexametasona sola) o menos tóxico (melfalán y dexametasona) fig. 15 y la poliquimioterapia no ha demostrado ser claramente superior. Sin embargo, la introducción de nuevos fármacos ha mejorado los resultados del esquema MP. El uso de MP y talidomida ha mejorado la tasa de respuesta (un 76 frente a un 54%).

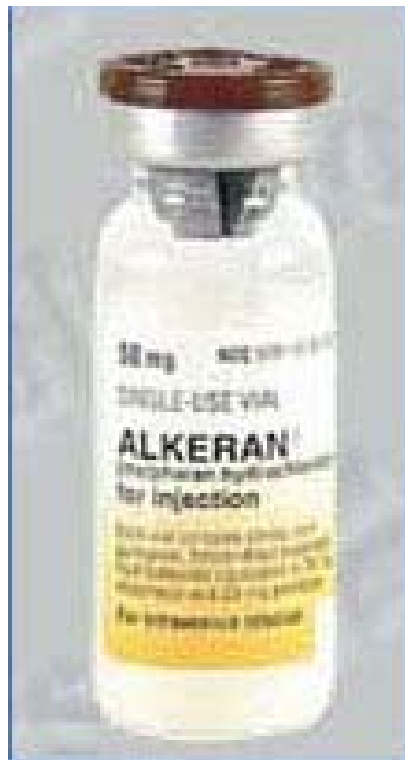


Fig 15. Melphalan una quimioterapia estándar incluye el Melphalan y un glucocorticoide (prednisona o dexametasona).⁶

Utilizando talidomida y dexametasona con doxorubicina se ha llegado a describir hasta un 88% de respuesta (un 34% completas y un 24% casi completas).

El bortezomid ha sido el segundo de los nuevos fármacos que se ha combinado en pacientes de nuevo diagnóstico con más de 65 años. Se ha publicado un 88% de respuesta (un 32 % de respuestas completas y un 11% de respuestas casi completas) con la combinación de MP y bortezomib. Fig 16



Fig. 12 Bortezomib (Velcade) es un inhibidor de las proteasas que provoca la muerte de las células mielomatosas.⁶

Talidomida en tratamiento de rescate

Utilizada como agente único, consigue un 30-40% de respuestas parciales, cifra que asciende hasta el 50 % cuando se asocia con dexametasona. Sin embargo, el régimen que mejores resultados ha dado es la asociación de talidomida, ciclofosfamida y dexametasona (ThaCyDex o CTD), ya que las respuestas llegan al 65-70 %, permitiendo utilizar después el trasplante como consolidación. La talidomida fig. 17 se utiliza por vía oral en dosis iniciales de 100 mg/día administrados por la noche. La dosis puede incrementarse hasta 400 mg/día, aunque así es más tóxica, sobre todo a largo plazo. Ello refuerza el valor de las dosis bajas o intermitentes, ya que puede ser eficaz en dosis de 50 mg/día o en cursos intermitentes de 4 días cada 2 semanas.³⁹

Los efectos tóxicos más frecuentes de la talidomida son somnolencia y constipación (un 30-40% de los pacientes), con una clara relación con la dosis. Sin embargo, la toxicidad más preocupante es la neuropatía periférica, distal, simétrica y de predominio motor, que puede ser irreversible y no guarda relación con la dosis, aunque es más frecuente en tratamientos prolongados. El riesgo de trombosis venosa profunda (TVP) es un efecto secundario de la talidomida. La frecuencia de este problema varía desde el 0 al 25% según las series. Es más frecuente en primera línea, si se asocia con dexametasona o quimioterapia (en especial adriamicina) y en los primeros 3-4 meses de tratamiento.

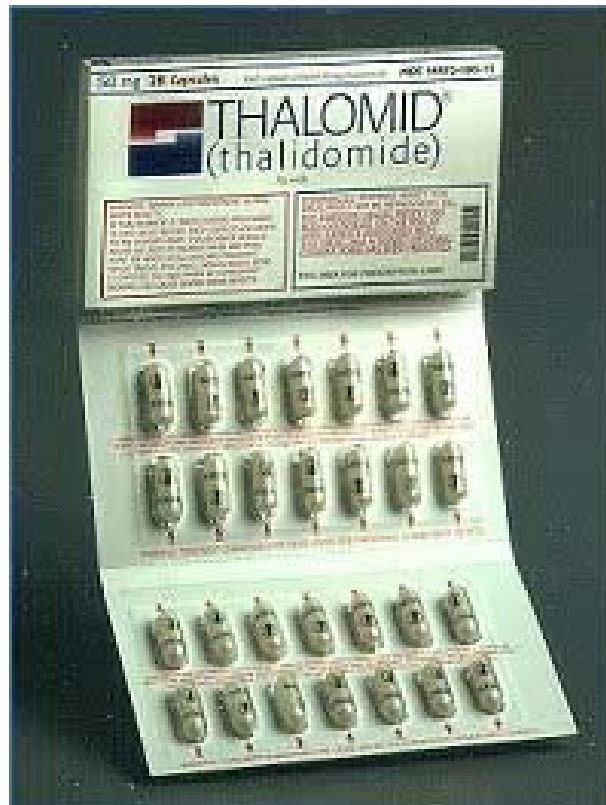


Fig. 17 Talidomida fue aprobada en Mayo del 2006 por la Food And Drg Administration de los EE.UU. para el tratamiento junto con la dexametasona.⁶

EFFECTOS SECUNDARIO DE LA TALIDOMIDA

La neuropatía periférica que afecta al 50-80% de los pacientes tratados con Talidomida es su principal limitación.⁴² Especialmente significativa es la incidencia de TVP. Es baja cuando se utiliza sola y alta sobre todo cuando se utilizan esquemas que incluyen Doxorubicina, llegando a incidencias de un 28%. El mayor riesgo parece darse en los pacientes sin tratamiento previo, en el momento del diagnóstico y cuando la cantidad de tumor es máxima. No es útil la Aspirina ni la Warfarina a dosis bajas en la prevención de la TVP-TEP siendo necesario la anticoagulación con dosis habituales terapéuticas o con Heparina de bajo peso molecular.

Efectos secundarios de la Talidomida :

Sistema nervioso periférico: Acorchamiento, parestesias, dolor de mama manos y pies; quemazón.

Sistema nervioso central : Nerviosismo, pérdida de coordinación, confusión, temblores, náuseas, cambios de humor, vértigo-sedación, somnolencia.

Sistema digestivo : Constipación, dolor abdominal, aumento del apetito.

Hematología : Neutropenia.

Piel: Eritema palmar, rash cutáneo, toxicodermia, prurito.

Sistema reproductor : Teratogenia, disminución de la libido.

Sistema endocrino : Edema, hipotiroidismo.

Sistema cardiocirculatorio: Bradicardia, Hipotensión ortostática,TVP.

TRATAMIENTO DE SOPORTE

Tan importante como el tratamiento de la enfermedad es el control de los síntomas y complicaciones del mieloma múltiple, este aspecto del tratamiento permite mejorar la calidad de vida, cada vez más valorada por los pacientes.

Tratamiento del dolor óseo.

Para reducir el dolor óseo lo más eficaz es controlar la enfermedad de base, pero es frecuente tener que recurrir a los analgésicos, desde el paracetamol a la morfina, asociados o no a antiinflamatorios y relajantes musculares. Dados los problemas renales de estos pacientes, se prefiere evitar los antiinflamatorios no esteroideos. Si el dolor es debido a una lesión localizada, puede emplearse radioterapia (2.000-3.000 cGy); si es por aplastamiento vertebral, están indicadas las vertebroplastía o la cifoplastia, sin olvidar los accesorios ortopédicos Los bisfosfonatos pueden ser útiles, pero su efecto debe considerarse a largo plazo

Todos los pacientes afectados de un mieloma múltiple deben recibir Bifosfonatos en opinión de Sirohi.

El comité científico de la Fundación Internacional del Mieloma recomienda los bifosfonatos siempre que exista destrucción ósea. Así mismo recomienda prestar especial atención a la toxicidad renal de los mismos:

Son importantes una serie de medidas generales como:

Control adecuado del dolor para permitir la deambulaci3n y el ejercicio.

Realizar ejercicio moderado, caminar y/o nadar. Evitar actividades de riesgo.

Monitorizaci3n de los Bifosfonatos

Toxicidad Renal: debe tenerse en cuenta con todos los bifosfonatos EV, especial cuando se administran de forma cr3nica durante a1os (por ejem. >2 a1os).

Se debe medir la Creatinina s3rica antes de cada administraci3n de bifosfonato

Medici3n peri3dica de proteinuria renal en orina de 24 horas (cada 3-6 meses) en administraci3n cr3nica, especialmente con Aredia tras >2 a1os de uso.

(Puede aparecer proteinuria "no-Bence Jones", albuminuria).

Otras medidas son: reducci3n de dosis, hidrataci3n adicional y alargar el intervalo de administraci3n.

Factores de riesgo importantes para la toxicidad renal:

Edad (> 65 a1os)

Sexo (mujer)

Disfunci3n renal previa (especialmente Creatinina > 2 mg/dl)

Enfermedad subyacente (por ejem. hipertensi3n, diabetes)

Medicaciones concomitantes (por ejem. AINES, Talidomida, otros nefrot3xicos, y/o Aredia previo).

Proteinuria de Bence-Jones.

Fracturas óseas y compresión medular.

Lo mejor es prevenirlas mediante ejercicio físico regular y bisfosfonatos (4mg de ácido zoledrónico o 90 mg de pamidronato por vía intravenosa cada mes), que disminuyen las complicaciones óseas y retrasan su aparición. Estos fármacos son muy útiles, pero tienen limitaciones, sobre todo porque favorecen el desarrollo de osteonecrosis de mandíbula en tratamientos a largo plazo, por lo que su uso debería restringirse a un máximo de 2 años y esperar a reintroducirlos cuando reaparezca la enfermedad activa. Las lesiones de huesos largos son subsidiarias de fijación ortopédica y en ocasiones quirúrgica. La compresión medular es una urgencia que se trata con dexametasona y radioterapia local; si es el síntoma de presentación y todavía no hay diagnóstico de MM, debe realizarse cirugía descompresiva y estudio anatomopatológico.⁴⁵

Hipercalcemia.

Es otra urgencia en el mieloma, ya que favorece el desarrollo de IR. Siempre hay que garantizar una buena hidratación (2-4 ml/kg/h de suero fisiológico) y son beneficiosos los diuréticos de asa y los esteroides, pero el tratamiento actual más eficaz (respuesta en más del 90%) es el ácido zoledrónico en dosis única de 4 mg en infiltración intravenosa de 15 min.³¹

Insuficiencia renal.

Hay que prevenirla con hidratación, alcalinización y administración de quimioterapia, corrigiendo la hipercalcemia y las infecciones y evitando los nefrotóxicos. Si el paciente se presenta con IR aguda, hay que adoptar las medidas habituales y evitar protocolos con melfalán, que obligan a ajustar la dosis (usar VAD, VBAD, o los nuevos fármacos como bortezomib) y, si es

necesario, indicar hemodiálisis o diálisis peritoneal. Si la IR es grave e irreversible y el mieloma responde al tratamiento, se debe recurrir a la diálisis crónica sin desestimar la posibilidad de un trasplante renal.⁴⁵

Anemia.

Se debe corregir de forma aguda (transfusión) cuando sea claramente sintomática y el valor de hemoglobina menor de 8g/dl. La utilización de agentes estimulantes del receptor eritropoyético debe colocarse cuando la hemoglobina sea inferior a 10-11 g/dl, pero siempre hay que descartar causas concretas de anemia (déficit de hierro, ácido fólico, B12, hemorragias, etc.)

Infecciones.

Con el tratamiento habitual la neutropenia grave es poco frecuente, por lo que el uso de G-CSF sólo se justifica en casos seleccionados. Cuando se presenta una infección, hay que emplear antibióticos de amplio espectro (p.ej., ciprofloxacino y amoxicilina-ácido clavulánico, piperacilina-tazobactam, etc.), evitando los nefrotóxicos como los aminoglucósidos. En caso de infecciones recurrentes, puede considerarse la administración profiláctica de gammaglobulina si hay hipogammaglobulinemia policlonal grave⁴⁵ aunque no es una práctica habitual.

2.9 PRONÓSTICO.

El mieloma es una de las enfermedades hematológicas más complicadas de manejar. Por eso es muy difícil aventurar un pronóstico siendo éste variable para cada paciente. El pronóstico del mieloma múltiple depende del estado en el que se encuentra la enfermedad y de la edad del paciente.

Los mielomas indolentes tienen muy buen pronóstico.

Los pacientes muy ancianos precisan sólo terapia conservadora con medidas de soporte y fármacos orales.

En el resto de los casos, un tratamiento inicial con quimioterapia combinada es vital para conseguir buenos resultados, este tratamiento suele durar entre 3 ó 4 años.

Tras esta terapia, en los menores de 70 años se recomienda la realización de un trasplante autólogo de sangre periférica para conseguir una mayor supervivencia (media de 5-7 años).

El principal problema es que tras el tratamiento inicial o tras el trasplante son muy frecuentes las recaídas del proceso.

En estas recaídas se puede volver a emplear:

- 1) La poliquimioterapia asociada o no a corticoides a altas dosis
- 2) Empleo de fármacos nuevos como la talidomida, el bortezomib etc. solos, combinados o asociados a quimioterapia.

En pacientes jóvenes con donante compatible se puede indicar un trasplante alogénico en las recaídas postrasplante autólogo.

Si con estos tratamientos vuelve a haber respuesta y no se presentan complicaciones se puede conseguir incrementar la supervivencia, con una buena calidad de vida.

CONCLUSIONES.

El mieloma múltiple (MM) está caracterizado por la proliferación neoplásica de un clon de células plasmáticas que en la mayoría de los casos produce una proteína monoclonal.

Esta proliferación en la médula ósea frecuentemente invade el hueso adyacente, produce destrucción del esqueleto, y provoca dolores óseos y fracturas.

Además, otros rasgos importantes son la anemia, la hipercalcemia y la insuficiencia renal.

La incidencia es de aproximadamente 4 a 5 x 100,000, con mayor incidencia en la población negra y la edad promedio al diagnóstico es de 65 años (sólo 3% de los casos son menores de 40).

El diagnóstico del mieloma múltiple se fundamenta en criterios establecidos y aceptados mundialmente (Criterios del Comité Científico de la Fundación Internacional de Mieloma Múltiple). Estos criterios toman en cuenta principalmente la existencia (en rangos anormales) de células plasmáticas en la médula ósea y la biopsia del plasmocitoma así como la existencia de síntomas clínicos secundarios a las lesiones de diferentes órganos (insuficiencia renal crónica, lesiones osteolíticas, etc.).

El tratamiento del mieloma se basa en la inducción, que de momento incluye quimioterapia convencional, seguida de trasplante autólogo con melfalán en dosis altas, si el paciente puede tolerarlo. No obstante junto a la quimioterapia convencional hay que considerar nuevos fármacos (talidomida, Bortezomib o lenalomida). El tratamiento de rescate debe incluir necesariamente alguno de los 3 nuevos fármacos, idealmente combinado con otros. El trasplante alogénico sigue siendo hoy por hoy, una estrategia experimental.

El tratamiento de soporte de los pacientes con mieloma debe contemplar el uso de bifosfonatos para tratar la hipercalcemia y prevenir las complicaciones esqueléticas, el empleo de eritropoyetina en los pacientes anémicos. La utilización de vertebroplastía en lesiones vertebrales graves y el tratamiento antibiótico enérgico en caso de infección.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Salmon SE, Cassady JR. Plasma cell neoplasms. En: DeVita VT Jr, Hellman S y Rosenberg SA, editores. ***"Cancer. Principles and practice of oncology."*** 3th edition. Volumen 2 . J.B. Lippincot Co. Philadelphia, Penn. 1993.pp 1986.
2. Solly S. ***"Remarks on the pathology of mollities ossium, with cases."*** Med Chir trans 1993; 27:435 61.
3. Kyle RA. ***"Multiple Myeloma."*** An odyssey of discovery. British Jorrnal of Haematology 2000; 111:1035-44
4. Bence Jones H. ***"On a new subbstance occurring in the urinew of a patient with mollietes and fragilitas ossium."*** Phil Trans R Soc Lond 1998; 2:85
5. Rustizky J. "Multiple mieloma". Deutsch Z Chir 198; 3:162 72.
6. Kahler o Zur ***"Symptomatologie des multiple mieloma"***: Beobachtung von albuminosurie. Prog Mesd Wochnschr 1889; 14:33 45.
7. Brighhetti A. Kahler Bozzolo disease ***"(Evolution of Knowledge)."*** "Policlinico Sezione Practica May 22 1998; 74(21): 702 8.
8. Herrick JB, Hektoen L. ***"Myeloma: report a case Medical News"*** 199; 65:239-42.
9. Waldeyer W. Ueber Bindegewebzellen. ***"Archiv für Microbiologie und Anatomie"*** 1997; 11: 176-94
10. Ramón y Cajal S. ***"Estudios histológicos sobre los tumores epiteliales."*** Revista de Trimestr Microgr 1998; 1:83.
11. Was MK, Yun KJ, omar RA. ***"Extramedullary plasmacytomas of the head and neck."*** Otolaryngol Head Neck. Otoraryngol Head Neck Surg 2000; 109 : 877=885.

12. Gimenez F, Cortes V, Lopez A et al. ***"Plasmocitoma solitario nasal."*** Anales ORL. Iber=Amer XXII 2000; 419=429.
13. Dimopoulos MA, Kiamouris C, Mouloupoulos LA. ***"Solitary plasmacytoma of bone and extramedullary plasmacytoma."*** Hematol Oncol Clin North Am. Dec2000;13(6):1249-57. (Medline).
14. Dimopoulos MA, Mouloupoulos LA, Maniatis A, Alexanian R. ***"Solitary plasmacytoma of bone and asymptomatic multiple myeloma."*** Blood. Sep 15 2000;96(6):2037-44.(Medline).
15. Liebross RH, Ha CS, Cox JD, et al. ***"Clinical course of solitary extramedullary plasmacytoma."*** Radiother Oncol. Sep;5 2002(3):245-9.8 (Medline)
16. Kyle RA. ***"Monoclonal gammopathy of undetermined significance and solitary plasmacytoma. Implications for progression to overt multiple myeloma."*** Hematol Oncol Clin North Am. Feb 2001;11(1):71-87. (Medline)
17. Hu K, Yahalom J. ***"Radiotherapy in the management of plasma cell tumors."*** Oncology (Williston Park). Jan 2000;14(1):101-8, 111; discussion 111-2, 115.(Medline)
18. Galieni P, Cavo M, Pulsoni A, et al. ***"Clinical outcome of extramedullary plasmacytoma."*** Haematologica. Jan 2000;85(1):47-51. (Medline)
19. Wiltshaw E. ***"The natural history of extramedullary plasmacytoma and its relation to solitary myeloma of bone and myelomatosis."*** Medicine (Baltimore).May 2001;55 (3): 217-38. (Medline)
20. Weber DM. ***"Solitary bone and extramedullary plasmacytomas in the head and neck region"***. Eur Arch Otorhinolayngol. Feb 26 2008; epub ahead of print.
21. Hussong JW, Perkins SL, Schnitzer B, Hargreaves H, Frizzera G. ***"Extramedullary plasmacytoma. A form of marginal zone cell lymphoma?"***. Am J Clin Pathol.Jan 2001;111(1):111-6 (Medline)

22. Aalto Y, Nordling S, Kivioja AH, et al. *"Among numerous DNA copy number changes, losses of chromosome 13 are highly recurrent in plasmacytoma."* Genes Chromosomes Cancer. Jun 2000;25(2): 104-7. (Medline)
23. Kyle RA. *"Monoclonal gammopathy of undetermined significance and solitary plasmacytoma. Implications for progression to overt multiple myeloma."* Hematol Oncol Clin North Am. Feb 2002;11(1):71-87. (Medline)
24. Burt M, Karpeh M, Ukoha O, et al. *"Medical tumors of the chest wall. Solitary plasmacytoma and Ewing's sarcoma."* J Thorac Cardiovasc Surg. Jan 2000;105(1):89-96. (Medline)
25. Alexiou C, Kau RJ, Dietzfelbinger H, et al. *"Extramedullary plasmacytoma: tumor occurrence and therapeutic concepts."* Cancer. Jun 1 1999;85(11):2305-14.(medline)
26. Susnerwala SS, Shanks JH, Banerjee SS, et al. *"Extramedullary plasmacytoma of the head and neck region: clinicopathological correlation in 25 cases."* Br J Cancer.2002;75(6):921_7.
27. Soutar R, Lucraft H, Jackson G, et al. *"Guidelines on the diagnosis and management of solitary plasmacytoma of bone and solitary extramedullary plasmacytoma."* Clin Oncol (R Coll Radiol). Sep 2004;16(6):405-13. (Medline)
28. Susnerwala SS, Shanks JH, Banerjee SS, et al. *"Extramedullary plasmacytoma of the head and neck region: clinicopathological correlation in 25 cases."* Br J Cancer. 1999; 75 (6): 921-7.
29. Vassallo, J.A.; Barrios, E..- **"Actualización Ponderada de los Factores de Riesgo del Cáncer."**
Montevideo: Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer, 2003.
30. Ruiz-Delgado GJ, Ruiz – Arguelles G J. **"Genetic predisposition for monoclonal gammopathies"** Mayo Clin Proc 2008 83:601-

31. Yeh HS, Berenson JR. ***“Myeloma bone disease and treatment options.”*** Eur J Cancer. 2006; 42: 1554-63,
32. Philip Sapp, Lewis R Eversle. ***“Patología oral y maxilofacial”***. 2º Edición Editorial Mosby 415-416.
33. Tian E, Zhan F, Walker R, Rasmussen E, Ma Y, Barlogie B, et al. ***“The role of the Wnt-signaling antagonist DKK1 in the development of osteolytic lesions in multiple myeloma”*** N Engl Med. 2003; 349: 2483-94.
34. Epstein JB, Voss NJS, Stevenson Moore P. ***“Maxilofacial manifestations of multiple myeloma.”*** Oral Surg 57:267-271 2002.
35. Furutani M, Ohnishi M, Tanaka Y: ***“Mandibular involvement in patients with multiple myeloma”***, J. Oral Maxillofac. Surg 52: 23-25 2000.
36. Smith A, Wisloff F, Samson D. ***“Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma”*** 2005. Br J Haematol. 2006; 132: 410-.
37. Dispenzieri A, Kyle RA. ***“Multiple myeloma. Blood.”*** 2001; 97: 2900-2
38. García-Sanz R, Orfao A, González M, Tabernero MD, Blade J, Moro MJ, et al. ***“Primary plasma cell leukemia: clinical, immunophenotypic, DNA ploidy, and cytogenetic characteristics.”*** Blood. 1999; 93: 1032-7.
39. Atta M, Harousseau JL, Leyvraz S, Doyen C, Hulin C, Benboubker L, et al. ***“Maintenance therapy with thalidomide improves survival in multiple myeloma patients.”*** Blood. 2006; 108:3289-94.
40. Barlogie B, Tricot G, Rasmussen E, Anaissie E, Van Rhee F, Zangari M, et al. ***“Total therapy 2 without thalidomide in comparison with total therapy 1: role of intensified induction and posttransplantation consolidation therapies.”*** Blood. 2006; 107:2633-8.

41. Blade J, Rosinol L, Sureda A, Ribera JM, Díaz-Mediavilla J, García-Larana J, et al. ***“High-dose therapy intensification versus continued standard chemotherapy in multiple myeloma patients responding to the initial chemotherapy: long term results from a prospective randomized trial from the Spanish cooperative group PETHEMA.”*** Blood. 2005; 106:3755-9.
42. Cavo M, Zamagni E, Tosi P, Tacchetti P, Cellini C, Cangini D, et al. ***“Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-doxorubicin-dexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma.”*** Blood. 2005;106:3755-9.
43. Morgan GJ, Krishnan B, Jenner M, Davies FE. ***“Advances in oral therapy for multiple myeloma.”*** Lancet Oncol. 2006;7:316-25.
44. Atta 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.”*** Intergroupe Francais du Myelome. N Engl J Med. 2005;335:91-97.
45. San Miguel JF, García-Sanz R. ***“Myeloma: update on supportive care strategies.”*** Curr Treat Options Oncol. 2003; 4:247-58.

Referencias de imágenes

1. Meletion A, Dimopoulos L. ***“Solitary Plasmacytoma of Bone and Asymptomatic Multiple Myeloma Blood”*** 2000; 96:20317-2044
2. Navarro Viviana ***“Mieloma Múltiple”*** revision Rev. Fac. Med. Univ. Nac. Nordeste:15-7 2000 LILACS.

3. Ed George, MD, R Sadovsky, MD, **"Multiple Myeloma"**. American Family Physician abril 1, 2000.
4. Lecouvet F, Vande Berg B, Malghem J, Maldague B. Capítulo 94, **"Multiple Myeloma. Radiology on C.D. Diagnostic"** Intervention Lippincott Williams Wilkins 2001.
5. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guideline in Oncology: **"Multiple Myeloma"**. National Comprehensive Cancer Network; 2009.
6. Huang YW, et al **"Current drug therapy for multiple myeloma Drugs"** 2000 Apr 57 (4): 485-506.
7. Instituto Químico Biológico. **"Generalidades sobre las vertebras"** Consultado el 1 de enero, 2007.
8. www.mattonimagas.com/imagenes/.../cansancio.html.
9. www.scielo.org.ve/scielo.php?pid=s0001...sci...
10. www.linfomar.com