

133



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

MIELOMA MÚLTIPLE

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
CIRUJANO DENTISTA
P R E S E N T A

LILIANA ESQUIVEL PELÁEZ

DIRECTOR: C.D. BERNARDO CRUZ LEGORRETA
ASESORA: MTRA. BEATRIZ C. ALDAPE BARRIOS

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'L. Esquivel Peláez'.

133



MÉXICO, D.F.

2008



Universidad Nacional
Autónoma de México



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

Que con su amor y comprensión
me ayudaron a crecer, madurar y
luchar por mis ideales, quienes
desinteresadamente me han brindado
su apoyo y confianza en mi vida
estudiantil y profesional, a ustedes...

GRACIAS

A todas aquellas personas que colaboraron
en la realización de este trabajo muy
especialmente a las que me brindaron su
valiosa ayuda, para lograr llegar a la
culminación de mi carrera, y de los cuales
no es necesario hacer mención.



INDICE GENERAL

Introducción	1
Antecedentes	3
Definición	4
Etiología	5
Patogenia	6
Cuadro clínico	7
Manifestaciones bucales	9
Aspectos radiográficos	10
Hallazgos de laboratorio	14
Etapas del mieloma múltiple	19
Aspectos histológicos	21
Diagnóstico	23
Diagnóstico diferencial	24
Complicaciones	25
Pronóstico	27
Tratamiento	28
Quimioterapia	30
Radioterapia	35
Interferón como tratamiento en mantenimiento	36
Trasplante de médula ósea	37
Trasplante de células progenitoras de células hematopoyéticas	37
Plasmaféresis	39
Plasmocitoma solitario de hueso	40
Aspectos radiográficos	40
Laboratorio	41
Tratamiento	41



Plasmocitoma extramedular	42
Características clínicas	42
Características radiográficas	42
Hallazgos de laboratorio	43
Características histológicas	43
Pronóstico y tratamiento	43
Conclusiones	44
Glosario	45
Referencias	49



INDICE DE IMÁGENES

Figura

1. Fotografía clínica de un paciente con mieloma múltiple	7
2. Radiografía lateral de cráneo con lesiones en "sacabocados"	11
3. Radiografía lateral de cráneo con lesiones en "sacabocados"	11
4. Tomografía computarizada	12
5. Radiografía panorámica	12
6. Cráneo con lesiones de mieloma múltiple	13
7. Formación en "rouleaux" o en "pilas de moneda".	15
8. Lesiones de mieloma múltiple en vértebra	15
9. Cuadro de proteinuria de Bence- Jones	18
10. Histología de mieloma múltiple en bajo aumento	21
11. Histología de mieloma múltiple en mediano aumento	21
12. Histología de mieloma múltiple en mayor aumento	21
13. Células afectadas en mieloma múltiple	21
14. Esquema del diagnóstico diferencial de mieloma	24
15. Esquema del mecanismo de acción de la talidomida	33



INTRODUCCIÓN

Al mieloma múltiple (enfermedad de Kahler), se le considera una proliferación maligna de células plasmáticas derivadas de una sola clona. Los términos mieloma múltiple y mieloma pueden emplearse indistintamente. La neoplasia, sus productos y la respuesta específica del huésped conllevan a un número variable de síntomas y alteraciones orgánicas; de las que destacan dolor, fracturas óseas, insuficiencia renal, aumenta la susceptibilidad para padecer infecciones, anemia, hipercalcemia, síntomas neurológicos y manifestaciones por hiperviscosidad sanguínea¹.

La etiología es desconocida, y hasta la fecha no es posible detectar alteraciones cromosómicas, como ocurre con otras neoplasias de células B. Sin embargo, existen evidencias de una predisposición genética en humanos.

Por otra parte, los antígenos de superficie de las células B comparten el mismo idiotipo M, que está presente en pacientes con mieloma, siendo posible que la clona maligna aún en estado de diferenciación "escape" de los mecanismos específicos, y lleve a la célula a la diferenciación terminal.

Incrementa su incidencia dependiendo de la edad promedio de diagnóstico que son los 68 años, y es poco común por abajo de los 40 años, siendo afectados en mayor proporción los hombres que las mujeres.

El síntoma más frecuente es el dolor, que se presenta en casi el 70% de los casos, su localización más frecuente es en la columna vertebral y las costillas, y la sintomatología aumenta con el movimiento de la parte afectada.

Las lesiones óseas son el producto de la proliferación de las células neoplásicas y la activación osteoclástica que destruye el hueso, estas lesiones son de naturaleza lítica y rara vez se asocian con actividad osteoblástica, por lo tanto el barrido con radioisótopos es menos útil para el diagnóstico que la radiografía simple¹.

El principal problema clínico en este tipo de pacientes lo constituyen las infecciones, dentro de las que destacan la neumonía y la pielonefritis, esta predisposición aumentada se



relaciona con la hipogamaglobulinemia en la que se observan tanto una disminución en la producción, como un aumento en la destrucción de anticuerpos normales

La insuficiencia renal ocurre aproximadamente en el 25% de los casos, relacionado con la hipercalcemia como la causa principal. Los depósitos glomerulares de material amiloide, la hiperuricemia, las infecciones urinarias recurrentes y en ocasiones la infiltración renal por células de mieloma en conjunto pueden contribuir a la insuficiencia renal.

La anemia se observa aproximadamente en el 80% de los pacientes y es generalmente normocítica y normocrómica, contribuyendo también un grado moderado de hemólisis. Un grupo numeroso de pacientes puede presentar anemia megaloblástica debido a la deficiencia de vitamina B12 y a folatos. La trombocitopenia y la granulocitopenia son poco comunes¹.

Los trastornos debidos a causas neurológicas ocurren en pocos casos y éstos generalmente son secundarios a: hipercalcemia (letargo y debilidad); hiperviscosidad (cefalalgia, alteraciones visuales); las lesiones óseas pueden producir colapso y compresión medular.

En cuanto a su forma de presentación existen dos importantes variantes, el plasmocitoma óseo solitario y el plasmocitoma extramedular.

El tratamiento se orienta a dos aspectos básicos: la quimioterapia sistémica para controlar la progresión del mieloma, y los cuidados de soporte sintomático que previene la morbilidad por complicaciones.

En la actualidad, el tratamiento estándar se orienta al uso intermitente de agentes alquilantes (L-fenilalanina, melfalán) ciclofosfamida o clorambucil, así como prednisona administrada de 4 a 7 días, cada 4 a 6 semanas. La duración ideal del tratamiento no ha sido determinada, pero la mayoría de los oncólogos utilizan el esquema intermitente cada 4 a 6 semanas, de 1 a 2 años¹.

Cerca del 15% de los pacientes fallecen durante los 3 meses sucesivos al diagnóstico y la tasa de defunciones es aproximadamente del 15% anual.



ANTECEDENTES

En 1848, Henry Bence-Jones, examinando la orina de un paciente, descubrió que estaba contaminada con una sustancia que se precipitaba al calentarla (a la ebullición) y aparecía de nuevo al enfriarse. Subsecuentemente cuando el estudio *post mortem* fue realizado en el paciente, observó que las costillas se cortaban fácilmente así como las vértebras².

En 1846, Dalrymple descubrió el grosor y características microscópicas de la enfermedad ósea en tales casos y reconoció que fue reemplazado por células nucleadas. Él sospechó que el proceso era neoplásico.

Una clásica descripción clínica de este desorden fue dado en 1850 por MacIntyre. Describió la condición bajo el nombre de "mieloma múltiple", fue publicado por von Rustizke en 1873

En 1889, Kahler descubrió las cuatro características clásicas de la condición, dolor óseo, deformación y fragilidad anormal del hueso, caquexia, y la presencia de proteinuria de Bence-Jones la cual se presenta en la enfermedad estando designada como "enfermedad de Kahler". El incremento de las proteínas en el plasma de la sangre fue observada por Ellinger. En 1939 las observaciones iniciales electroforéticas fueron hechas en las proteínas del plasma por Longworth, Shedlovsky, y MacInnes².

La presencia de proteinuria de Bence-Jones en pacientes con "amiloidosis primaria" se reconoció hace más de 50 años (1931)³.

Ahora es acordado que esta condición es un proceso neoplásico dado desde las células de el sistema hematopoyético. Como a lo largo del año 1900, James Homer Wright afirmó que las células distintivas de esta neoplasia se parecían a las células plasmáticas².

La concurrencia con esta visión fue expresado por Christian en 1907. Esto es ahora una tentativa aceptación de la idea general que la condición puede ser considerada como una subleucemia, leucemia de células plasmáticas².



MIELOMA MÚLTIPLE

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia de células plasmáticas maduras originadas en la médula ósea, causando destrucción de hueso subsecuente hipercalcemia, inmunosupresión, anemia y trombocitopenia⁴.

Las neoplasias de células plasmáticas derivan de las células madre de la línea de los linfocitos B, de la médula ósea, diferenciadas desde el punto de vista funcional, por lo que son capaces de producir y secretar inmunoglobulinas. Como derivan de una sola clona neoplásica, se relacionan con la producción de un componente monoclonal de inmunoglobulinas, en ésta, la cadena ligera puede ser de tipo kappa o lambda que debido a su bajo peso molecular son fácilmente eliminadas por la orina donde reciben el nombre de proteínas de Bence-Jones. Las manifestaciones clínicas como resultado de este desorden van desde la incontrolada y progresiva proliferación de éstas células, los efectos de la reposición de la médula por ellas, y las manifestaciones patológicas por la sobreproducción de ciertas proteínas y su constituyente cadena polipeptídica (componente M)^{5,6}.



ETIOLOGÍA

Se desconoce exactamente su etiología, pero se han asociado algunos factores con el padecimiento como radiaciones ionizantes, infecciones virales y agentes tóxicos. También se han implicado factores genéticos⁷.

Este grupo de trastornos depende de la proliferación monoclonal de células B en varias etapas de diferenciación. Se ha supuesto que la estimulación antigénica prolongada puede ser el paso inicial en la patogenia de la discrasia de células plasmáticas. Esto luego proporciona la oportunidad de mutación espontánea, que pudiera tener como consecuencia el crecimiento neoplásico de la clona afectada de las células B.

En las células del mieloma se han descubierto anomalías cromosómicas que afectan al cromosoma 14 en la zona q32. Aunque las translocaciones específicas sean diferentes de las que suelen observarse en el linfoma de Burkitt y la leucemia linfocítica aguda de células B, pueden ser importantes en la patología del mieloma múltiple. Así pues, según esta hipótesis, se requieren dos hechos básicos para su evolución, un estímulo antigénico prolongado y una mutación⁶.



PATOGENIA

Las manifestaciones clínicas derivan de la proliferación incontrolable de las células plasmáticas que causan⁷:

- 1) Un desplazamiento del tejido hematopoyético normal de la médula ósea y, por consecuencia, anemia, leucopenia, granulocitopenia y plaquetopenia
- 2) Destrucción de los huesos.
- 3) Deficiencias inmunológicas y, por lo tanto, mayor susceptibilidad a infecciones.
- 4) Sobreproducción de inmunoglobulinas que a su vez ocasionan hiperviscosidad de la sangre, crioglobulinemia, amiloidosis e interferencia de los procesos normales de la coagulación
- 5) Excreción de cadenas ligeras por el riñón, que contribuye a la producción de insuficiencia renal.

CUADRO CLÍNICO

Es un padecimiento de la edad adulta, los pacientes afectados están entre los 40 y 70 años de edad, pocas veces se ha observado en personas menores de cuarenta años. Existe alguna controversia en cuanto al género de predilección de la enfermedad, hay quienes pretenden una igual distribución de la enfermedad entre ambos géneros, mientras que otros sugieren una leve inclinación hacia el género masculino^{4,7}



Fig 1.- Fotografía clínica de un paciente con mieloma múltiple²⁹

La mayoría de los enfermos sufren manifestaciones óseas caracterizadas por el dolor en los huesos de intensidad variable (lo que a menudo se confunde con "reumatismo"), deformidades de los huesos y fracturas en terreno patológico. Estas últimas con frecuencia son la manifestación inicial de la entidad. Los aplastamientos vertebrales pueden causar disminución de la estatura debido a que la enfermedad afecta a la columna dorsolumbar⁷



El dolor persistente de huesos responde a la presencia de muchas células malignas en la médula ósea. Este dolor puede comenzar en la espalda y las costillas. Si la enfermedad se ha diseminado, el dolor puede expandirse a los huesos de la pelvis, cuello y cráneo y, con menos frecuencia, a las piernas y antebrazos¹¹

A medida que las células plasmáticas malignas van reemplazando a los elementos normales que forman la sangre en la médula, pueden aparecer fatiga y anemia. La médula también produce menos plaquetas. Como resultado, los pacientes con mieloma múltiple suelen sangrar fácilmente de la nariz y las encías y es muy común la rápida formación de hematomas. Otros síntomas de la enfermedad son: problemas renales, pérdida de peso, infecciones persistentes y la ruptura de huesos sin una clara explicación^{7 11}

Por motivos desconocidos, en ocasiones puede haber algún paciente que no presente dolor. Estos pueden constituir un problema para el diagnóstico diferencial de la anemia, uremia o hipercalcemia. Un número importante de pacientes sufre manifestaciones neurológicas de tipo radicular e intercostal, así como en raras ocasiones puede verse un paciente por primera vez a causa del comienzo súbito de signos de paraplejía, secundaria a la compresión de la médula por el tejido neoplásico extramedular⁷.



MANIFESTACIONES BUCALES

En algunos casos la enfermedad involucra a los maxilares. Bruce y Royer estudiaron una serie de pacientes con esta enfermedad y concluyeron que la mandíbula se afecta con bastante más frecuencia que el maxilar, debido a que casi el 95% de estos casos mostraron lesiones mandibulares. Además los sitios más frecuentes donde aparecieron fueron la rama, el ángulo y la región molar de la mandíbula. Estos sitios corresponden a la áreas hematopoyéticas más activas⁸.

Otros signos y síntomas de la lesión en los maxilares incluyen dolor, hinchazón, expansión del maxilar, adormecimiento y movilidad de los dientes. Además, se presentan lesiones extraóseas que parecen agrandamientos gingivales o épulis. También hay diseminación de la enfermedad a otros sitios extra esqueléticos, como ganglios linfáticos, piel y vísceras⁸.



ASPECTOS RADIOGRÁFICOS

El examen radiográfico revela numerosas áreas en “sacabocados” en varios huesos, los cuales incluyen vértebras, costillas, cráneo, maxilares y extremos de los huesos largos. Hay que observar que todos los sitios presentan una hematopoyesis activa. Las lesiones varían en tamaño desde unos pocos milímetros hasta 1 cm o más de diámetro, pero por lo regular no ocurre una reacción ósea periférica. También pueden presentarse lesiones difusas en hueso⁸.

Las manifestaciones radiográficas son variadas, en los maxilares y en muchos de los huesos que contienen médula hematopoyética se observan, de manera característica, múltiples zonas de destrucción de hueso, radiolúcidas, sin corteza y en forma de “sacabocado”¹⁰

Se encuentran múltiples lesiones osteolíticas, sin esclerosis peritumoral, sobre todo en los huesos del cráneo. En la columna vertebral se hallan aplastamientos vertebrales y los huesos largos afectados suelen ser el sitio donde ocurren las fracturas en terreno patológico. La osteoporosis generalizada con frecuencia es una manifestación de mieloma.

Del 2% a 10% de los enfermos presenta neoplasias óseas solitarias, de aspecto quístico, como “pompas de jabón”, más grandes e irregulares que las lesiones del mieloma múltiple: estas neoplasias antes se consideraban benignas, pero su evolución debe vigilarse⁷

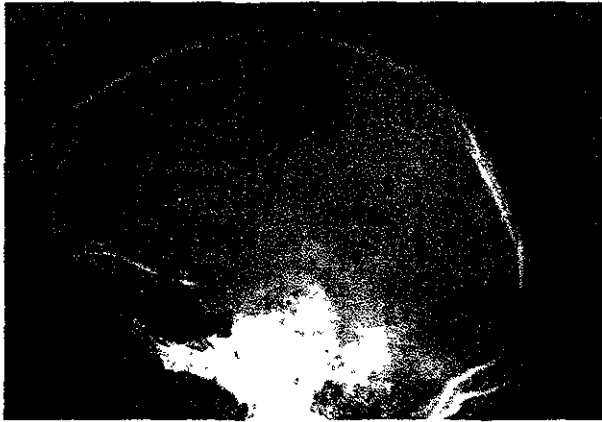


Fig.2.- Radiografía lateral de cráneo mostrando una zona radiolúcida en "sacabocado"²⁹

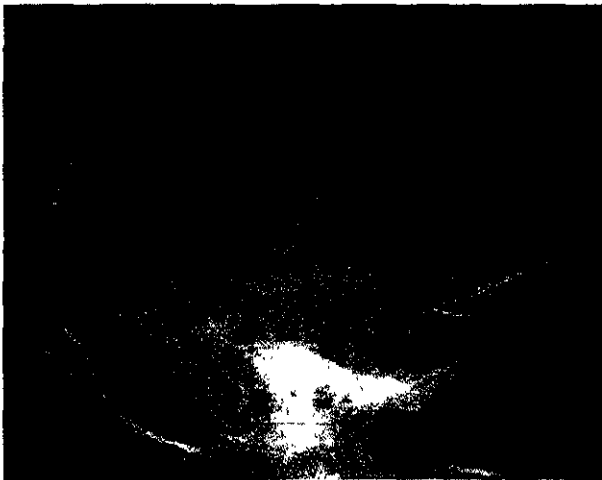


Fig.3.- Radiografía lateral de cráneo mostrando una zona radiolúcida en "sacabocado"²⁹.

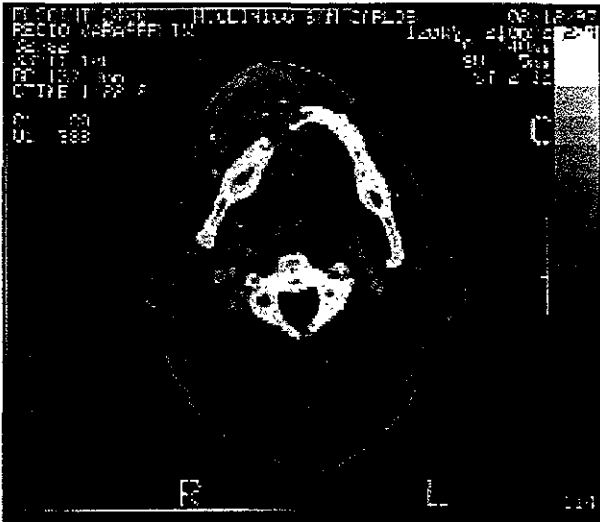


Fig.4.- Tomografía computarizada de un paciente afectado con mieloma múltiple²⁹

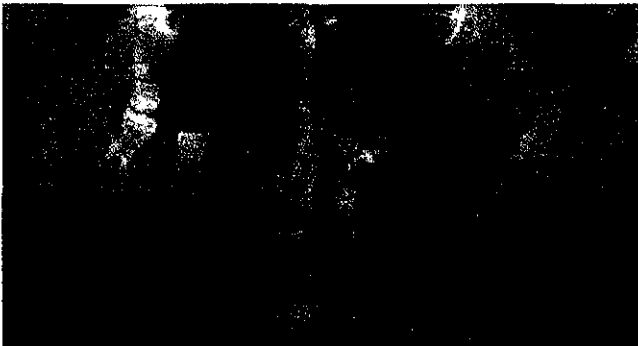


Fig 5 - Radiografía panorámica de un paciente afectado con mieloma múltiple²⁹

La osteoporosis generalizada con frecuencia es una manifestación de mieloma⁷

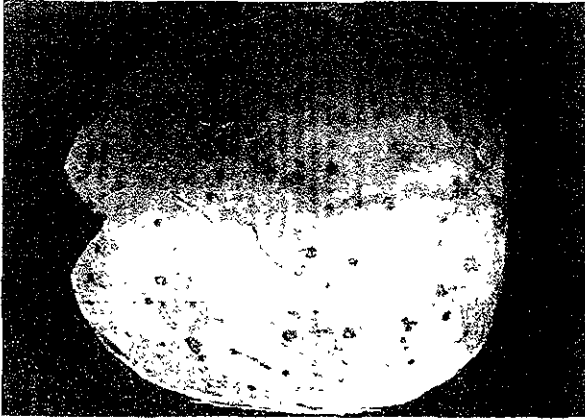


Fig.6.- Cráneo que muestra las características lesiones redondas del mieloma múltiple³¹



HALLAZGOS DE LABORATORIO

Los hallazgos de laboratorio son importantes para establecer el diagnóstico. Muchos pacientes, pero no todos, muestran hiperglobulinemia que se presenta en el suero y aumento del total de proteínas séricas hasta un nivel de 8 a 16 g/100. Además, en la orina se señala la presencia de la proteína de Bence-Jones en un 60% a 85% de los pacientes con mieloma. Esta es una proteína poco común, la cual se coagula cuando la orina se calienta de 40° a 60°C y desaparece cuando la orina entra en ebullición. Reaparece cuando la orina se enfría. En ocasiones la proteína de Bence-Jones se encuentra en la orina de pacientes con otras enfermedades diferentes, como la leucemia y la policitemia. Además, su ausencia no descarta la presencia del mieloma múltiple. La anemia también es un hallazgo común de ésta⁹.

1. - Examen de sangre periférica

La mayoría de los enfermos presenta una anemia normocítica y normocrómica. La cifra de leucocitos con frecuencia es baja: 4000-5000 μ l. La cifra de plaquetas suele ser normal al comienzo. Es característico que la velocidad de sedimentación se encuentre acelerada, aunque puede hallarse anormalmente disminuida a causa de hipogammaglobulinemia⁹.

En el frotis de sangre periférica se observa con frecuencia la presencia de hematíes en pilas de monedas, además de algunas células plasmáticas, poco abundantes. (Esta combinación de hallazgos en el frotis sanguíneo debe suscitar siempre grandes sospechas de que se trate de un mieloma múltiple). En raras ocasiones, cuando la médula se halla intensamente infiltrada, pueden aparecer en el frotis sanguíneo signos de reacción leucoeritroblástica, presencia diseminada de normoblastos y de formas mieloides inmaduras, así como de plaquetas grandes anómalas⁹.

La mayoría de los enfermos sufren anemia de grado variable, normocítica normocrómica. El examen de los extendidos de sangre descubre la tendencia de los eritrocitos a agruparse en "pilas de monedas" o "rouleaux". Este fenómeno y la entrosedimentación acelerada se deben a hiperproteinemia y se observan en 3 de cada 4 pacientes con mieloma. En ocasiones se aprecian en la sangre linfocitos inmaduros y

células plasmáticas anormales. Cuando estas últimas predominan por arriba de 2000 por mm^3 , el padecimiento se designa leucemia de células plasmáticas⁷.

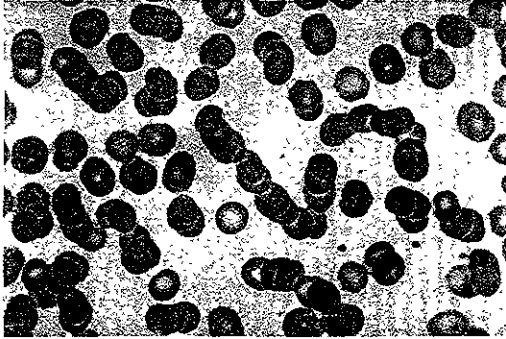


Fig. 7.- Eritrocitos en "formación de *rouleaux*" o en "pilas de monedas"³¹.

2. - Médula ósea

Los huesos son blandos en el mieloma múltiple, por lo que, si se sospecha esta afección, para evitar una fractura del esternón o la introducción de la aguja a través de éste hasta el mediastino, se debe practicar la aspiración únicamente a nivel de la espina iliaca posterior⁹



Fig.8.- Lesiones redondas de mieloma múltiple en vértebra³¹



Los frotis de médula ósea contienen un número elevado de células plasmáticas. En la mayoría de los pacientes, un cierto número de células tienen un aspecto maligno, con nucléolos grandes y de aspecto extraño, notables variaciones de tamaño y formas multinucleadas. En algunos casos, las células pueden ser morfológicamente indistinguibles de las células plasmáticas de carácter reactivo que se encuentran en número elevado en la médula y en trastornos no malignos que se acompañan de hipergammaglobulinemia⁹.

La médula ósea muestra infiltración de células plasmáticas por arriba del 10%, los cuales muchas veces tienen apariencia maligna; algunas son multinucleadas y poseen grandes nucléolos. Un estudio de médula ósea negativo no excluye el diagnóstico, pues la médula se afecta en forma focal. En tales casos está indicado puncionar otro sitio u otros más⁷.

3. - Radiografías óseas

Las lesiones óseas aparecen principalmente en los huesos que contienen médula roja: cráneo, costillas, esternón, columna vertebral, pelvis, clavículas y parte proximal de los huesos largos de las extremidades. Pueden verse lesiones líticas en "sacabocados", osteoporosis difusa o ambas. En ocasiones, las radiografías óseas pueden ser negativas al comienzo de la enfermedad. No se observan lesiones osteoblásticas, ni lesiones líticas de bordes escleróticos, debido a la falta de reacción osteoblástica, la gammagrafía ósea es menos sensible que las radiografías y no está indicada en la búsqueda de lesiones óseas en el mieloma múltiple⁹.

4. - Proteínas séricas

Para comprender las anomalías que pueden encontrarse en las proteínas séricas y urinarias, deberá recordarse⁹.

a. Las células plasmáticas malignas pueden sintetizar:

(1) Una molécula completa de inmunoglobulina: usualmente IgG, a veces IgA y, sólo en raras ocasiones, IgM, IgD o IgE

(2) Una molécula completa de inmunoglobulina y, además un exceso de cadenas ligeras que, debido a su bajo peso molecular, no se retienen en el suero, sino que se eliminan por la orina en forma de proteína de Bence-Jones

(3) Exclusivamente cadenas ligeras, es decir, sólo la proteína de Bence-Jones.



b. La síntesis de inmunoglobulina por parte de las células plasmáticas no pertenecientes a la clona maligna se encuentra notablemente reducida. Aunque no se conocen los motivos de este hecho, sí se conocen sus consecuencias, es decir, un déficit funcional de los anticuerpos humorales.

Por consiguiente, puede ocurrir cualquiera de las siguientes anomalías de las proteínas séricas.

- a. Hipergammaglobulinemia con una base estrecha de inmunoglobulina en la electroforesis.
- b. Hipogammaglobulinemia.

Lo que jamás produce el mieloma múltiple es una hipergammaglobulinemia con un patrón difuso, de base ancha, en la electroforesis, indicativo de una síntesis incrementada de inmunoglobulina por parte de múltiples clones de células plasmáticas. El estudio electroforético de las proteínas nunca debe omitirse. Tiene mucha importancia en el diagnóstico para identificar el componente monoclonal de sangre u orina o ambas, característico de la enfermedad. El estudio inmunolectroforético de suero y orina complementa el examen electroforético y permite ratificar, y no en pocas veces establecer el diagnóstico, así como clasificar la variedad inmunológica del mieloma^{7,9}

5. - Proteínas urinarias

La proteinuria es común y puede ser consecuencia de:

a. La eliminación exclusiva de proteínas de Bence-Jones, sin lesión renal que dé lugar a una pérdida de proteínas séricas de gran tamaño.

En la actualidad se reconoce de un modo más fidedigno mediante la electroforesis del sedimento de orina, que revela la existencia de una banda estrecha y única en el área de la gammaglobulina. La presencia de la proteína de Bence-Jones en la orina puede pasarse por alto si la exploración se limita al empleo de una tira reactiva en busca de proteinuria⁹.

b. Eliminación de proteínas séricas de gran tamaño, principalmente albúmina e inmunoglobulina completa, secundana a una lesión renal. La proteína de Bence-Jones también se halla presente⁹.



La hiperuricemia e hipercalcemia traducen la destrucción de los huesos. Las elevaciones del nitrógeno ureico y la creatinina son indicativas de la insuficiencia renal que complica el padecimiento⁷

PROTEINURIA DE BENCE JONES
Método <i>Inmunoelectroforesis</i>
Muestra <i>Orina de 24 horas</i> <i>Condiciones de almacenamiento. Refrigerar.</i>
Valor de referencia <i>Negativo</i>
Significado clínico <i>Las proteínas de Bence Jones son cadenas ligeras monoclonales.</i> <i>Se encuentran en más de la mitad de los pacientes con mieloma múltiple.</i> <i>Estas proteínas pueden precipitar dentro de la nefrona, donde las altas concentraciones de estas moléculas y la composición ácida del líquido tubular favorecen la formación intraluminal de cilindros y la obstrucción intrarrenal.</i>
Utilidad clínica <i>La proteinuria de Bence Jones se asocia al mieloma múltiple, a la macroglobulinemia y a los linfomas malignos.</i>
Variables por enfermedad: <i>Positivo. Neoplasma maligno de hueso, linfoma no Hodking, mieloma múltiple, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, policitemia vera, osteo-malaria, amiloidosis, macroglobulinemia de Waldenstrom.</i>
Variables por drogas: <i>Positivo: Por el efecto nefrotóxico ocasionado por tetraciclina</i>
Variables preanalíticas: <i>Positivo: Hemoglobina.</i>



6. - Bioquímica sanguínea

En el paciente con mieloma múltiple deben investigarse las siguientes alteraciones de la bioquímica sanguínea ⁹

- a. Hipercalcemia, a consecuencia de la descalcificación ósea
- b. Hiperuricemia
- c. Elevación de los niveles sanguíneos de urea y de creatinina, secundaria a la falla renal.

ETAPAS DEL MIELOMA MÚLTIPLE

Como es de esperar, los casos incipientes viven generalmente más tiempo que aquellos otros con mieloma más severo. Los hallazgos clínicos pueden emplearse para clasificar la enfermedad, del modo siguiente⁹:

La etapa I comprende ¹²:

1. Hemoglobina superior a 10g/dl.
2. Calcio sérico normal.
3. Estructura ósea normal.
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)¹².



La etapa II comprende¹².

Masa estimada de células del mieloma. 0.6 a 1.2 billones de células por metro cuadrado (carga intermedia).

La etapa III comprende¹².

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:
 - 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.

Masa estimada de células del mieloma: mayor de 1.2 billones de células por metro cuadrado (carga alta)¹².

Se usa la siguiente subclasificación de etapas.

- a. Creatinina inferior a 2.0 mg/dL.
- b. Creatinina superior o igual a 2.0 mg/dL.

La insuficiencia renal empeora el pronóstico independientemente de la etapa



ASPECTOS HISTOLÓGICOS

La lesión usual está compuesta de láminas celulares estrechamente empacadas, semejantes a las células del plasma. Estas son redondas u ovoides con núcleos colorados en forma excéntrica y muestran cromatina agrupada en un patrón de "rueda de carreta" o de "tablero". En ocasiones se encuentran dos núcleos dentro de una sola membrana celular, pero la actividad mitótica no es grande. Puede haber un halo pennuclear. Los cuerpos de Russell son comunes en las lesiones inflamatorias crónicas, con numerosas células atípicas del plasma, aunque alguna vez se pensó que su ausencia en el mieloma múltiple no era digna de mención⁸.

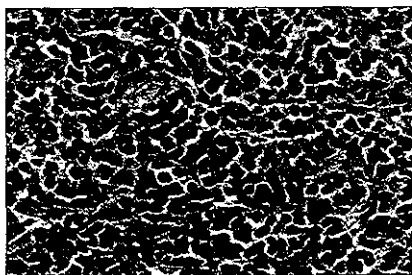
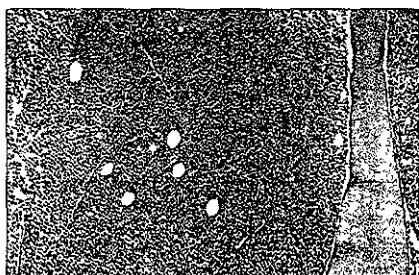


Fig. 10 y 11.- Células plasmáticas anormales de médula ósea en MM vistas a bajo y mediano aumento³¹.

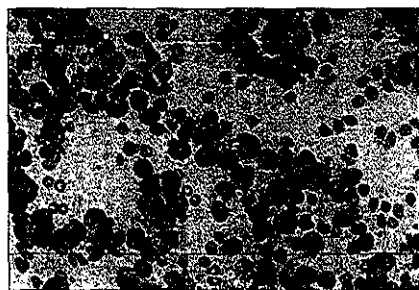


Fig. 12 y 13 Células plasmáticas con núcleos excéntricos y citoplasma más claro vistas en mieloma múltiple³¹.



Chen estudió la ultraestructura de un mieloma mandibular de las células plasmáticas. Señaló la existencia de numerosas mitocondrias en una distribución pennuclear así como complejos de Golgi prominentes. Esto último es la causa más probable del halo perinuclear que se observa en el microscopio óptico. Wnght, examinó el valor diagnóstico de la técnica de inmunoperoxidasa para distinguir entre las lesiones inflamatorias y las neoplásicas de los maxilares, las cuales están compuestas de células plasmáticas, se caracterizan por presentar una coloración policlonal, mientras que la coloración monoclonal es indicio de una neoplasia⁸.



DIAGNÓSTICO

La combinación de la información clínica y los datos de laboratorio establecen el diagnóstico. Cuando la enfermedad se sospecha clínicamente se solicita al laboratorio⁷:

- 1) mielograma o biopsia de hueso , de neoplasia en tejidos blandos, o bien las dos cosas, si el caso sugiere plasmocitoma
- 2) radiografías del esqueleto
- 3) electroforesis del suero
- 4) investigación de proteinuna de Bence-Jones

Si en la médula ósea o en la biopsia de la neoplasia se halla infiltración de células plasmáticas, el diagnóstico es evidente. Una vez establecido se efectúa estudio inmunoelectroforético para determinar la variedad inmunológica⁷.

En los enfermos con hiperproteinemia y en aquellos con mieloma IgA, es pertinente determinar la viscosidad relativa del suero, pues estos casos a menudo sufren de síndrome de hiperviscosidad⁷.

Si el diagnóstico no se comprueba de esta manera, se requiere investigar otras enfermedades malignas que en ocasiones presentan bandas monoclonales, como leucemia, linfoma y algunos carcinomas. Otra entidad que habrá de considerarse en el diagnóstico diferencial es la gammapatía monoclonal de significado indeterminado, que se define porque tiene⁷:

- a) Componente monoclonal inferior a 3 g/dL.
- b) Menos de 7% de plasmocitos en médula ósea.
- c) Ausencia de anemia, lesiones osteolíticas, proteína monoclonal en orina y cifras normales de albúmina en sangre

Estos pacientes deben vigilarse periódicamente, pues el 11% de ellos desarrollan, entre cinco y ocho años después, mieloma, macroglobulinemia o amiloidosis primaria⁷

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Las lesiones líticas con apariencia de "sacabocado" son características; sin embargo, el diagnóstico diferencial radiográfico incluye otras neoplasias malignas de los maxilares, como carcinoma metastásico, linfoma e histiocitosis idiopática, por lo que el diagnóstico debe confirmarse por biopsia o aspiración medular. En la histología, las células plasmáticas neoplásicas muy diferenciadas pueden semejarse a otras neoplasias de forma relativamente indiferenciada, melanoma metastásico y neuroblastoma. Estas lesiones pueden distinguirse con la técnica de la inmunoperoxidasa, al detectar un antígeno leucocitario, en leucemias; citoqueratina en carcinomas; proteína S-100 y antígenos en relación con melanomas, ya que las neoplasias de células plasmáticas no evidencian estos antígenos⁵.

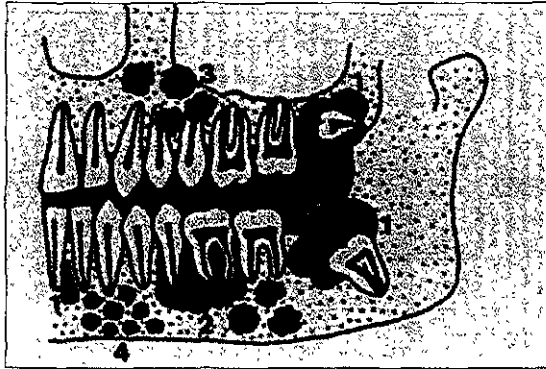


Fig.14.- Diagnóstico diferencial. Radiotransparencias múltiples 1, queratoquistes odontogénicos (síndrome de Gorlin- Goltz); 2, histiocitosis X; 3, carcinoma metastásico; 4, mieloma múltiple



COMPLICACIONES

La amplia gama de complicaciones que pueden aparecer en el mieloma múltiple comprenden las siguientes:

1.- Infección

Los pacientes son propensos a presentar infecciones bacterianas, en especial neumonías, debido a la combinación de los siguientes factores: alteración de la síntesis normal de inmunoglobulinas, neutropenia e inmovilización. Durante el período de dos meses inmediatos posteriores al comienzo de la quimioterapia y en el estadio tardío de la enfermedad, en que el paciente se encuentra neutropénico y en un estado refractario a un tratamiento ulterior, son etapas de riesgo especialmente a infecciones⁹.

2.- Lesión renal

La excreción de las cadenas ligeras (proteína de Bence-Jones) es la causa principal de insuficiencia renal. Puede ocurrir a consecuencia de dos clases de mecanismos:

a) Un efecto tóxico directo sobre las células tubulares renales, debido a la reabsorción y catabolismo de las cadenas ligeras.

b) Precipitación de las cadenas ligeras en los túbulos renales, con la consiguiente obstrucción de estos. La deshidratación puede precipitar la insuficiencia renal aguda por este mecanismo, en el paciente con proteína de Bence-Jones.

3.- Fracturas en terreno patológico

Las radiografías óseas deben incluir siempre los extremos proximales del fémur y del húmero, para así descubrir la presencia de grandes lesiones líticas en estas regiones, que pueden producir una fractura patológica incapacitante. El tratamiento radioterápico de tales lesiones puede impedir la aparición de fracturas⁹.



4.- Complicaciones neurológicas

Pueden agruparse en tres categorías:

- a) Alteración del estado de conciencia, confusión, somnolencia, o incluso coma, que hacen pensar en la posibilidad de: (1) hipercalcemia e (2) hiperviscosidad sanguínea
- b) Síntomas de compresión de la médula espinal La presencia de dolor espinal creciente, trastornos sensitivos o debilidad de las piernas requiere un cuidadoso examen neurológico en busca de una compresión inminente de la médula, reversible si se trata precozmente, pero que puede conducir a una paraplejía irreversible si se demora el tratamiento
- c) Neuropatía periférica, complicación poco frecuente, que en algunos pacientes, pero no en todos, se asocia con amiloidosis.

5.- Hipercalcemia

Puede dar lugar a un síndrome caracterizado por importantes náuseas y vómito, estreñimiento, deshidratación con poliuria y un estado semicomatoso de grado fluctuante⁹.

6.- Síndrome de hiperviscosidad

Las manifestaciones clínicas de la hiperviscosidad puede ocurrir también en el mieloma múltiple, cuando la concentración de proteína monoclonal es elevada. Esto ocurre especialmente en el mieloma IgA, en el que las distintas moléculas de inmunoglobulina tiene tendencia a polimerizarse. La hiperviscosidad da lugar a los siguientes hallazgos clínicos:

- a) Hemorragia, en especial púrpura y hemorragias a partir de las mucosas.
- b) Trastornos visuales (dilatación y segmentación de las venas retinianas, hemorragias y, a veces, edema pupilar)
- c) Sintomatología del sistema nervioso central, por ejemplo, vértigo, síncope, somnolencia y a veces convulsiones
- d) Importante distensión de las venas y lechos capilares situados en zonas de declive, secundaria al aumento de volumen plasmático, a menudo con edema periférico.
- e) Disnea, a causa de la distensión del lecho capilar pulmonar y por insuficiencia cardíaca.



7.- Amiloidosis

Se desarrolla en cerca del 10% de los pacientes y puede dar lugar a depósitos nodulares de sustancia amiloide en la piel y tejidos subcutáneos, aumento del tamaño de órganos (lengua, hígado) y fallo de su función (insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca congestiva), debido a la infiltración de la sustancia amiloide⁹.

PRONÓSTICO

Los mielomas no tratados tienen una supervivencia corta, de siete meses en promedio. La quimioterapia ha beneficiado a la mayoría de los enfermos, quienes logran sobrevivir entre dos y cuatro años con pocas o mínimas molestias⁷.

La insuficiencia renal ensombrece el pronóstico. También influye en la respuesta individual al tratamiento, el tipo y la cantidad de la cadena ligera excretada y la variedad inmunológica del padecimiento⁷.



TRATAMIENTO

En la actualidad no existe un tratamiento conocido para curar la enfermedad. Los médicos tienen muchas posibilidades de ayudar a que los pacientes con mieloma vivan mucho mejor. En consecuencia, las personas pueden tener una mejor calidad de vida. Hay muchas controversias acerca de cómo tratar la enfermedad. El curso del tratamiento depende muchísimo de las condiciones específicas en las cuales se encuentra el paciente física y emocionalmente, y del entorno familiar¹⁰.

¿Por que es tan difícil dar un tratamiento?

1. Dado que no hay cura conocida, los tratamientos deben ser considerados de acuerdo a cuanto tiempo pueden controlar o aliviar los síntomas y como afectará la calidad de vida del paciente^{10,11}.

2. Para algunos tratamientos, todavía no hay suficiente experiencia con pacientes para saber el resultado. Además, puesto que no hay dos pacientes iguales, no se pueden predecir los resultados de los tratamientos, es una cuestión de probabilidades y no existen garantías¹⁰.

3. Prácticamente todos los tratamientos tienen posibles efectos secundarios. Algunos tratamientos por sí solos pueden ser fatales. Los pacientes, las familias y los médicos pueden tener diferentes perspectivas acerca de que es lo que constituye un riesgo aceptable. También pueden tener diferentes puntos de vista sobre lo que significa un resultado aceptable del tratamiento.

Por consiguiente, los pacientes con diagnóstico de mieloma se enfrentan con la difícil elección de aceptar o rechazar la terapia, mientras que el papel del médico consiste en aconsejar y administrar el tratamiento¹⁰.

Las perspectivas para los pacientes están mejorando constantemente. Nuevas combinaciones de drogas han sido aplicadas para el tratamiento de esta enfermedad con resultados alentadores. Muchos de los progresos realizados para combatir esta



enfermedad en la última década es el resultado de usar quimioterapia a altas dosis junto con trasplante autólogo de células progenitoras de sangre periférica¹¹

Dado que no se conoce ningún tratamiento curativo ¿qué es lo que se puede lograr con el tratamiento?¹⁰

Los tratamientos para el mieloma múltiple tienen cuatro objetivos

1. Estabilización- para detener las graves disfunciones químicas e inmunológicas que pueden ocurrir durante la enfermedad y eventualmente amenazan la vida del paciente.

2. Paliativo- Conseguir alivio y mejorar la calidad de vida hasta poder hacer una vida normal^{10,11}.

3. Tratamiento para una remisión- Disminución de la severidad de los síntomas, frenando, por un lapso de tiempo, el curso de la enfermedad¹⁰.

4. Cura- Conseguir una remisión permanente (a pesar de que curas permanentes y continuas han sido rarísimas) es el primer objetivo del tratamiento¹⁰.

Para decirlo de otra forma, el tratamiento se prescribe para que el paciente realice una vida lo más normal posible. También se deben controlar los efectos de la enfermedad sobre las funciones normales del cuerpo, y detener la enfermedad por un tiempo. Las remisiones pueden durar meses. Muchos pacientes que consiguen una remisión eventual, mueren por causas no relacionadas con el mieloma. Los tratamientos experimentales tienen como meta una cura total, pero hasta ahora ninguno ha sido confirmado¹⁰.

La quimioterapia es la mejor manera de iniciar la terapéutica, salvo cuando existe alguna lesión localizada que produzca dolor intenso, la cual amerita radioterapia local. Se han descrito varias combinaciones de medicamentos pero en el momento actual el uso combinado intermitente de melfalán y prednisona es el más adecuado. La dosis se ajusta de acuerdo con el número de leucocitos y plaquetas cuantificado periódicamente. La insuficiencia renal, requiere diálisis en ocasiones. Las infecciones se vigilan y previene. Para la hiperviscosidad se necesita plasmaféresis si los síntomas lo ameritan⁷.



QUIMIOTERAPIA

La quimioterapia mata las células plasmáticas malignas con la meta de llegar a una cura o por lo menos inducir una remisión. Incluye la administración de drogas "citostáticas" por vía oral o parenteral. Los esquemas de la quimioterapia casi siempre se realizan por un periodo de varios meses, pueden aplicarse la mayoría de las veces en forma ambulatoria. Las drogas se dan en ciclos para que el sistema inmunológico del paciente (que siempre queda debilitado por la quimioterapia) tenga tiempo de reconstituirse entre los ciclos¹⁰.

La quimioterapia por la destrucción de las células malignas concomitantemente, alivia muchos síntomas de la enfermedad incluyendo: anemia, hipercalcemia, destrucción de huesos y diseminación con tendencia a la desaparición de la proteína monoclonal en sangre y orina y/o las células plasmáticas en la médula ósea, aunque no induzca una remisión completa (normalización de los porcentajes de las células plasmáticas en la médula ósea). Existen muchas opciones de quimioterapia: diferentes combinaciones y dosis de drogas¹⁰.

La quimioterapia prolonga la supervivencia del paciente con mieloma sintomático a un promedio de 40 a 46 meses en pacientes con enfermedad en etapa I, 35 a 40 meses en pacientes en etapa II, y 24 a 30 meses en pacientes en etapa III¹².

Un régimen de quimioterapia que es bien tolerado, y que produce resultados consistentes, es melfalán y prednisona (MP). Otros regímenes parecen producir resultados de supervivencia similares. Estos son:

1. VAD: vincristina+ doxorubicina+ dexametasona
2. Dosis altas de dexametasona
3. Ciclofosfamida+ prednisona
4. VBMCP (el protocolo M2): vincristina+ carmustina+ melfalán+ ciclofosfamida+ prednisona
5. VMCP/VBAP: vincristina+ melfalán+ ciclofosfamida+ prednisona alternándose con vincristina+ carmustina+ doxorubicina+ prednisona

Un estudio aleatorio doble ciego de pacientes con mieloma en etapa III mostró que una dosis intravenosa mensual de pamidronato reduce significativamente las fracturas en



terreno patológico, el dolor en los huesos, la compresión de la médula espinal y la necesidad de irradiación ósea (el grupo tratado presentó un 38% de problemas de tipo esquelético en comparación con 51% del grupo placebo después de 21 meses de terapia, $p=0.015$). Además, aumentó la supervivencia promedio; fue de 21 meses en comparación con 14 meses; para aquellos pacientes recibieron pamidronato y quimioterapia de segunda línea o mayor¹².

No existen pruebas determinantes de que ningún agente alquilante es superior a otro. Todas las dosis y programas estándar producen resultados equivalentes. Sin embargo, la absorción y el metabolismo de algunos agentes alquilantes merecen atención especial. El melfalán es poco absorbido en el tracto gastrointestinal y la comida interfiere con esta absorción. Por esta razón, el melfalán se debe tomar con el estómago vacío (los alimentos no interfieren con la absorción de la prednisona, la cual se administra frecuentemente con el desayuno). La eliminación del melfalán del torrente sanguíneo se retrasa en aquellos pacientes con insuficiencia renal, lo cual conlleva un aumento en la toxicidad; la dosis inicial de melfalán se debe reducir en los pacientes cuyo nivel de creatinina sérica sea superior a 2.0 mg/dL. La repetición de los cursos de melfalán tiende a crear una toxicidad hematológica acumulativa. Si una recuperación hematológica lenta obstaculiza la repetición del curso de melfalán en intervalos de 6 a 7 semanas, se debe considerar el cambiar a ciclofosfamida, la cual permite una recuperación medular más rápida¹².

Debido a que el melfalán es absorbido de una manera tan errática, la dosis se debe aumentar hasta que se observe una ligera toxicidad hematológica o una respuesta. En aquellos pacientes con función renal normal, la dosis inicial es de 0.25 mg/kg al día durante 4 días, repetida a las 4 o 6 semanas. Si no se observa ninguna toxicidad hematológica o respuesta, la dosis se debe incrementar añadiendo entre 2 y 4 mg al día durante 4 días, y se debe realizar un conteo de sangre semanalmente. La dosis de melfalán se aumenta en cursos subsecuentes hasta que se observe una ligera leucopenia o trombocitopenia, con recuperación entre 4 y 6 semanas¹².

Los primeros protocolos con bolos intravenosos lentos de melfalán (140 mg/m^2) produjeron casi el 80% de remisiones parciales y completas. Lamentablemente, la toxicidad de este fármaco resultó ser muy elevada y las remisiones fueron muy breves. Más tarde quedó claro que la combinación del melfalán con la irradiación total del cuerpo mejoraba la respuesta¹³.



La ciclofosfamida, a diferencia del melfalán, se absorbe muy bien y la eliminación del torrente sanguíneo no influye en su toxicidad. Además, no es necesario reducir la dosis de ciclofosfamida en pacientes con insuficiencia renal. La ciclofosfamida es menos tóxica a la trombopoyesis que el melfalán, y se puede preferir a la hora del tratamiento de pacientes trombocitopénicos¹².

Las combinaciones de agentes alquilantes y prednisona, dados de manera simultánea o alternante, no han logrado demostrar ser superiores a la terapia con MP. Un metaanálisis de estudios en los que se compararon melfalán mas prednisona con combinaciones de fármacos concluyó que ambas formas de tratamiento poseían la misma eficacia¹².

Los pacientes con recaídas después de la terapia inicial con ciclofosfamida y prednisona, no tienen diferencia en cuanto a la supervivencia en general (un promedio de 17 meses) cuando se les aleatoriza con VBMCP o VAD¹².

Los pacientes que responden al tratamiento muestran un descenso de la proteína M hasta alcanzar un punto estable; los tratamientos subsecuentes con dosis convencionales no conllevan ninguna mejora. Esto ha llevado a los investigadores a preguntarse por cuánto tiempo debe continuarse el tratamiento. Tres pruebas clínicas tomaron en consideración el papel que juegan las terapias de mantenimiento; ninguna encontró mejoría notable en el tiempo de supervivencia. En un estudio se observó que la terapia de mantenimiento con MP prolongó la duración de remisión inicial (31 meses). Sin embargo, no se observó ningún efecto de no mantenimiento respondieron de nuevo a MP, mientras que los que se encontraban en mantenimiento con MP no respondieron a más tratamientos. La mayoría de los terapeutas recomiendan continuar con la terapia de inducción durante al menos 12 meses¹².

Investigadores estadounidenses, dirigidos por el doctor Bart Barlogie, de University of Arkansas for Medical Sciences, donde realizaron un estudio clínico fase 2 en 84 pacientes con mieloma refractario a quimioterapia, con el fin de evaluar la eficacia de la talidomida. Para ello, los sujetos recibieron dosis iniciales de 200 mg por vía oral, que fueron incrementadas hasta alcanzar 800 mg diarios, durante 80 días¹⁴.

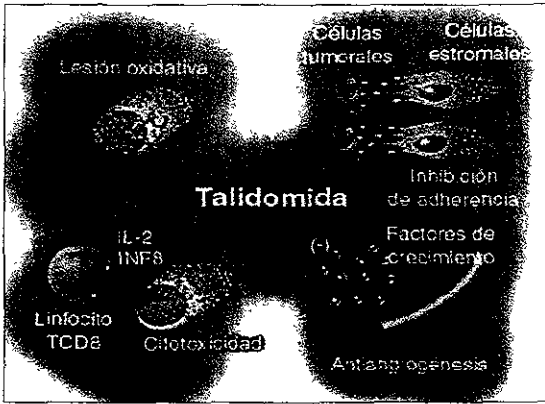


Fig. 15.- Mecanismo de acción de la talidomida¹⁴.

Después de un período de seguimiento de 12 meses, los datos estadísticos mostraron una tasa de respuesta del 32%, definida como disminución de al menos 25% en los niveles séricos o urinarios de paraproteínas (proteína de Bence-Jones), lo que se asoció con respuesta en médula ósea (menos de 5% de plasmocitos) en 81% de los pacientes evaluados. En dos de los participantes se observó una remisión completa y el tiempo medio entre el inicio del tratamiento y la respuesta fue de dos meses¹⁴.

Aun cuando fueron reportados efectos secundarios en 10% de los pacientes, la mayor parte fueron leves o moderados, siendo los más frecuentes estreñimiento, debilidad, fatiga y somnolencia, relacionados con dosis superiores a 200 mg. No se reportó mielosupresión significativa y las tasas de sobrevida y tiempo libre de eventos a un año fueron de 58% y 22%, respectivamente¹⁴.

Los autores concluyen que la talidomida es efectiva en casos de mieloma múltiple refractario y afirman que en la actualidad desarrollan un estudio con el medicamento en combinación con quimioterapia y casos de diagnóstico nuevo¹⁴.

Entre los mecanismos de acción postulados de talidomida, los autores mencionan daño oxidativo del DNA mediado por radicales libres, lo que inhibiría el crecimiento de



células neoplásicas y estromales de la médula ósea, inhibición de la producción de factor de necrosis tumoral *alfa* e interleucinas 6, 1 β , 10, citocinas que modulan la expresión de moléculas de adhesión en la superficie celular, inhibición de la acción de factores de crecimiento endotelial y fibroblástico básico 2, por linfocitos T, CD8, incrementando la citotoxicidad mediada por aquellos¹⁴

La nueva información acerca de los mecanismos de acción de talidomida permitirá la producción de análogos más efectivos y con menor toxicidad, como los inhibidores de fosfodiesterasa 4, pues se necesitan con urgencia nuevas estrategias terapéuticas para una enfermedad cuya tasa de supervivencia (29%) a cinco años con quimioterapia ha permanecido¹⁴.

El menogaril fue empleado en dosis intravenosas de 160 mg/m² durante 28 días, en pacientes con recaídas, con efectos muy limitados. Con mejores resultados, un grupo noruego ensayó un protocolo combinado, consistente en mitoxantrona, vincristina y prednisona, diseñado especialmente para los casos de mieloma resistente. Se encuentran en evaluación otros agentes más heterodoxos, como los bloqueantes de los canales de calcio mencionados antes y los anticuerpos anti IL-6 (interleucina 6)¹³.



RADIOTERAPIA

La radioterapia se usa generalmente como tratamiento local contra la destrucción ósea y el dolor; se utiliza también para esterilizar una zona de la cual ha sido removido de manera quirúrgica un plasmocitoma. El área afectada es expuesta a una dosis controlada de radioterapia¹⁰.

La radioterapia puede matar células malignas más rápido que la quimioterapia y tiene menos efectos secundarios. Por eso se utiliza para lograr un alivio más rápido del dolor, el control de la destrucción ósea y para aquellos pacientes que no toleran regímenes quimioterápicos¹⁰.

Puede utilizarse en combinación con la quimioterapia en tratamientos diarios de cinco veces por semana durante semanas o meses. El tratamiento puede ser administrado en forma ambulatoria. Las decisiones referentes a la terapéutica por irradiación incluyen la dosimetría del área que se va a tratar y la duración del tratamiento¹⁰.

INTERFERÓN COMO TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO

El interferón se utiliza generalmente después que el paciente haya recibido quimioterapia o un trasplante de médula ósea para ayudar a prolongar el tiempo de remisión¹⁰.

La aplicación del interferón α en forma inyectable es indefinida o por lo menos durante todo el tiempo que el enfermo permanezca en remisión. Se cree que frena el crecimiento de las células malignas, pero no es efectivo contra las células que crecen muy rápido. Como resultado, el interferón α limita, pero no previene una recaída. El mismo paciente puede inyectarse tres veces por semana¹⁰.

Por otra parte, la utilización de interferón α 2b en combinación con melfalán y prednisona, y en especial como droga de mantenimiento luego de la inducción con quimioterapia, ha dado como resultado una importante mejora en la supervivencia. Además el interferón colaboraría en la erradicación de los focos residuales después del trasplante de médula ósea. En los casos de mieloma múltiple refractario, la resistencia al tratamiento quimioterápico se asocia con la expresión del gen MDR-1 (multidrug resistance). El producto de este gen es una glucoproteína de membrana denominada PgP, que disminuye las concentraciones intracelulares de agentes citotóxicos. De esta forma, como consecuencia del bombeo constante que efectúa la PgP hacia el medio extracelular, con consumo de energía, en las células resistentes no se acumulan drogas como la doxorrubicina y la vincristina. Sin embargo, la resistencia al tratamiento con doxorrubicina y vincristina puede evitarse mediante el empleo de ciclosporina. Este agente, al igual que el verapamilo y otros bloqueadores de los canales de calcio puede modular las funciones de la PgP y de este modo posibilitar la eliminación de las células resistentes¹³.

La terapia de mantenimiento con interferón α prolonga la duración de la remisión inicial. La leve mejoría en supervivencia anunciada en el estudio italiano desapareció al dársele mayor seguimiento. Se han llevado a cabo otros cinco estudios aleatorios de mantenimiento con interferón en pacientes que respondieron a quimioterapia basada en alquilantes. Las dosis ha variado entre 2 y 5 millones de unidades 3 veces por semanas. La duración de la respuesta mejoró en 3 estudios de 6 realizados; sin embargo, la supervivencia general sólo mejoró en uno de los estudios¹².



TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA Y TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS PERIFÉRICAS

La utilización de células pluripotenciales sanguíneas obtenidas de la sangre periférica provoca una más rápida recuperación hematológica y menor contaminación neoplásica que la observada en los casos en los que el material trasplantado era médula ósea autóloga, las tasas de recaídas no difieren y numerosos estudios han informado contaminación de las células sanguíneas periféricas con mieloma múltiple, a pesar de que la selección de CD34 reduce significativamente el número de células del mieloma múltiple contaminantes. Sin embargo, este procedimiento es costoso, demanda tiempo, puede predisponer a infecciones oportunistas y demora la recuperación hematológica, por lo que sus beneficios deben ser analizados teniendo en cuenta los eventuales perjuicios¹⁵.

Se evalúa en ensayos clínicos como tratamiento que intenta ser curativo del mieloma. Este tratamiento incluye dosis extremadamente altas de quimioterapia, algunas veces en combinación con irradiación de todo el cuerpo. Esta terapia es tan potente que destruye toda la médula ósea y por lo tanto no existe sistema inmunológico y no hay capacidad de generar nuevas células sanguíneas, el paciente no puede vivir. El trasplante de médula ósea reemplaza la médula ósea destruida y rescata al enfermo. En esta forma, el procedimiento del trasplante de médula ósea ha permitido encontrar una posibilidad de administrar medicación y/o rayos, que de otra manera resultarían mortales. Se espera que con la destrucción de la médula ósea todas las células malignas del mieloma también sean destruidas. La médula ósea trasplantada se consigue de un dador genéticamente compatible (allogéneo) o del mismo paciente, en este último caso es un autotrasplante. Cuando se realiza un autotrasplante la médula ósea es sometida a un procedimiento de "purga" con anticuerpos o sustancias químicas que tienen por objeto remover las células malignas antes del trasplante. El paciente debe ser sometido a un régimen de quimioterapia, algunos meses, previo al trasplante. Para realizarlo debe intentarse, aunque métodos nuevos permitirán hacer el procedimiento en forma ambulatoria. El trasplante de médula ósea y de células hematopoyéticas periféricas son hoy procedimientos habituales, pero no por eso dejan de ser los más agresivos¹⁰.



La sobrevida posterior a un trasplante alogénico oscila entre 18 y 28 meses, debido principalmente a la mayor mortalidad observada en estos enfermos, en comparación con la experimentada por quienes se someten a trasplante autólogo. No obstante, la modalidad de trasplante aplicada no parece relacionarse con la sobrevida. Los magros resultados obtenidos con el trasplante compensa con mejores resultados en términos de remisión completa y de menor tasa de recaídas. Es por ello que las futuras estrategias deberían considerar la realización precoz de este tipo de intervenciones aunado con la implementación de regímenes terapéuticos con menos toxicidad¹⁵.

La terapia con células T adoptivas, la existencia de una remisión molecular sostenida luego de un trasplante alogénico de médula ósea y la menor tasa de recaídas luego de lograr una remisión completa, en comparación con quienes reciben células progenitoras de sangre periférica, sugieren la existencia de efectos beneficiosos del injerto *versus* ¹⁵.

Perspectivas futuras

Es poco probable que el desarrollo de planes terapéuticos de mayor citotoxicidad pueden mejorar el control de mieloma múltiple. De acuerdo con los resultados de estudios de fase III, se hace necesario la identificación de enfermos que se puedan beneficiar más con cada una de las estrategias terapéuticas, del mismo modo que ocurre con la estadificación previa al inicio del tratamiento. El empleo de citoquinas y la vacunación con antígenos tumorales podría ayudar a prevenir las recaídas. Del mismo modo, la utilización óptima del efecto de la enfermedad huésped *versus* injerto; esta puede controlarse mediante la utilización de células inmunes purificadas, que parecen contribuir al control de este evento¹⁵.

La identificación de enfermos que se puedan beneficiar más con cada una de las estrategias jerto *versus* después de los trasplantes alogénicos de la médula ósea puede ser logrado con el empleo de infusión de leucocitos T hasta la obtención de una máxima respuesta. Cuando esta estrategia sea posible la aplicación en gran escala a pacientes permitirá la realización de trasplantes a individuos con edades de hasta 65 años, y los donantes podrán ser reclutados a partir de bancos de donantes marcados no relacionados¹⁵.



En un registro de 162 pacientes que recibieron trasplantes alogénicos de donantes fraternos compatibles, la tasa registrada de supervivencia general fue del 28% a 7 años. Las características favorables de pronóstico incluyeron carga neoplásica baja, enfermedad que responde antes del trasplante y alición del trasplante después de terapia de primera línea. Muchos pacientes no son lo suficientemente jóvenes o saludables como para someterse a estas estrategias intensivas. Se ha demostrado un efecto definido de injerto contra mieloma, incluyendo una regresión en las recaídas después de una infusión de linfocitos donados. Los trasplantes medulares alogénicos son demasiado arriesgados para ser considerados por la mayoría de los pacientes, pero la posibilidad de una reacción injerto contra mieloma potente y posiblemente curativa hace que este procedimiento sea atractivo. Se requieren más investigadores para hacer los trasplantes alogénicos menos peligrosos, y también quizás para encontrar métodos que inicien una respuesta autoinmune a las células del mieloma¹².

Por último debe mencionarse al autotrasplante con los métodos de rescate de la médula ósea, una técnica que perfeccionada podría constituirse en la alternativa más promisorio¹³.

PLASMAFORÉSIS

Se utiliza en los casos donde la proteína monoclonal está en alta concentración en la sangre y debe ser disminuida rápidamente. Se conecta el paciente a una máquina que filtra la proteína peligrosa y la reemplaza por líquido¹⁰.



PLASMOCITOMA SOLITARIO DE HUESO

Como el nombre lo indica, afecta sólo un hueso y tienen un excelente pronóstico. Al igual que el mieloma, el plasmacitoma solitario de hueso es una enfermedad de adultos, con una edad promedio de inicio de 50 años y predominante en hombres. En contadas ocasiones se localiza en los maxilares; pero cuando lo hace suele presentarse en el ángulo de la mandíbula y aparecen con mayor frecuencia en ileon, fémur, húmero, vértebras torácicas y cráneo. Para establecer el diagnóstico de este padecimiento; no debe haber evidencia en las radiografías de hueso, en la aspiración de médula ósea ni en la biopsia, de plasmocitosis en otra zona del cuerpo; sin embargo, entre el 32% a 75% de los pacientes que desarrollaron la enfermedad diseminada. Al igual que en el mieloma múltiple los síntomas incluyen dolor, tumoración y fractura en terreno patológico^{5,8}.

CARACTERÍSTICAS RADIOGRÁFICAS

Aparece como una lesión lítica bien definida, que puede ser multilocular y similar al granuloma central de células gigantes. La neoplasia puede destruir el hueso cortical y diseminarse a los tejidos blandos adyacentes; pero a diferencia de los que ocurre en el mieloma múltiple, no se encuentran alteraciones de la sangre periférica y el perfil químico clínico y diferencial es normal⁵.



HALLAZGOS DE LABORATORIO

La electroforesis de las proteínas séricas puede ser normal o mostrar la existencia de una pequeña cantidad de inmunoglobulina monoclonal.

TRATAMIENTO

El tratamiento consiste en cirugía local, radioterapia o ambos habitualmente para controlar esta lesión. Entre el 10% y el 15% de los pacientes pueden presentar recurrencia local de la lesión y un pequeño número de ellos desarrolla, de manera adicional, un plasmacitoma solitario de hueso que progresa hacia un mieloma múltiple la supervivencia es de 10 años a diferencia de los 20 meses de promedio de los sujetos cuyo diagnóstico inicial era de mieloma múltiple. Esto parece indicar que muchos plasmocitomas solitarios corresponden a formas de mieloma múltiple con bajo grado de malignidad y progresión lenta⁵.



PLASMOCITOMA SOLITARIO EXTRAMEDULAR (TEJIDOS BLANDOS)

Es una neoplasia primaria de tejidos blandos de células plasmáticas en la membrana nasal, faríngea y mucosa bucal que se presenta sin que se encuentre una lesión primaria aparente del hueso⁸.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

El 80% de los plasmocitomas extramedulares que afectan la región de cabeza y cuello se pueden situar en la encía, paladar, piso de boca, lengua, amígdalas y pilares, así como en la cavidad nasal, en la nasofaringe y en los senos paranasales^{5,8}.

Las lesiones se describen como masas sésiles o polipoides de color rojizo localizadas en las mucosas; se pueden hacer lobulados cuando se agrandan, pero no tienden a ulcerarse⁸.

La naturaleza es tan desconocida como la de las otras lesiones de las células plasmáticas. Sin duda alguna es diferente de los granulomas comunes que contienen células plasmáticas y los pólipos que con frecuencia se encuentran en las vías respiratorias superiores y en la cavidad bucal. Pero, aunque la mayor parte de los casos publicados de neoplasias de células plasmáticas en este sitio, permanecen como lesiones localizadas en el tejido blando, se han presentado metástasis en los ganglios linfáticos, los huesos y otros sitios⁸.

CARACTERÍSTICAS RADIOGRÁFICAS

El examen radiográfico de los huesos, revela uno de los dos tipos de lesiones. Uno es una lesión intramedular puramente destructiva, sugestiva del carcinoma metastásico. El otro tipo de lesión es una de tipo expansivo de una neoplasia de células gigantes. No hay nada patognomónico e incluso característico en el cuadro radiográfico⁸.



HALLAZGOS DE LABORATORIO

Los hallazgos de laboratorio son interesantes debido a que en pocos pacientes se encuentra la proteína de Bence-Jones en la orina. Además, la característica hiperglobulinemia y anemia están presentes en el mieloma múltiple, y están ausentes en el plasmocitoma solitario y el extramedular⁸.

CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS

Los aspectos histológicos del plasmocitoma solitario y mieloma múltiple son similares. En las lesiones bien diferenciadas del mieloma múltiple es imposible distinguir entre las dos. El plasmocitoma extramedular también es microscópicamente idéntico al mieloma solitario. No obstante algunos casos de mieloma múltiple presentan un cuadro histológico vetado el cual no se observa en el plasmocitoma solitario o en el extramedular⁸.

PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO

El tratamiento del mieloma solitario debe ser un procedimiento relativamente conservador para erradicar la lesión aislada. Esto se realiza mediante cirugía, radiación, o una combinación de ambos. El pronóstico del mieloma solitario verdadero es excelente, aunque se debe tener presente la dificultad que hay para distinguir éste del mieloma múltiple⁸.



CONCLUSIONES

Es muy importante la realización de una buena historia clínica, ya que los síntomas presentados en el paciente, pueden llegarse a confundir con algunas otras enfermedades.

También hay que tomar en consideración que para establecer un diagnóstico certero de la enfermedad, es importante realizar exámenes de laboratorio complementarios como biopsias, radiografías, electroforesis, exámenes de sangre y orina.

La detección temprana del mieloma múltiple favorece mucho el pronóstico, tratamiento y por lo tanto la calidad y sobrevida del paciente.



GLOSARIO

Alogénico, ca (allogeneic, allogenic) adj. Que posee tipos celulares antigénicamente diferentes. 2 En biología del trasplante, denota individuos (o tejidos) que son de la misma especie pero antigénicamente diferentes en oposición a singénico y xenógeno; d.t. homólogo. V. También aloinjerto

Aloinjerto (allograft) m. Injerto de tejido entre individuos de la misma especie, pero de distinto genotipo; los donantes son cadáveres, emparentados o no , d.t. injerto alógeno y homo injerto.

Amiloidosis / amyloidosis. (de amiloide). m. Degeneración amiloide. Amilosis, amiloidismo, leucomatosis.

Anaplasia / anaplasia (de ana, formar). f. Regresión de las células a una forma muy primitiva e indiferenciada. Cataplasia, indiferenciación

Anticuerpo / antibody (de anti-, y cuerpo). m. Sustancia específica de la sangre y líquidos de los animales inmunes producida como reacción a la introducción de un antígeno y que ejerce una acción antagonica específica sobre la sustancia por cuya influencia se ha formado. Es el agente de la inmunidad adquirida. Los anticuerpos abarcan los amboceptores, aglutininas, antienzimas, antitoxinas, bacteriolisinas, citotoxinas, hemolisina, opsoninas y precipitinas. Antisustancias, cuerpo inmune, antisoma, antitropo.

Antígeno / antígeno (de anticuerpo, engendrar). m Término general para toda sustancia que, introducida en el organismo animal, provoca la formación de anticuerpos. Son antígenos las bacterias vivas o muertas, sus toxinas, las albúminas heterogénias, las células orgánicas y, en general las moléculas de gran volumen // Sustancia básica empleada en la reacción de fijación del complemento.

Cariotipo / kariotype. Disposición sistematizada de los cromosomas de las células de una especie, o de las típicas de un individuo

Catabolismo / catabolism (de cata-, lanzar).m Metabolismo destructivo, contrario a anabolismo; paso de los tejidos desde un plano elevado de complejidad o especialización a otro más bajo. Desasimilación, desintegración, catabolia

Catáforesis / cataphoresis (de cata-, llevar).f. Introducción de sustancias medicamentosas a través de la piel por influencia de una corriente galvánica; electroforésis catódica.

Centrómero / centromere m. V KINETOCHORE.



Cinetocoro / kinetochore .m. Zona clara donde se encuentran las ramas de los cromosomas.

Citostático, ca (cytostatic) adj. Que inhibe el crecimiento y la multiplicación de las células. 2 m. Agente que inhibe el crecimiento y la multiplicación

Clon (clone) m. Una o un grupo de células, organismos o plantas genéticamente idénticas obtenidas por reproducción vegetativa a partir de un único progenitor; también una población de ADN derivada de una única molécula híbrida de ADN (vector recombinante, q.v) por replicación en una célula eucariótica o célula huésped bacteriana. 2. El verbo clonar se emplea para indicar el establecimiento de un clon.

Diálisis / dialysis (de dia, y disolver). f. Disolución.// Separación por ósmosis de las sustancias coloidales y cristaloides de una mezcla. // Paso de una sustancia a través de una membrana por diferencia de concentración de uno y otro lado de la misma. La sustancia pasa siempre de donde esta más concentrada hacia donde lo está menos

Edema / edema (de hinchazón) , m. Acumulación de líquido sero-albuminoso en el tejido celular; debido a diversas causas: disminución de la presión oncótica del plasma por reducción de las proteínas; aumento de la presión hidrostática de las paredes capilares u obstrucción de la permeabilidad de las paredes capilares u obstrucción de las vías linfáticas La hinchazón producida se caracteriza por conservar la huella de la presión del dedo (fóvea).

Electroforesis / electrophoresis .,f. Cataforesis, iontoforesis. Fenómeno caracterizado por la migración, hacia los electrodos de las partículas coloidales sometidas a la acción de un potencial eléctrico en el medio donde se hallan dispersas. Las partículas con carga negativa migrarán hacia el ánodo (anoforesis) y las que posee carga positiva lo harán hacia el cátodo (cataforesis) . Tienen especiales aplicaciones en análisis particularmente del suero sanguíneo, ya que permite la rápida separación de sus componentes coloidales, identificándolos así fácilmente.

Épulis / epulis (de epi, encía) . m Tumor fibroso de la encía ; suele presentarse en el periostio del maxilar, o en este hueso.

Esclerosis / sclerosis . f. Dícese de endurecimiento de cualquier estructura u órgano por crecimiento excesivo de tejido fibroso. Alude el término muy especialmente a la induración del sistema nervioso por atrofia o degeneración de sus elementos constitutivos con hiperplasia del tejido intersticial. Se refiere asimismo al engrosamiento de las tunicas arteriales por proliferación del tejido conjuntivo fibroso y depósito de lípidos y sales de calcio.

Gammapatía (gammopathy) f. Trastorno caracterizado por la alteración de la síntesis de inmunoglobulinas.



Hipercalcemia / hypercalcemia. f. Calcemia superior a la normal de 10 mg por 100 ml.

Hiperuricemia / hyperuricemia . f. Exceso de ácido úrico en la sangre y efectos consecutivos. Valor máximo normal alrededor de 4 mg por 100 ml de sangre.

Inmunolectroforesis (immunolectrophoresis) f. Técnica que combina la electroforesis de proteínas y la inmunodifusión. Las proteínas se separan mediante electroforesis en gel de agarosa, y a continuación se depositan antisueros específicos en un surco excavado en paralelo a la dirección de migración de las proteínas, y se deja que las proteínas y los anticuerpos se difundan a través del gel: las proteínas se difunden radialmente desde su posición electroforética, mientras que los anticuerpos lo hacen perpendicularmente al surco; el resultado es la formación de un arco de precipitinas elíptico para cada proteína detectable por los antisueros.

Iontoforesis / iontophoresis (de gen, de ion). f. Introducción, por medio de una corriente eléctrica, de iones de sustancias diversas en tejidos orgánicos con propósito terapéutico.

Mielograma / myelogram. m. Radiografía de la médula espinal y espacios subaracnoideos. // Fórmula citológica de la médula ósea obtenidos generalmente por punción esternal.

Monoclonal (monoclonal) adj. Derivado de una sola célula; perteneciente o relativo a un solo clono.

Morbilidad / morbidity. f. Estado o condición de enfermedad. Dícese también del número proporcional de individuos que enferman en población y tiempo determinados.

Morbidad, morbosidad, morbilidad.

Mórbido / morbid. adj. Relativo a enfermedad, que la padece o que la produce. // Blando, delicado

Morbífico / moribific (de morbos y facere) adj. Que lleva consigo el germen de las enfermedades, o las ocasiona y produce.

Morbilidad / morbilty. f. V. MORBIDITY

Mutación / mutation (de mutatio) f. Vanación brusca de los desencadenantes que establece diferencias manifiestas con los progenitores, en algunos caracteres importantes y evidentes.

Neoplasia / neoplasia (de neo, formar). f. Formación de tejido nuevo. V. NEOPLASM.



Neoplasma / neoplasm .m. Masa anormal, con estructura y función distintas de la correspondiente al tejido que procede, sin uso fisiológico permanente, y cuyo crecimiento continúa aunque cese el estímulo que suscito su aparición.

Patogénesis / patogénesis (de pato, producir). f. Modo de origen o desarrollo de cualquier enfermedad o estado patológico, acción de las causas morbosas, y reacción del individuo atacado. Patogenia.

Patogenia / pathogeny .f. V. PATHOGENESIS.

Patognomónico / pathognomonic adj. Dícese del signo o síntoma que caracteriza una enfermedad y que por sí solo basta para formular un diagnóstico.

Plasmocitoma / plasmacytoma. m. Tumor primario de los ganglios linfáticos, constituido por células plasmáticas bien diferenciadas o anaplásicas. Las lesiones constutuyen probablemente la fase inicial del desarrollo de mieloma de células plasmáticas, neoplasia que procede incluir entre las malignas.

Precipitación / precipitation .f. Acto de precipitar. // Dícese del proceso de formación de un depósito de un cuerpo sólido, contenido o disuelto en un líquido. // Fenómeno de aglomeración de las proteínas séricas provocado por adición de una precipitina específica.

Translocación / translocation (de tras, y locus, lugar) .f. Cambio a otro lugar.// En genética, desplazamiento de un segmento de cromosoma hacia otra parte de un cromosoma homólogo, o también al interior de un cromosoma no homólogo.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. <http://www.facmed.unam.mx/deptos/familiar/bol55/ibunf5-11.htm>.
2. Sturgis C. *Hematology* Edit. Thomas. 2ª ed. United States of America 1955 pp. 866-870
3. Pérez R. *Introducción a la Patología*. Edit Médica Panamericana. 2ª ed. Buenos Aires 1987. pp. 58.
4. Sonis S. *Principles and Practice of oral Medicine*. W.B. Saunders Company 2ª ed. United States of America 1995. pp. 481.
5. Regezi J. *Patología Bucal*. Edit. Interamericana Mc Graw Hill. 1ª ed. México 1991. pp. 312-313 y 441-443.
6. Robbins S. *Patología Humana*. Edit. Interamericana Mc Graw Hill. 4ª ed. México 1987. pp. 398-401.
7. Ruíz G. *Fundamentos de Hematología* Edit. Médica Panamericana. 1ª ed. México 1994. pp. 184-186.
8. Shafer W. *Tratado de Patología Bucal*. Edit. Interamericana Mc Graw Hill. México 1986. 4ª ed. pp 192-196.
9. Rapaport S. *Introducción a la Hematología*. Salvat editores, S.A. Barcelona 1989 pp. 378-390.
10. http://www.myeloma.org/TheIMF/imf_mms.html
11. <http://www.fundaleu.com.ar/pacientes/mieloma.htm>
12. <http://www.argonauta.meb.uni-bonn.de/cancernet/spanish/100281.html>
13. <http://www.redmedica.com.mx/medicina/mieloma.html>.
14. <http://www.iladiba.com/html/noticias/nov19-1.htm>.
15. <http://siicsalud.com/dato/dat014/99°29003.htm>.
16. Mc Kenzie S. *Hematología Clínica*. Edit. El manual moderno S.A de C V México 1991, pp 365-366.
17. Lee W. *Clinical Hematology*. Vol. 2 Edit. Lea and Febiger. 9ª ed. Philadelphia London. 1993. pp 2219-2240
18. Anderson W. *Patología*. Edit. Médica Panamericana. 8ª ed. Buenos Aires 1986 pp. 1578-1583.
19. Folch A. *Diccionario enciclopédico University de términos médicos*. Edit. Interamericana Mc Graw Hill. 1ª ed México 1981.



20. Dorland W. *Diccionario enciclopédico ilustrado de medicina*. Vol 1 y 2 Edit. Interamericana Mc Graw Hill. 28^a ed. Madnd 1997.
21. Friedenthal M. *Diccionario de odontología*. Edit. Panamericana. 2^a ed. Buenos Aires. 1996.
22. Correa E. *Diccionario de ciencias médicas odontológicas*. Publicaciones Cultural. México 1985
23. <http://www.cof.es/pam222/af/mieloma.htm>
24. <http://www.ofthalmored.com/studium/stud99-1/99a09.htm>
25. <http://www.medstudents.com.br/hemat/hemat6.htm>.
26. <http://www.meb.uni-bonn.de/cancernet/spanish/200281.html>.
27. http://www.argenet.com.ar/hernan/docs/anx_electroforesis.html.
28. <http://www.argenet.com.ar/hernan/docs/analisis/fzProteinuriadJones.html>.
29. <http://www.secom.org/articulos/casoscli/01401.html>
30. <http://www.intermedicina.com/Avances/clinica/Fotos3.htm>.
31. <http://www.myeloma.it/bibliom.htm>
32. Alessandrino E. *High incidence of symptomatic cytomegalovirus infection in multiple myeloma patients undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation*. Italy. Blood, 15 June 2000. Vol. 95. Number 12. pp.4016-4017.
33. Chon S. *Macrophage inflammatory protein 1- alpha is a potential osteoclast stimulatory factor in multiple myeloma*. San Antonio, TX. Blood, 15 July 2000. Vol. 96. Number 2 pp 671-675
34. Rasmussen T. *Levels of circulating CD19+ cells in patients with multiple myeloma*. Denmark Bood, 15 June 2000. Vol. 95. Number 12. pp. 4020,4021.
35. Blomgren J. *Oral hairy leukoplakia in a patient with multiple myeloma*. Göteborg, Sweden. Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol, Oral Radiol Endod 1996. No. 82. pp. 408-410
36. Ottaviani F *Bilateral parotid sialolithiasis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome and immunoglobulin G multiple myeloma*. Rome Italy. Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol, Oral Radiol Endod. 1997. No.83. pp 552-554.
37. Noopur R *Introduccion the evolving role of bisphosphonate therapy in multiple myeloma*. Boston. Bood, 15 July 2000. Vol.96. Number 2. pp.381-383.
38. Kunzmann V. *Stimulation of $\gamma\delta$ T cells by aminobisphosphonates and induction of antiplasma cell activity in multiple myeloma* Germany. Bood, 15 July 2000. Vol 96. Number 2. pp. 384-391.



-
39. Gray S. *Non secretory multiple myeloma involving the maxilla: report of a case with update of biology and new approaches to management.* New Zealand. Oral Oncology, 1997. Vol. 33 No. 2 pp. 136-140.
 40. Desikan R. *Results of high-dose therapy for 1000 patients with multiple myeloma: durable complete remissions and superior survival in the absence of chromosome 13 abnormalities* Seattle, WA Blood, 15 June 2000. Vol. 95, Number 12. pp. 4008-4010.