Revista de Hematología

Mieloma múltiple en una paciente joven

Leonardo Baldovinos-Naranjo[1]
Alicia Rivera-Trujillo[2]
Sonia Hernández-Rodríguez[2]
Graciela Velázquez-Delgado[3]
Morelos Villaseñor-Aguirre[3]
Miguel Ángel Gómez-Guijosa[4]

[1] Residente de tercer año de Medicina Interna.
[2] Profesor titular del servicio de Hematología.
[3] Hemato-patólogo.
Hospital General de Morelia Dr. Miguel Silva, Morelia, Michoacán, México.
[4] Médico adscrito al servicio de Hematología, Hospital General Regional 1, IMSS, Charo, Michoacán.

RESUMEN

El mieloma múltiple es una neoplasia hematológica con el común denominador en la producción de proteína M y con una variedad en su manifestación clínica que a lo largo de la historia ha requerido ajustes en la definición de la misma, la mayoría de los casos se han reportado en la séptima década de la vida y menos de 1% se ha reportado en menores de 30 años, sin encontrar reportes de pacientes menores de 20 años en México. Comunicamos el caso de una paciente de 18 años de edad con diagnóstico previo de hipertiroidismo primario y evolución crónica de síndrome anémico con gammapatía monoclonal IgG kappa, sin lesiones líticas, hipercalcemia o insuficiencia renal, con células plasmáticas en la médula ósea, sin evidencia de plasmocitomas extramedulares, en quien se estableció el diagnóstico de mieloma múltiple sintomático en conjunto con beta 2 microglobulina elevada, inmunohistoquímica positiva CD138, cadenas kappa en biopsia de hueso. La manifestación difiere de lo comunicado para este grupo de edad.

Palabras clave: mieloma múltiple sintomático, proteína M, beta 2 microglobulina, CD138, cadenas Kappa, edad.

Multiple myeloma in a young patient

ABSTRACT

Multiple myeloma is a haematological malignancy with the common denominator in the production of M protein, and a variety of clinical presentation that throughout history has required adjustments to the definition of it, the vast majority of cases have been reported in the seventh decade of life, and less than 1%, reported in patients under 30 years, without finding reports of patients younger than 20 years in our country. This paper reports the case of an 18-year-old female patient previously diagnosed with primary hyperthyroidism and chronic evolution of anemic syndrome with IgG kappa monoclonal gammopathy, without lytic lesions, hypercalcemia, or renal failure, with plasma cells in bone marrow, without evidence of extramedullary plasmacytomas, in who the diagnosis of symptomatic multiple myeloma was established in conjunction with high beta 2 microglobulin, positive immunohistochemical CD138, kappa chains in the bone biopsy. The presentation differs from that reported for this age group.

Key words: symptomatic multiple myeloma, M protein, beta 2 microglobulin, CD138, kappa chains, age.

Recibido: 29 de agosto 2014

Aceptado: 24 de octubre 2014

Correspondencia: Dra. Alicia Rivera Trujillo
Isidro Huarte 657-2
58000 Morelia, Michoacán, México
leobal07@gmail.com

Este artículo debe citarse como
Baldovinos-Naranjo L, Rivera-Trujillo A, Hernández-Rodríguez S, Velázquez-Delgado G y col. Mieloma múltiple en una paciente joven. Rev Hematol Mex 2015;16:97-101.

ANTECEDENTES

El mieloma múltiple se distingue por la proliferación neoplásica de una clona de células plasmáticas que produce una inmunoglobulina monoclonal en la mayoría de los casos, detectada en suero o en orina, y que se asocia con insuficiencia multiorgánica.[1] Prolifera en la médula ósea y resulta en disminución del resto de las líneas celulares; en términos clínicos se manifiesta con síntomas clásicamente descritos: anemia, insuficiencia renal, hipercalcemia y lesiones líticas en el tejido óseo.[2]

Debido a técnicas cada vez más complejas y a diagnósticos oportunos se demuestra mayor variedad en su manifestación, con relación importante con la raza, grupo étnico, situación geográfica y, sobre todo, con la edad.[3] Representa alrededor de 1% de las malignidades en Estados Unidos, afecta ligeramente más a hombres, con una relación de 1.4:1. Clásicamente se describe como una neoplasia que predomina en la edad de 70 años y se reporta en 2% en menores de 40 años;[4,5] es aún más rara en personas menores de 30 años, con incidencia menor a 1%, esto reportado por la Clínica Mayo, en un grupo de pacientes menores de 30 años con diagnóstico de mieloma múltiple, que representa una incidencia de 0.3%,[6] debido a que estos análisis provienen en su mayor parte de reportes de casos o series pequeñas. En México no existen reportes de casos publicados de pacientes menores de 20 años con diagnóstico de mieloma múltiple. En diferentes estudios efectuados en décadas anteriores se demostraron las diferencias entre la manifestación clínica y el pronóstico en los pacientes menores de 30 años.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 18 años de edad, soltera, sin factores de riesgo, originaria de Morelia, Michoacán. Ingresó en mayo de 2012 con evolución de un año de pérdida de peso, anorexia, diarrea líquida y síndrome anémico; fue diagnosticada con hipertiroidismo primario, reporte de TSH < 0.01 mU/L, anticuerpos antitiroideos y antiTPO positivos en títulos altos, globulinas en 6.5 g/L; el tratamiento inicial fue de 10 mg de tiamazol y 20 mg de propranolol. Ingresó en septiembre del mismo año, suspendió tratamiento antitiroideo y tuvo recaída, con los siguientes hallazgos de laboratorio: HB: 7 g/dL, índices eritrocitarios normales, leucopenia 2,600/mm^3, neutropenia y linfopenia, globulina de 7.1 g/L, albúmina de 2.3 g/L, esplenomegalia reportada por ultrasonido, continuó con cuadros repetitivos de dolor en los miembros pélvicos sin irradiaciones y dolor abdominal tipo cólico.

En agosto de 2014, la paciente tuvo dolor abdominal en el hipocondrio derecho, ictericia, coluria y esplenomegalia, el reporte de la biometría hemática fue: hemoglobina 6 g/L, leucocitos 3,400/mm^3, DHL 186 UI/L, bilirrubina total 2.9 mg/L, globulina de 6.3 g/dL, Coomb's directo negativo, las concentraciones séricas de folatos, ferritina y B_{12} fueron normales, el valor de ANA's positivos 1:50. La paciente tuvo deterioro clínico, con agravamiento del síndrome anémico, hepatomegalia, esplenomegalias no dolorosas, cifras de globulinas 9.6 g/dL, albúmina de 2 g/L, esta cifra estuvo permanentemente en valores elevados, sin hipercalcemia (Figura 1); se solicitó electroforesis de proteínas que reportó un pico monoclonal IgG (Figura 2) con valores de B2 microglobulina de 8.10 mg/d, sometida a tres sesiones de plasmaféresis por síndrome de hiperviscosidad, la biopsia de grasa periumbilical con tinción de rojo Congo negativa, sin lesiones líticas en serie ósea metastásica, tomografía de cuello tórax, abdomen y pelvis, con hallazgos de derrame pleural derecho loculado, hepatomegalia y esplenomegalia, sin afección renal (Figura 3). Aspirado de médula ósea con 5% de células plasmáticas, hipercelular, biopsia de hueso con hipercelularidad e infiltración por neoplasia de

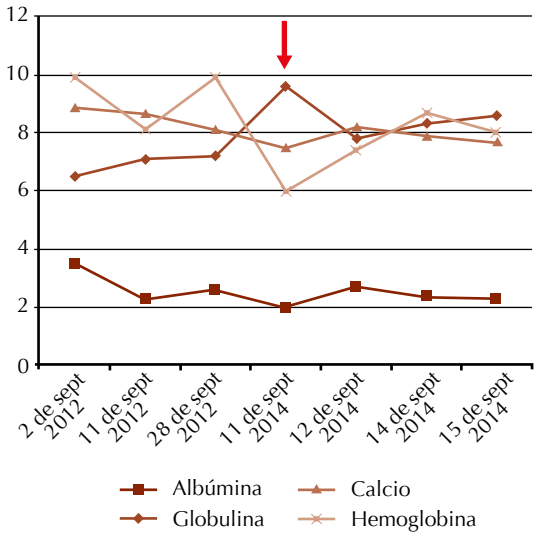
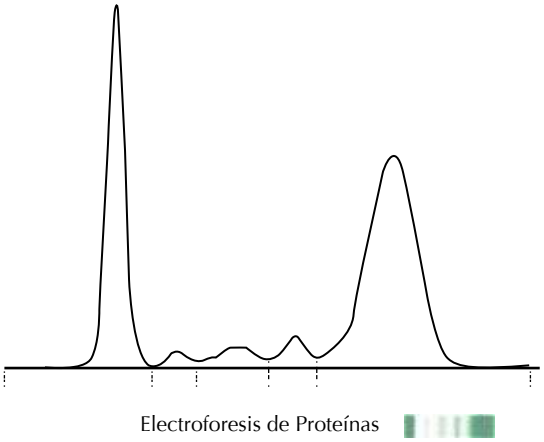


Figura 1. Globulinas expresadas en g/dL, albúmina (g/L), calcio (mg/dL), hemoglobina (g/L), la flecha roja señala el inicio de plasmaféresis.

células plasmáticas con restricción de cadenas ligeras kappa positivas, lambda negativas (Figura 4); con estos hallazgos se estableció el diagnóstico de mieloma múltiple sintomático, estadio III (ISS).

DISCUSIÓN

El mieloma múltiple es una neoplasia de las células plasmáticas que se distingue por la proliferación de las mismas en el microambiente de la médula ósea y ocasionalmente fuera de ella, con la producción subsecuente de proteínas en su mayor parte monoclonal, detectada en suero u orina, asociada con insuficiencia orgánica.[1,2] Representa alrededor de 1% de las enfermedades neoplásicas y 13% de los cánceres hematológicos.[4] Clásicamente se describe con un pico de incidencia en la séptima década de la vida, que representa 98% de los casos, aproximadamente 2% afecta a menores de 40 años y sólo 0.3% a menores de 30 años.[5,6] El primer grupo que evaluó esta incidencia y



Proteínas totales:			9.5 g/dL		
Fracciones	**%**		**Int. Ref. %**	**g/dL**	**Int. Ref. g/dL**
Albúmina	33.1	<	50.0 - 70.0	3.14	3.50 - 5.00
Alpha 1	1.9	<	3.0 - 6.0	0.18	0.20 - 0.40
Alpha 2	4.4	<	6.0 - 12.0	0.42	0.40 - 0.80
Beta	4.1	<	7.5 - 20.0	0.39	0.50 - 1.00
Gamma	56.5	<	12.0 - 24.0	5.37	0.60- 1.20

Figura 2. Pico monoclonal correspondiente a región gamma.

características clínicas lo publicaron Hewell y su grupo.[7] Recientemente, Edvan de Queiroz y colaboradores comunicaron el caso de un paciente de ocho años de edad con lesiones líticas, anemia y proteína M; al parecer, éste el caso más joven notificado en la bibliografía hasta ahora.[8] En México no existen reportes de casos publicados en menores de 20 años. A pesar de la que la información respecto de este grupo de edad es escasa, existe evidencia que sugiere que el comportamiento clínico, bioquímico y pronóstico son menos agresivos que en los pacientes adultos.[3]

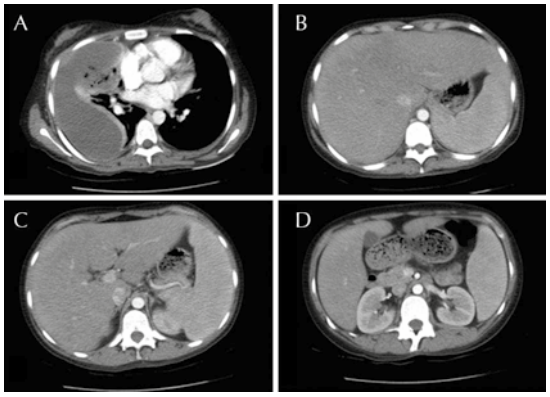


Figura 3. Tomografía contrastada de tórax y abdomen que muestra: empiema loculado en el hemitórax derecho (**A**), hepatomegalia y esplenomegalia (**B**), sin reforzamientos con medio de contraste (**C**) ni afección renal (**D**).

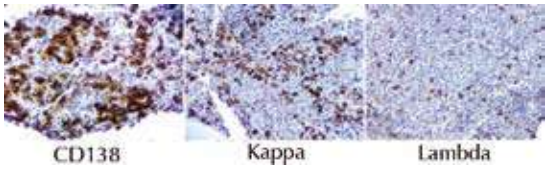


Figura 4. Celularidad de 90%, relación mieloide eritroide 1:1, la serie roja sin alteraciones y la serie blanca con detención de la maduración hasta bandas. Se observa un megacariocito por campo.

Comunicamos el caso de una paciente que acudió con enfermedad autoinmunitaria previa, a la que inicialmente se atribuyó la hiperglobulinemia; sin embargo, a pesar de tener un control adecuado de su enfermedad de base, persistió con síndrome anémico, hepatomegalia y esplenomegalia, manifestaciones de hiperviscocidad, pico monoclonal del tipo IgG kappa, elevación de beta 2 microglobulina e inmunohistoquímica en biopsia de hueso positiva para CD138, con restricción de cadenas ligeras kappa positivas, con requerimiento de tres sesiones de plasmaféresis, sin lesiones óseas líticas, insuficiencia renal o hipercalcemia; se descartó lupus, amiloidosis, gammapatía monoclonal de significado incierto,[9] artritis reumatoide o alguna otra neoplasia; sin embargo, sí cumplió los criterios de mieloma sintomático presentados en 2013 y en estadio III (ISS).[10,11] Este cuadro difiere de lo comunicado para este grupo de edad, en que el hallazgo de globulinas elevadas no suele ser tan alto, tampoco es común encontrar proteína de Bence-Jones en orina, y sí es común encontrar lesiones líticas; asimismo, la hipercalcemia o insuficiencia renal,[12-14] si bien son de menor severidad que en los pacientes adultos, nuestra paciente no mostró en ningún momento datos sugerentes de las mismas; se recomienda la búsqueda de plasmocitomas extramedulares porque en evidencia anterior Blade y su grupo reportaron un total de 17 pacientes con mieloma menores de 30 años en los que se demostró afección extramedular en 14 de ellos.[11] Geetha y su grupo, de India, describieron dos casos de 20 y 18 años de edad que acudieron por datos de compresión medular por plasmocitomas, con diagnóstico subsecuente de mieloma múltiple.[15] Existen, además, reportes de asociación de mieloma múltiple con VIH y virus de Epstein-Barr.[16]

Por lo general, el tratamiento no difiere de los esquemas prescritos en adultos, pero debe tomarse en cuenta la posible administración de dosis mayores debido a la mejor tolerancia y adecuada respuesta, con resultados favorables. La administración de inhibidores de proteosoma (bortezomib) no se ha establecido contra ninguna enfermedad en pacientes jóvenes;[17,18] sin embargo, en la actualidad existen estudios de leucemia aguda.[19]

Los bisfosfonatos están indicados para el tratamiento de la enfermedad ósea en el mieloma múltiple del adulto; la experiencia en pacientes jóvenes está mayormente estudiada en la población pediátrica con osteogénesis imperfecta.[20] En el estudio de la Clínica Mayo, la superviven-

cia media de estos pacientes fue de 87 meses, tiempo considerablemente mayor que en los pacientes adultos; por tanto, no significa que el diagnóstico de mieloma implique un peor pronóstico en pacientes jóvenes.[6]

REFERENCIAS

1. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. N Engl J Med 2005;352:1163.
2. Marc SR, Klaus P, Iris B, Paul GR, Kenneth CA. Multiple myeloma. Lancet 2009;374:324-339.
3. Kapoor R, Bansal M, Sastri GJ, Sandhu MS, et al. Clinical spectrum and prognosis of multiple myeloma in patients younger than 30 years: Is it different from elderly? JK Science 2006;8:225-228.
4. Altekruse SF, Kosary CL, Krapcho M, et al. SEER cancer statistics review, 1975- 2007. Bethesda, MD: National Cancer Institute. (http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/index.html.)
5. Kristinsson SY, Landgren O, Dickman PW, Derolf AR, Bjrkholm M. Patterns of survival in multiple myeloma: a population- based study of patients diagnosed in Sweden from 1973 to 2003. J Clin Oncol 2007;25:1993-1999.
6. Blade J, Kyle RA, Greipp PR. Multiple myeloma in patients younger than 30 years. Report of 10 cases and review of the literature. Arch Intern Med 1996;156:1463-1468.
7. Hewell GM, Alexanian R. Multiple myeloma in young persons. Ann Intern Med 1976;84:441-443.
8. De Queiroz E, et al. Multiple myeloma: A rare case in an 8-year-old child. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. Article in press.
9. Kyle RA, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. N Engl J Med 2006;354:1362-1369.
10. Dispenzieri A, Stewart AK, Chanan-Khan A, et al. Smoldering multiple myeloma requiring treatment: time for a new definition? Blood 2013;122:4172.
11. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al. International Staging System for multiple myeloma. J Clin Oncol. 2005;23:3412-3420.
12. Blade J, Kyle RA, Greipp PR. Presenting features and prognosis in 72 patients with multiple myeloma who were younger than 40 years. Br J Haematol 1996;93:345-351.
13. Blade J, Kyle RA. Multiple myeloma in young patients: clinical presentation and treatment approach. Leuk Lymphoma 1998;30:493-501.
14. Ludwig H, Durie BG, Bolejack V, Turesson I, et al. Myeloma in patients younger than age 50 years presents with more favorable features and shows better survival: an analysis of 10 549 patients from the International Myeloma Working Group. Blood 2008;111:4039-4047.
15. Geetha N, Jayaprakash M, Rekhanair A, Ramachandran K, Rajan B. Plasma cell neoplasm in the young. Br J Radiol 1999;72:1012-1015.
16. Ventura G, et al. Multiple myeloma associated with Epstein Barr virus in an AIDS patient. A case report. Eur J Hematol 1995;55:332-334.
17. Lenhoff S, Hjorth M, Westin J, et al. Impact of age on survival after intensive therapy for multiple myeloma: a population-based study by the Nordic Myeloma Study Group. Br J Haematol 2006;133: 389-396.
18. Brenner H, Gondos A, Pulte D. Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma. Blood 2008;111:2521-2526.
19. Messinger YH, Gaynon PS, Sposto R, et al. Bortezomib with chemotherapy is highly active in advanced B-precursor acute lymphoblastic leukemia: Therapeutic Advances in Childhood Leukemia & Lymphoma (TACL) study. Blood 2012;120:285-290.
20. Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, et al. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. N Engl J Med 1998;339:947-952.