Hematología 2023
Palacio de Convenciones de La Habana, Cuba
15 al 19 de mayo de 2023

Mieloma múltiple no secretor asociado a Hemoglobinopatía SS.

Autores:
Servando Roig Verdecia,[1]Brian Daniel Mendiola Díaz,[2]Legna de la Nuez Gambino,[3]Esther Cabrera Ávila,[4]Amadosoro Bataille García,[5]Jonathan Félix Gutiérrez Dolet.[6]

[1]Hospital General Docente ¨Enrique Cabrera¨, La Habana, Cuba, servandoroig@infomed.sld.cu.
[2] Facultad de Ciencias Médicas ¨Enrique Cabrera Cossio¨, La Habana, Cuba,briandanielmendiola6@gmail.com
[3]Hospital General Docente ¨Enrique Cabrera¨, La Habana, Cuba, lanuezgambinol@gmail.com
[4]Hospital General Docente ¨Enrique Cabrera¨, La Habana, Cuba, xtina.eca@gmail.com
[5]Hospital General Docente ¨Enrique Cabrera¨, La Habana, Cuba, amadosoro@infomed.sld.cu
[6] Facultad de Ciencias Médicas ¨Enrique Cabrera Cossio¨, La Habana, Cuba,jonathanfelix@nauta.cu

Resumen

Introducción: El mieloma múltiple es una gammapatía monoclonal maligna caracterizada por la proliferación neoplásica de una clona de células plasmáticas que producen una inmunoglobulina de carácter monoclonal. El mieloma múltiple no secretor es una variedad de mieloma debido a la ausencia de la proteína monoclonal, su incidencia es de aproximadamente un 1% de todos los casos de mieloma.
Objetivo: Describir el diagnóstico de un mieloma múltiple no secretor en un paciente con Hemoglobinopatía SS.
Presentación del caso: Paciente de 28 años de edad con antecedente de hemoglobinopatía SS, el cual acudió a nuestro servicio por dolor en región del muslo y de la cadera izquierda que impedia la marcha espontaneamente. En los estudios imagenológicos aparecieron signos de alteración de la densidad de todas las vértebras sacrolumbares y de las pelvis, lesiones mixtas y fracturas por aplastamiento de L5, D12 y D11. Signos de osteoporosis, osteólisis, osteonecrosis de cuerpos vertébrales. Medulograma con presencia de plasmocitosis mayor al 10 % en la medula ósea.
Discusión: El diagnostico presento un reto debido a la baja incidencia del mieloma múltiple no secretor y la poca bibliografía existente.
Conclusiones: El mieloma múltiple no secretor es una forma poco frecuente de mieloma, además de presentarse en un paciente de edad inferior a los 30 años de edad. Su presencia no se ha asociado a una hemoglobinopatía SS.

Palabras claves: mieloma múltiple, signos radiológicos, monoclonal, lesiones óseas.

Introducción

El Mieloma múltiple (MM) es una gammapatía monoclonal maligna (GMM), caracterizada por la proliferación neoplásica de una clona de células plasmáticas (CP) que producen una inmunoglobulina de carácter monoclonal. El mieloma múltiple no secretor (MMNS) es una variedad de mieloma debido a la ausencia de la proteína monoclonal.

Los primeros dos casos de MM registrados fueron estudiados en Inglaterra, por parte de dos médicos, los doctores Macintyre y Watson por separado, los cuales enviarían dos muestras de orina procedentes de estos pacientes al doctor Henry Bence Jones para su estudio. Bence Jones encontraría la presencia de unas proteínas desconocidas en ese entonces, mismas que fueron nombradas como proteínas de Bence Jones. El termino de MM fue utilizado por primera vez por el doctor Rustizky, el mismo lo utilizaría con el fin de describir lesiones óseas presentes en estos pacientes. [1] Fisiológicamente los plasmocitos sintetizan y secretan anticuerpos de cadenas pesadas (IgA, IgG, IgM, IgE, IgD) y de cadenas ligeras (kappa y lambda). Según su capacidad secretora el MM se clasifica en secretor de Ig (85%), secretor de cadenas ligeras o Bence Jones (15%) y no secretor (< 1%). Los MM no secretores no secretan componente monoclonal (verdaderos no secretores) o no tiene la capacidad de sintetizarlos (no productores). [2,3]

La enfermedad presenta criterios clínicos mayores y menores para su diagnóstico. El criterio mayor consiste en la infiltración de CP en la medula ósea(MO) ≥10% o biopsia confirmatoria de plasmocitoma óseo o extramedular o presencia de un componente monoclonal en la electroforesis de proteínas y cualquiera de los siguientes criterios menores: [2,4]

1. Daño Orgánico Atribuible al Mieloma (CRAB):
   - Hiper**c**alcemia: Ca^{2+} sérico ≥0.25 mmol/L (≥1 mg/dL) del límite superior de la normalidad o ≥2.75 mmol/L (≥11 mg/dL).
   - Insuficiencia **r**enal: aclaramiento de creatinina <40 mL/min o creatinina sérica ≥177 μmol/L (≥2 mg/dL).
   - **A**nemia: descenso de Hb>20 g/L por debajo del límite inferior de la normalidad o Hb<100 g/L.
   - **B**onedisease (lesiones óseas): uno o más lesiones osteolíticas por Rx convencional, TAC o TAC-PET.
2. Uno o más de estos marcadores (incluso en ausencia de CRAB):
   - CP clonales en MO ≥60%
   - Fracción de cadenas ligeras libres (FLC) ratio cadena alterada / cadena no-alterada ≥100 (además la FLC de la cadena alterada debe ser ≥100 mg/L)
   - Estudio resonancia magnética con >1 lesión focal. [2,4]

Los MM muestra una tasa de incidencia mundial de aproximadamente de 3 – 5 casos anuales por cada 100 000 habitantes y las edades más frecuentes al diagnóstico 62 - 65 años. Aproximadamente un 15% presenta una edad inferior a los 50 años y menos del 0,3% tiene menos de 30 años. [5,6] De esta cifra el MMNS tiene indicadores de incidencia de aproximadamente 1% de todos los pacientes diagnosticados con una GMM. [6]

Por otro lado, en Latinoamérica la incidencia más alta corresponde a Paraguay, Colombia y Ecuador, con predominancia de pacientes mayores de 60 años y afecta ligeramente más a hombres. [7]

El MMNS es una variedad especial de MM caracterizada por la ausencia del componente monoclonal en sangre y/o en orina debido a la incapacidad de las células plasmáticas de producir o secretar las inmunoglobulinas.
Teniendo todos esos elementos en cuenta, es una enfermedad de difícil diagnóstico debido a que se hace el mismo por descarte, al tener tan baja incidencia su índice de diagnóstico por especialistas es bajo, por eso este estudio tiene como objetivodescribir el proceso diagnóstico de un MMNS en un paciente con antecedentes de Hemoglobinopatía SS.

Presentación de caso

Paciente masculino de 28 años de edad, color de piel negra, con antecedentes patológicos de Hemoglobinopatía SS, que lleva tratamiento con hidroxiurea una cápsula diaria de lunes a viernes; con crisis vasooclusivas osteomioarticulares relacionados con su enfermedad. Es traído al servicio de Hematología del Hospital Docente ¨Enrique Cabrera¨ por presentar un cuadro clínico de dolor intenso en todas las articulaciones, fundamentalmente en articulación coxofemoral izquierda y región del muslo, que alivia con la administración de analgesia, acompañado de fiebre de 38ºC , con una evolución de siete meses sin mejoría clínica. Por eso se decide su ingreso para estudio y tratamiento.

Al examen físico las mucosas hipocoloreadas con ligero tinte ictérico, hepatomegalia de aproximadamente 4 cm. Pérdida de aproximadamente 10 kgde peso. En el sistema osteomioarticular se obseró atrofia muscular en miembros inferiores con flexión antálgica.
En cuanto a los exámenes correspondientes a la analítica sanguínea presentaba unaleucocitosis 12.5 $x10^9$/L con neutrofilia del 73%, Eritrosedimentación (VSG) en cifras de 130 mm/h, hematocrito (Hto) de 0.28 y hemoglobina (Hb)de 92.4 g/L.
Medulograma: se obtiene una infiltración de la médula ósea de más de un 10% de células plasmáticas.
La química sanguínea reflejo los valores siguientes: Inmunoglobulina (Ig) IgG y IgAelevada con cifras de 45.37 g/L y 5.31 g/L respectivamente. Dosificación de C3c igual 2.1, Factor reumatoideo de 21 UI/mL. Los valores de la función renal fueron Urea 2.4 mmol/L, Cratinina 27.1 μmol/L y Ácido úrico 148 μmol/L. Función hepática con valores de Proteínas totales de 96.6 g/L, Albúmina 32 g/L, Bilirrubina total 29 μmol/L, Bilirrubina directa 25.2 μmol/L, Fosfatasa alcalina 295 U/L y Gamma Glutamiltransferasa de 280 U/L. LDH en suero 196 U/L, Calcio sérico 2.53 mmol/L, Fosforo iónico 1.84 mmol/L, Proteína C reactiva HS 190.62 mg/L y Cadenas ligeras en suero Lambda de 5.82 g/L. Anticuerpos antinucleares totales (ANA) negativos.
En la electroforesis de proteínas se observó una disminución de la albúmina con aumento policlonal de las regiones alfa-1, alfa-2 y gamma con pérdida del valle beta-gamma. Proteinuria de Bence-Jones negativa.
El aspirado de medula ósea mostró una infiltración medular superior 10% de CP.
La TAC de tórax mostró signos de osteoporosis hacia el segmento posterior de la parrilla costal. (Figura 1) En la TAC abdominal se observó una hepatomegalia global, ligera esplenomegalia con abundantes calcificacionesesplénicas y algunas áreas hipodensas de 16 UH aisladas que se interpretaron como (infartos esplénicos). Densidad alteradaen todas las vértebras sacrolumbares y de la pelvis, con lesiones mixtas y fracturas por aplastamiento de L5, D11 y D12, además de osteoporosis de los cuerpos vertébrales. (Figura 2).

En la IRM de columna se aprecia alteración de la intensidad de señales de todos los cuerpos estudiados. Existe disminución en la altura de los cuerpos vertebrales de $L_{3,}$ L_4 yL_5 compatible con fractura en lente bicóncavo. Complejo disco-osteofito L_4 -L_5. Las alteraciones de las vertebrales son compatibles con alteraciones de la médula ósea.

Inmediatamente después del diagnóstico se comenzó con tratamiento de quimioterapia con Bortezomib 2 mg por vía subcutánea, Cicliofosamida 465 mg vía endovenosa y Dexametasona 40 mg vía oral. Se posee fármacos para el completamiento de un primer ciclo, a esperas de una respuesta terapéutica incompleta. El paciente se encuentra postrado en cama con dolores óseos y sintomatología mayormente asociada a la Hemoglobinopatía SS como es el caso de las crisis vasooclusivas dolorosas con buena respuesta a tratamiento.

Discusión

El MMNS es una entidad caracterizada por presentar características clínicas similares con el MM, el dolor óseo intenso de variada localización, fundamentalmente en miembros inferiores y región vertebral que concuerda con casos presentados por varios autores como Aliaga-Carrazanay colaboradores, [8] además de Ordoñez-Álvarez y colaboradores. [9]
La palidez cutáneo-mucosa también es un signo muy frecuente en estos tipos de neoplasia, ya sea un MM o un MMNS, esto se comprueba en un estadio realizado por Ordoñez-Álvarez y colaboradores en un hospital provincial perteneciente a Pinar del Río. [9] Esta manifestación también fue descrita por Escalona-González en su caso presentado. [10]
Un dato atípico en este caso presentado es la presencia de una edad poco común del paciente, el mismo no concuerda con datos aportados por Ordoñez-Álvarez y colaboradores que en su total casos estudiados las edades eran superiores a los 50 años. [9] LaDra. Elizabeth Hernández Bernal y sus compañeros describieron un caso de un paciente de 38 años, también edad rara pero aun así lejos de la edad de nuestro caso estudiado. [11] El resto de casos revisados y mencionados y plasmados en las referencias bibliográficas no coincide con nuestro paciente con bastante diferencia de edad.
Otro dato atípico de MM y que mueve el diagnóstico hacia el MMNS es la ausencia de síntomas, signos ni datos de laboratorio típicos de Insuficiencia renal (IR) como los casos descritos por BallanoRodríguez yNúñezCortés juntos a sus colaboradores, [2, 3] esto se ajusta a los datos planeados por Bladé y Rosiñol sobre la baja incidencia de IR en el MMNS. [12, 13]

El resultado de la electroforesis de proteína en el MM aparece un componente monoclonal según refieren Bladé y Rosiñol y Quesada-Laferte y colaboradores, [12, 13] pero estos criterios no concuerdan con paciente en cuestión debido a los constantes procesos inflamatorios asociados a la Hemoglobinopatía SS presentada de base, algo no descrito hasta ahora por otros autores y aportando datos nuevos y de gran relevancia clínica, docente y asistencial.
En cuanto a los estudios imagenológicos y las presencias de imágenes de destrucción ósea, concuerdas con Prado-Ramírez, Yuslier Miró Jiménez y sus colaboradores, además otros autores antes mencionados diagnósticos. [14, 15]
Todo el cuadro presentado por este paciente y los pertenecientes a casos mencionados se deben a la infiltración de la médula ósea (MO) por las células plasmática monoclonales que interfieren con la producción celular normal de la MO productora de la anemia y las infecciones frecuentes. Los plasmocitos ahí inducen una estimulación de osteoclastos

encargada de la resorción del uso para su futura génesis, pero en este caso solo ocurre una destrucción descontrolada de los osteoclastos produciendo el debilitamiento del tejido óseo y la presencia de fracturas patológicas. [16]

En lo referido a los diagnósticos diferenciales fueron planteados: el MM clásico descartado debido a la ausencia de elemento monoclonal, proteinuria de Bence-Jones negativa y presencia de policlonalidad en la electroforesis de proteínas. El Síndrome de POEMS se descartó por la ausencia de polineurpatía y no cumpliría con los dos criterios obligatorios, solo presenta la proliferación de células plasmáticas, aunque se presenta hepatomegalia esta se asocia a la Hemoglobinopatía SS de base. [17]

Se descartaron la Gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) por la presencia de lesiones osteolíticas y anemia, además de una plasmocitosis medular inferior al 10%. El Mieloma quiescente se descarta por la ausencia de componente monoclonal mayor a 30 g/dL y la presencia de anemia, osteólisis y osteonecrosis óseas. [12]

El diagnóstico de este caso supuso un verdadero reto, esto se debió a la baja tasa de incidencia del MMNS a nivel mundial que es aproximadamente del 1%, pero su presencia en pacientes menores de 30 años es inclusive menor con valores aproximados al 0,3%. [2,12]

A esto se le agrega la aparición en un paciente con Hemoglobinopatía SS con el que no se ha encontrado referencia en alguna bibliografía publicada. El acceso al tratamiento se ha encontrado retraso debido al precio del mismo, no se ha logrado conseguir el mismo para incluir un esquema completo, pero se ha comenzado con el disponible.

A método de conclusión se diagnostica un MMNS asociado a Hemoglobinopatía SS por la presencia de lesiones osteolítica acompañada de infiltración medular superior 10% y ausencia de componente monoclonal en electroforesis de proteína con proteinuria de Bence-Jones negativa.

Conclusiones

Con la descripción de este caso se ha concluido el MMNS es una forma de especial de MM que responde a una baja incidencia global en su aparición, incluyendo la presencia en un paciente de edad inferior a los 30 años de edad. Su presencia se ha asociado a otros tipos de enfermedades hematológicas, pero no a una hemoglobinopatía SS.

También es importante recalcar la relevancia diagnóstica de los estudios de laboratorio y los estudios imagenológicos para su diagnóstico, estos como apoyo a la anamnesis y el cuadro clínico de los pacientes. Se debe sospechar en todo paciente con cuadro clínico de MM con ausencia de componente monoclonal en suero y/o en la orina y Proteína de Bence-Jones negativa.

Referencias Bibliográficas

1. Diaz-Maqueo JC. Historia del mieloma múltiple (MM). RevBiomed. [Internet] 2006 [citado 22 de Ago 2021]; 17(3):225-229. Disponible en: http://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTTICULO=13859
2. Ballano-Rodríguez-Solís J, Carmona-Zabala I, Nieto-Llanos S, de Miguel-Criado J. Mieloma no secretor. RevEsp Casos Clin MedIntern (RECCMI). [Internet]2020 [citado 18 Ago 2021]; (Dic); 5(3): 126-128. Disponible en:

https://video.grupocto.com/videosEspecialidades/reccmi/12_2020/Pdf/RECCMI_2020_Dic_08.pdf
3. Núñez-Cortés, Ana Karen; Olivares-Gazca, JuCantero-Fortiz Y. Mieloma no secretor. Una variante poco frecuente. RevHematol Mex. [Internet]2019 [citado 18 Ago 2021]; 20(1):54-58. Disponible en:https://www.medigraphic.com/pdfs/hematologia/re-2019/re191g.pdf
4. Hematoguía de Mieloma Múltiple. Disponible en: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwjOyYTl0LryAhXZSjABHQaXA-UQFnoECAUQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.sehh.es%2Fimages%2Fstories%2Frecursos%2F2021%2F06%2F15%2FGuia-Mieloma-Multiple-21-04-2021.pdf&usg=AOvVaw3-xUHgiaAYmt0HiPn_f3CJ
5. Martínez-Cornejo, TL; Nájera-Martínez, J.; Torres-Alarcón, CG.; Hernández-Bueno, AI. Prevalencia mieloma múltiple en un hospital nacional de referencia de la Cuidad México de 2011 a 2016. Hematol. Méx. [Internet] 2020 [citado 2021 Ago 18]; 21(1):32-40. Disponible en: https://www.medigraphic.com/pdfs/hematologia/re-2020/re201c.pdf
6. Cuervo, JF; Jaramillo, P; López, J. Importancia de las alteraciones genéticas del mieloma múltiple. Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia. [Internet] 2019 [citado18 Ago 2021]; 35 (3): a_1067. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttex&pid=S0864-02892019000300004&Ing=es. Epub 30-Nov-2019
7. Ortega Lima, MI.; López M, MR.; Castillo Erreiz, J. A.; Romero Macas, AK.; UchuarySinche, YZ.; Jaya Herrera, DP.; et al. **Mieloma múltiple. Caso clínico.** Revista Electrónica de PortalesMedicos. [Internet]. 2021 [citado 18 Ago 2021]; vol. XVI; nº 6; 238. Disponible en: https://www.revista-portalesmedicos.com/revista-medica/mieloma-multiple-caso-clinico-2/
8. Aliaga-Carrazana LC, González-Figueredo R, Hevia-Surós ME, Carrazana-Ayala MV. Artritis periférica como forma de presentación atípica de un mieloma múltiple. Revdosdic. [Internet]. 2020 [citado 18 Ago 2021];3(4): e65. Disponible en: http://revdosdic.sld.cu/index.php/revdosdic/article/view/65
9. Ordoñez Alvarez, L.Y.; Díaz Alfonso, H.; Hernández Gálvez, J.C.; Junco Labrador, L.; Hernández Castro, J.M. Mieloma múltiple en pacientes hospitalizados en hospital provincial pinareño. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2020 Feb [citado 2021 Ago 18]; 24(1): 37-44. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942020000100037&lng=es. Epub 01-Ene-2020.
10. Escalona-González SO, González-Milán ZC, Vázquez-González LA. Mieloma múltiple como presentación de enfermedad crónica terminal. Revista EsTuSalud. [Internet] 2020 [citado 2021 Ago 18]; 2(1). Disponible en:http://revistaestudiantil.ltu.sld.cu/index.php/revestudiantil/article/view/14
11. Hernández Bernal E, Álvarez Gómez T, Barreto Castro R, Salabarría Martín D. Mieloma Múltiple en paciente joven. Presentación de un caso. Gacmédespirit [Internet]. 2012 [citado 18 Ago 2021]; 14(3):[aprox. -3 p.]. Disponible en: http://revgmespirituana.sld.cu/index.php/gme/article/view/183

12. Bladé, J; Rosiñol, L. Mieloma múltiple. En: Sans-Sabrafen, J; BessesRaebel, C; Vives Corrons, JL; et al. Hematología clínica. 5ta edición. España: Elsiever. p. 365-650.
13. Quesada-Laferté Y. Leucemia mieloide crónica asociada a Mieloma múltiple: presentación de un caso. Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia [Internet]. [citado 12 Mar 2022]; 33. Disponible en: http://revhematologia.sld.cu/index.ph/hih/article/view/680
14. Prado-Ramírez I. Mieloma múltiple con infiltración de hipófisis. Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia [Internet]. [citado 12 Mar 2022]; 33. Disponible en: http://revhematologia.sld.cu/index.ph/hih/article/view/679
15. Miró Jiménez Yuslier, Nápoles Pérez Mailyn, Bacallao Prado Yasnay. Artritis séptica de la rodilla como forma de presentación de mieloma múltiple. RevCubOrtopTraumatol [Internet]. 2020 Dic [citado 2021 Ago 18]; 34(2): e278. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-215X2020000200012&lng=es. Epub 01-Feb-2021.
16. Weber, EN. Revision fisiopatológica, clínica y diagnóstico de Mieloma Multiple. RevMedCosCen. [Internet] [citado 12 Mar 2022] 2012;69(603):343-349. Disponible en: http://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=36654
17. Plaza, C.; Arquero, T.; García-Raso, A; Llamas. Diagnóstico de síndrome de POEMS tras nueropatía de larga evolución. ELSEVIER. [Internet] 2019 [citado 12 Mar 2022]; vol 34(4):272-274. Disponible en: http//: www.elsevier.es/es-revista-nuerología-295-articulo-diagnostico-sindroem-poems-tras-neuropatia-S0213485316302055

Figuras

Fig. 1 –En esta imagen se logra observar los signos de osteoporosis en una de las pariilas costales del paciente. (Fuente: Disco de almacenamiento de imágenes del TAC del paciente)

Fig. 2 – Observamos la presencia de lesiones osteolíticasen huesos la columna vertebral y la pelvis. (Fuente: Disco de almacenamiento de imágenes del TAC del paciente)