

Invest Medicoquir. 2015 (enero-junio);7(2):313-23.

ISSN: 1995-9427, RNPS: 2162

PRESENTACIÓN DE CASO

Gammapatía monoclonal: mieloma múltiple IgD. Reporte de un caso

Monoclonal Gammopathy: Multiple Myeloma IgD. A case report

Yrving Ernesto Figueredo Peguero^I, Clara María Luna Conde^{II}, Mario Wilford de León^{III}, Laura Campos Marquetis^{IV}, Marta Alfonso Bravo^V.

I Especialista de I Grado en Medicina Interna. Máster en Urgencias Médicas. Diplomado de Hematología e Inmunología. Profesor Auxiliar. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. La Habana, Cuba.

II Especialista de I Grado en Hematología. Instructor. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. La Habana, Cuba.

III Especialista de I Grado en Medicina Interna. Profesor Auxiliar. Diplomado en Hematología e Inmunología. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. La Habana, Cuba.

IV Licenciada en Enfermería. Profesor Asistente. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. La Habana, Cuba.

V Licenciada en Laboratorio Clínico. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Las gammopatías monoclonales constituyen un grupo de trastornos que se caracterizan por la proliferación anormal de un clon de células plasmáticas que son capaces de producir una paraproteína monoclonal. El mieloma múltiple es prototipo de gammopatía monoclonal maligna. Su incidencia anual es de cuatro casos por cada 100 000 habitantes. En un estudio de cuarenta pacientes se detectó una banda monoclonal por el sistema Hydrasys, la mayoría de ellas *de novo*. La inmunoglobulina más frecuente en este subgrupo es la IgG, aunque algo menor de lo que describe Kyle para la gammopatía monoclonal de significación indeterminada. En cuanto al mieloma múltiple en la distribución según el tipo de inmunoglobulina no encontramos ningún caso de IgM, pero sí dos de IgD, el cual según los datos de la literatura es bastante infrecuente. Se presenta una paciente a la que se le realizó el diagnóstico de un mieloma múltiple IgD, cursando el mismo con una forma de evolución clínica atípica.

Palabras clave: mieloma múltiple, inmunoglobulinas, gammopatías monoclonales, gammopatía monoclonal de significación indeterminada.

ABSTRACT

The monoclonal gammopathies comprise a group of disorders characterized by the abnormal proliferation of a clone of plasmatic cells that are capable of producing a monoclonal paraprotein. The multiple myeloma is the prototype of malignant monoclonal gammopathy its annual incidence is four cases per 100.000 habitants. In a study of 40 patients a monoclonal band was detected by the Hydrasys system, most of them *de novo*. The most frequent immunoglobulin in this subgroup is immunoglobulin (Ig) G, though slightly less than what Kyle describes for monoclonal gammopathy of Undetermined Significance. As for the multiple myeloma, in the distribution according to the type of Immunoglobulin, we did not find any case of IgM, but we found two of IgD which, according to the information in the literature, is quite infrequent. We present a female patient who was diagnosed with multiple myeloma IgD, although it developed with atypical clinical manifestations.

Key words: multiple myeloma, immunoglobulin, monoclonal gammopathies,

monoclonal gammopathy of undetermined significance.

INTRODUCCIÓN

El mieloma múltiple es una enfermedad maligna sistémica de células plasmáticas altamente tratable y raramente curable. La supervivencia media en la era de la prequimioterapia alcanzaba solo siete meses y después de la introducción de la misma el pronóstico mejoró significativamente, con una supervivencia media de 24-30 meses, alcanzando a los diez años sólo un 3%-5% de sobrevida.

La enfermedad se estadifica estimando la masa tumoral mielomatosa en base a la cantidad de proteína monoclonal presente en el suero y/u orina (proteína M), con asociación con otros parámetros clínicos como la hemoglobina, las concentraciones de calcio sérico, el número de lesiones óseas líticas y la presencia o ausencia de insuficiencia renal⁽¹⁾.

El estadio de la enfermedad al inicio es determinante en la supervivencia, pero tiene influencia ligera en las opciones de tratamiento en casi todos los pacientes (excepto en pacientes con enfermedades raras como tumores óseos solitarios o plasmocitoma extramedular) con enfermedad generalizada. La selección del tratamiento está influenciado por la edad, el estado general del paciente, las terapias previas y las complicaciones propias de la enfermedad^(2,3).

En individuos sanos los linfocitos B después de activarse por estímulos antigénicos, circulan por la sangre periférica hasta localizarse en la médula ósea, allí pueden diferenciarse bajo la influencia de interleuquinas en células plasmáticas secretoras de inmunoglobulinas o dividirse y luego regresar a un estado de reposo (linfocitos B de memoria), en que pueden transformarse muy rápido en células plasmáticas después de una segunda exposición al mismo antígeno. Luego de semanas o meses mueren por apoptosis (muerte celular programada)⁽⁴⁾.

Las enfermedades inmunosecretoras son el tipo de neoplasia de células B periféricas también llamadas discrasias de células plasmáticas o gammapatías monoclonales (GM) y se caracterizan por la proliferación de clones genéticamente idénticos de células plasmáticas que sintetizan una única inmunoglobulina

homogénea conocida como componente-M o componente monoclonal (CM). Las GM pueden tratarse de procesos malignos como el mieloma múltiple y la macroglobulinemia de Waldenström o procesos “benignos” o premalignos como la gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI)^(5,6).

La forma medular maligna es el mieloma múltiple. La extramedular originada en el hueso se llama plasmocitoma óseo, mientras que la que se desarrolla en otros tejidos (respiratorio, gastrointestinal) constituye el plasmocitoma extramedular. El prototipo de gammapatía monoclonal maligna es el mieloma múltiple⁽⁷⁾. Del total de gammapatías monoclonales que se pueden detectar en un laboratorio, el 80% de los pacientes tiene un pico monoclonal en la región de la γ , el 10% evoluciona con dosificación normal o hipogammaglobulinemia, lo cual corresponde con el mieloma de Bence Jones y en ocasiones el pico es pequeño como en el mieloma múltiple IgD⁽⁴⁾.

Por todo lo antes expuesto y por su infrecuencia en la práctica clínica, se presenta a una paciente a la que se le realizó el diagnóstico de mieloma múltiple IgD, cursando el mismo con una evolución clínica atípica.

DESARROLLO

Presentación de caso:

Motivo de ingreso: Fiebre y dolor lumbar.

Paciente femenina de 53 años, diabética e hipertensa que debutó con una insuficiencia renal aguda. Se ingresó en el Servicio de Terapia Intermedia; fue valorada por el Servicio de Nefrología, para lo cual se le indicó una electroforesis de proteínas en suero y orina con inmunofijación arrojando una gammapatía monoclonal IgD kappa y proteinuria de Bence-Jones positiva. El medulograma arrojó la presencia de un 40% de células plasmáticas y la BMO (biopsia de medula ósea) arrojó una infiltración difusa de células plasmáticas maduras. La evolución clínica se caracterizó por excelente respuesta al tratamiento con dexametasona, talidomida y pamidronato. Dentro de las complicaciones más severas se constataron trombosis mesentéricas (isquemia intestinal); la causa más probable se atribuyó a la

administración de talidomida, por lo que se suspendió transitoriamente. En dos ocasiones conllevó intervenciones quirúrgicas, entre ellas una yeyunostomía. Al año de haber comenzado el tratamiento se logró una remisión completa y en estos momentos la paciente se encuentra en fase de mantenimiento con talidomida 100 mg diarios y pamidronato una vez al mes con buena evolución clínica humoral. Mantuvo anticoagulación con heparina de bajo peso molecular y en estos momentos anticoagulación oral con dicumarínicos (acenocumarol).

Como datos al examen físico se encontraron:

Peso: 70 kg Talla: 154 cm IMC: 28.37

Mucosas: húmedas y normocoloreadas.

Tejido celular subcutáneo: infiltrado en ambos miembros inferiores hasta tercio medio de ambas piernas, edema blando, no doloroso y fácil godet.

Aparato respiratorio: murmullo vesicular normal, no se auscultan estertores, FR: 20 x min.

Aparato cardiovascular: ruidos cardiacos rítmicos y de buen tono, no soplos ni frémito, pulsos periféricos presentes, FC: 92 latidos x min, tensión arterial: 130/90 mmHg.

Abdomen: negativo

Exámenes complementarios:

Estudios hematológicos: hemoglobina 90 g/L, hematocrito 28%, leucocitos $10 \times 10^9/L$, neutrófilos 65%, linfocitos 22%, monocitos 7.9%, eosinófilos 3.5%, basófilos 0.4%, eritrosedimentación 110 mm/h.

Química sanguínea: creatinina 193 mmol/l, ácido úrico 403 mmol/l, urea 18.23 mmol/l, transaminasa glutámico oxalacético (TGO) 6 UI, transaminasa glutámico pirúvico (TGP) 7 UI, gamma glutamil transpeptidasa (GGT) 23 UI, fosfatasa alcalina 81 UI, bilirrubina 3 $\mu\text{m/L}$, triglicéridos 1.41 mmol/l, colesterol 4.6 mmol/L.

Otros estudios: proteínas totales 53 g/l, albúmina 19 g/l, filtrado glomerular 47.40 ml/min, proteinuria 24h 5.2 g/L, proteína C reactiva positiva.

Estudios inmunológicos: anticuerpos antinucleares positivos.

Beta 2 microglobulina positiva.

Estudios virales: negativos.

Reactantes de fase aguda positivos:

- Proteína C reactiva
- Ferritina sérica
- Eritrosedimentación
- Fibrinógeno

Radiografía de tórax: índice cardiotorácico normal. Aorta ateromatosa y dilatada

Ultrasonido abdominal: hígado de ecoestructura homogénea, tamaño normal.

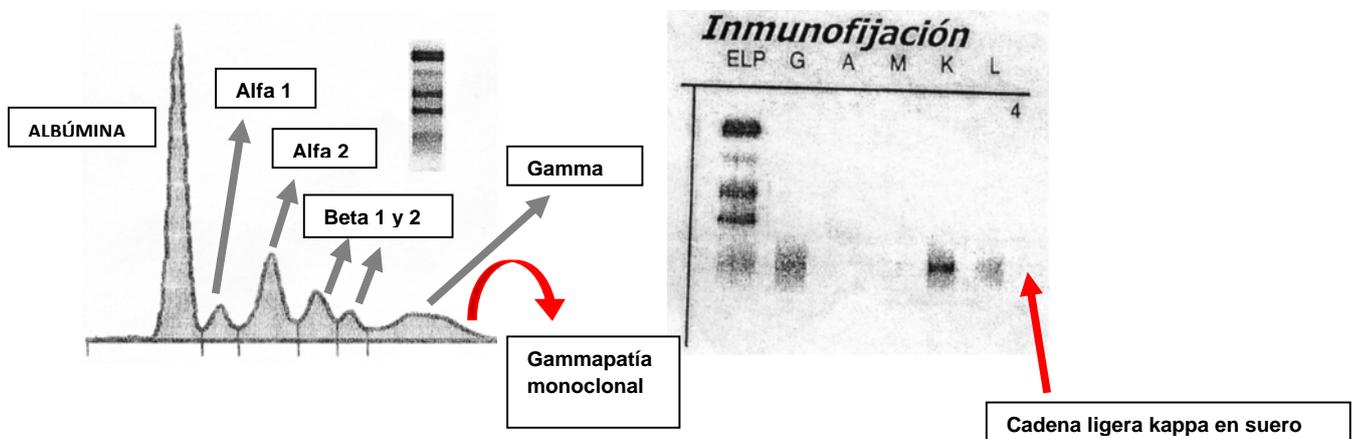
Riñones de aspecto y tamaño normal. Vesícula de paredes finas sin definir litiasis.

Resto de los órganos del hemiabdomen superior sin alteraciones.

Survey óseo: cambios artrósicos. No lesiones líticas en cráneo, columna, pelvis y huesos largos.

Tomografía axial computarizada de cráneo y columna: osteoporosis marcada. No lesiones líticas.

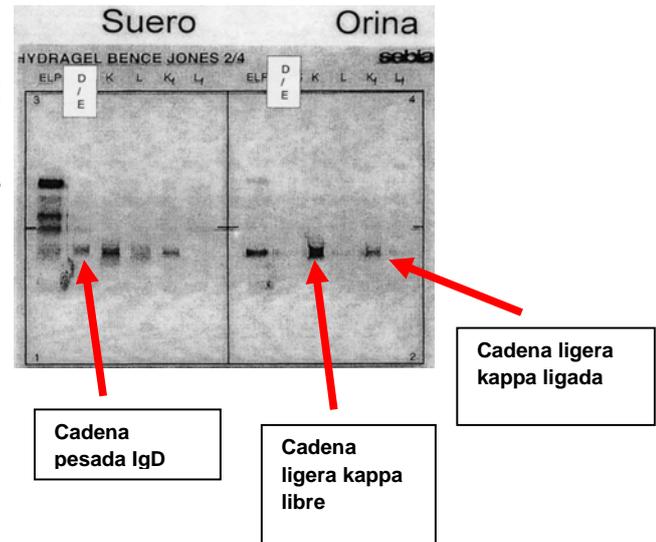
Electroforesis de proteínas:



Electroforesis de Proteínas en Suero

Proteínas Totales: 71 g/L

Fractions	%	Ref. %	Conc.	Ref. Conc.
Albumina	50,8	< 59,8 - 72,8	36,1	32,0 - 50,0
Alfa 1	4,7	> 1,0 - 3,2	3,3	1,0 - 4,0
Alfa 2	16,3	> 7,2 - 12,6	11,6	6,0 - 10,0
Beta	15,5	> 7,5 - 12,9	11,0	6,0 - 13,0
Gamma	12,7	6,2 - 15,8	9,0	7,0 - 15,0



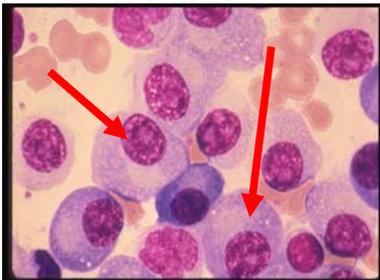
Se realiza estudio de Bence Jones en suero y orina.

Se comprueba en suero y orina la presencia de un componente monoclonal que pertenece a cadenas ligeras kappa, ligadas y libres (proteína de Bence Jones positiva).

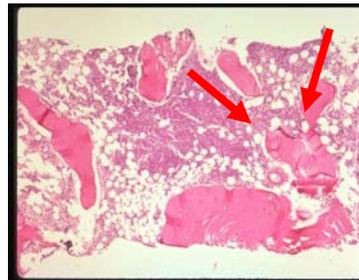
Se observa un componente monoclonal positivo en suero para el antisuero Anti IgD, lo cual se corresponde con la banda débil monoclonal que se observa en la electroforesis de proteínas.

Medulograma: infiltración de un 40% células plasmáticas inmaduras.

Biopsia de médula ósea: infiltración difusa de células plasmáticas inmaduras (plasmablásticas).



Infiltración de células plasmáticas inmaduras. (medulograma)



Infiltración de la médula ósea. (biopsia de médula ósea)

Tratamiento recibido.

Inducción:

- Dexametasona/talidomida: dexametasona 20 mg vía EV cada 12 horas Días: 1-4, 9-12, 17-20 y talidomida 200-300 mg diarios.
- Disfosfonato: pamidronato 70 mg EV mensual.

Mantenimiento:

- Talidomida 100 mg diarios.
- Disfosfonato: zometa 4 mg mensual.
- Anticoagulación oral con dicumarínicos: acenocumarol seguido con INR.

DISCUSIÓN

La electroforesis de proteínas (ELP) se utiliza para investigar la presencia de anomalías proteicas en el suero y otros fluidos corporales y es complementaria a la determinación de proteínas totales. El proteinograma o electroforetograma es el resultado de la separación de las mismas en fracciones sobre la base de su velocidad de migración en un campo eléctrico o en función de la magnitud de su carga. Los experimentos más tempranos en este campo incluyeron el uso de papel como medio de soporte y los materiales más usados son: el acetato de celulosa y el gel de agarosa^(8,9).

En las gammapatías monoclonales las células plasmáticas producen proteínas monoclonales formadas por dos cadenas pesadas de inmunoglobulina (Ig) de una misma clase (γ en IgG, α en IgA, μ en IgM, δ en IgD y ϵ en IgE) y dos cadenas ligeras de una única clase (κ o λ). Estos componentes monoclonales pueden estar presentes en la sangre y orina del paciente afectado en forma de inmunoglobulina completa, en forma de cadenas ligeras aisladas o, en casos raros, en forma de cadenas pesadas asociadas o no con la producción de cadenas ligeras libres (proteína de Bence Jones). En cuanto a estas últimas existe una pequeña fracción, formada por cadenas de tipo κ y λ en proporción constante, que circula libre en condiciones fisiológicas. Las alteraciones de su concentración y sobre todo, del cociente κ/λ , son características de las enfermedades causadas por la proliferación incontrolada de un clon de célula plasmática, en las que hay una gran producción de

cadena ligera libre pero sólo del tipo secretado por el clon proliferante, ya sea κ o λ ⁽⁶⁾. La exploración más sistemática de los pacientes y la mejora de los métodos electroforéticos en términos de normalización y sensibilidad han hecho que el hallazgo fortuito de una gammapatía monoclonal sea cada vez más frecuente y sin relación alguna con un contexto clínico que la sugiera. De esta forma del total de las GM, cerca del 60% corresponde a una gammapatía monoclonal esencial o de significado incierto (GMSI) la cual a pesar de ser asintomática y no requerir terapia, puede evolucionar a una GM maligna, lo que le da una condición de pre-maligna, con un riesgo de progresión del 1% al año⁽¹⁰⁾.

La presencia de una gammapatía monoclonal no se puede confirmar sólo con la electroforesis de proteínas. Corresponde al analista clínico desarrollar una exploración más profunda del paciente, previa información al prescriptor, ya sea en la misma muestra, o en otra para eliminar un eventual error de identidad en la etapa preanalítica. Es aconsejable una cuantificación de las inmunoglobulinas; por una parte para preparar más fácilmente las diluciones para la inmunofijación y por otra para la ayuda al diagnóstico. Para tipificar la gammapatía se realiza una inmunofijación (IF) o una inmunoelectroforesis (IEF). La técnica de la IF tiene la doble ventaja de una interpretación fácil y una gran sensibilidad. La IEF puede ser útil en ciertos casos difíciles. Una exploración cualitativa de la proteinuria (por IF o IEF) en busca de proteínas de Bence Jones (BJ) completa la exploración sanguínea. La sola cuantificación de la proteinuria es insuficiente⁽¹¹⁾.

En un estudio realizado en nuestra institución sobre la casuística de las gammapatías monoclonales, se observó que una de las principales indicaciones de la electroforesis de proteína fue la sospecha diagnóstica de mieloma múltiple, sin embargo los especialistas prestan mayor atención a francos patrones monoclonales que a las bandas débiles lo cual hace que se escape al diagnóstico la enfermedad en su fase inicial. Esto nos da una medida de la importancia que tiene el dominio y adecuado diagnóstico de todas las formas en que se pueden presentar las discrasias de células plasmáticas. El seguimiento de pacientes con banda monoclonal benigna es fundamental, al menos durante los cuatro primeros años, ya

que con ello podría conseguirse una mayor supervivencia en relación con su transformación en maligna⁽¹¹⁾.

La exploración de estas gammopatías es importante porque debe permitir la orientación hacia una gammopatía benigna o no, imponiéndose una vigilancia periódica y vitalicia, porque solamente la ausencia de evolución en el tiempo permitirá realmente afirmar la benignidad^(12,13). Existen peculiaridades entre los diferentes componentes monoclonales en el mieloma múltiple, en el caso del mieloma múltiple IgG es muy frecuente el daño óseo más que la afectación renal, en el mieloma múltiple IgA existe afectación pleural (pleuresía) con gran frecuencia y en el mieloma múltiple IgM, muy infrecuente, existe afectación visceral (hepatoesplenomegalia y adenopatías), como se observa en la macroglobulinemia de Waldenstrom. Como característica fundamental del mieloma múltiple IgD es la afectación renal y poco compromiso óseo como fue visto en esta paciente⁽¹¹⁾.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer*. 1975;36(3):842-54.
2. Alexanian R, Dimopoulos M. The treatment of multiple myeloma. *N Eng J Med*. 1994;330(7):484-9.
3. Bizzaro N, Passini P. Familial occurrence of multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance in siblings. *Hematol*. 1990;75(1):58-63.
4. Kyle RA, Rajkumar SV. Epidemiology of the plasma-cell disorders. *Best Pract Res Clin Hematol*. 2007;20(4):637-64.
5. Malpas JS, Bergsagel DE, Kyle RA. *Myeloma: Biology and Management*. 2^{da} Ed. Oxford, England: Oxford University Press; 1998.
6. Repiso M, Vélez de Mendizábal E, Elizondo MJ. Mieloma múltiple IgA a propósito de un caso. *MEDIFAM*. 2002;12(2):144-8.
7. Crawford J, Eye MJ, Cohen MJ. Evaluation of monoclonal gammopathy in the

- well elderly. Am J Med. 1987;82(1):39-45.
8. Alexanian R, Webwe D, Liu F. Differential diagnosis of monoclonal gammopathies. Arch Pathol Lab Med. 1999;123(2):108-13.
 9. Blade J, Kyle R, Greipp P. Multiple myeloma in patients younger than 30 years. Report of 10 cases and review of the literature. Arch Intern Med. 1997;157(3):361.
 10. Kyle RA, Rajkumar SV. Epidemiology of the plasma-cell disorders. Best Pract Res Clin Hematol. 2007;20(4):637-64.
 11. Conte G, Figueroa G, Lois V, Cabrera M, León A, García H, et al. Mieloma múltipleen. Características clínicas y sobrevida. Rev Med Chil. 2007;135(9):1111-7.
 12. Cesana C, Klersy C, Barbarano L, Nosari AM, Crugnola M, Pungoli Gargantini L, et al. Pronostic factors for malignant transformation in monoclonal gammopath of undetermined signifiante and smoldering multiple myeloma. J Clin Oncol. 2002;20(6):1625-34.
 13. Decaux O, Cazalets-Lacoste C, Cador-Rousseau B, Laurat E, Sebillot-Bracq J, Leblay R, et al. Follow-up of monoclonal gammopathy of undetermined significance in a population of 51 patients older than 70 years. Rev Med Int. 2002;23(9):751-8.

Recibido: 13 de enero del 2015

Aceptado: 19 de febrero del 2015

Dr. Yrving Ernesto Figueredo Peguero. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. Calle 216 y 11 B, Siboney, Playa. La Habana, Cuba.

Correo electrónico: irvingfp@infomed.sld.cu