

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 gammapatías 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 un prototipo de gammapatía monoclonal maligna. Su incidencia anual es de 4 casos por cada 100 000 habitantes. En un estudio de 40 pacientes realizado en el Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas, 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 gammapatía 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 a 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, gammapatías monoclonales, gammapatía monoclonal de significación indeterminada.

ABSTRACT

The monoclonal gammopathies constitutes a group of disorders that are characterized by the abnormal proliferation of a clon of plasmatic cells, that are capable of producing monoclonal paraprotein. The Multiple Myeloma is the prototype of malignant monoclonal gammopathy .His annual frequency is 4 cases for every 100.000 habitants. In a study of 40 patients realized in the Medical Surgical Search Center, a monoclonal band was detected by the system *Hydrasys*, the majority of them of *novo*. The most frequent immunoglobulin in this subgroup is an immunoglobulin (Ig) G, though slightly minor of what it describes *Kyle* for Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. As for the Multiple Myeloma in the distribution according to the type of Immunoglobulin we do not find any IgM's case, but yes two of IgD which according to the information of the

literature is infrequent enough. We present a patient to which there realized the diagnosis of the Multiple Myeloma IgD, dealing the same one with atypical evolution form.

Keywords: 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 7 meses y después de la introducción de la misma, el pronóstico mejoró significativamente con una supervivencia media de 24-30 meses.

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 a otros parámetros clínicos como la hemoglobina, las concentraciones de calcio sérico, el número de lesiones óseas líticas y la presencia o ausencia de insuficiencia renal¹.

El estadio de la enfermedad al comienzo es determinante en la supervivencia, pero tiene influencia ligera en las opciones de tratamiento, en casi todos los pacientes (excepto en pacientes con patologías raras como tumores óseos solitarios o plasmocitoma extramedular) con enfermedad generalizada. La selección del tratamiento está influenciada por la edad, el estado general del paciente, las terapias previas y la presencia de 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 interleucinas 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 múltiple⁷. 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 IgD⁴.

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 del 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 siendo valorado 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 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). Siendo la causa más posible la administración de talidomida, por lo cual, se suspendió ésta transitoriamente. En dos ocasiones se le realizó intervenciones quirúrgicas, entre ellas una yeyunostomía. Al año de haber comenzado el tratamiento se logra 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).

Datos obtenidos al examen físico:

Peso: 70 kg Talla: 154 cm IMC: 28.37

Mucosas: Húmedas y normocoloreadas

Tejido celular subcutáneo: Infiltrado en ambos miembros inferiores hasta el tercio medio de ambas piernas, edema blando, no doloroso y de 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, pulso periféricos presentes. FC: 92 latidos por minuto, tensión arterial: 130/90 mmHg.

Abdomen: negativo

Exámenes complementarios:

Estudios hematológicos: hemoglobina: 90 g/L, hematocrito: 28 %, leucocitos: 10 x 10⁹/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, TGO: 6 UI, TGP: 7 UI, GGT: 23 UI, fosfatasa alcalina: 81 UI, bilirrubina: 3 µm/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 cardiorácico normal. Aorta ateromatosa y dilatada

Ultrasonido abdominal: Hígado de estructura homogénea, tamaño normal.

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

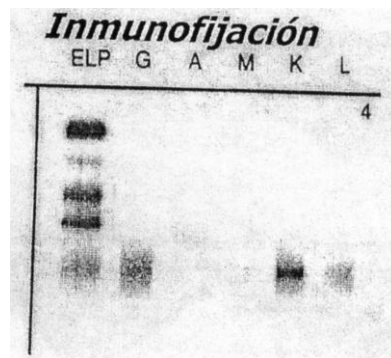
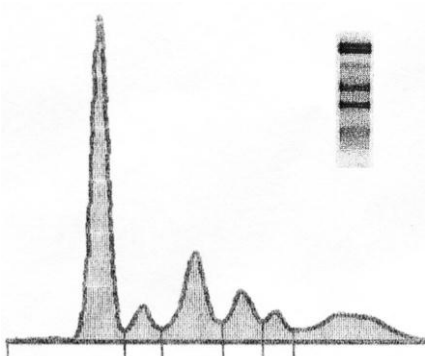
Resto de los órganos del Has sin alteraciones.

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.

Figura 1.

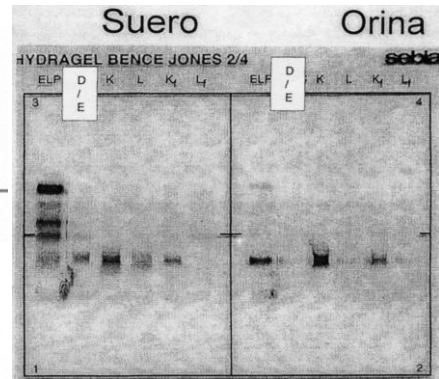
Electroforesis de proteínas:



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



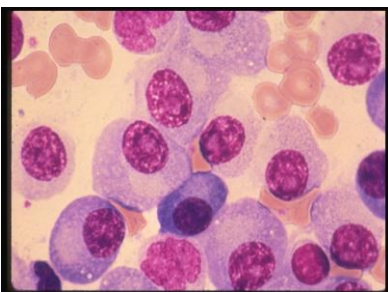
Se realiza estudio de Bence Jones en suero y orina.

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).

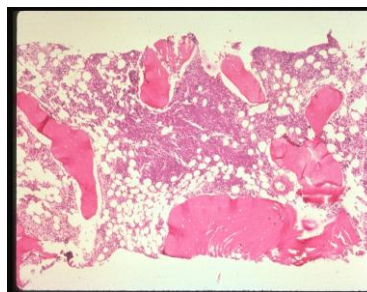
Se observa un componente monoclonal positivo en suero para el antisuero Anti IgD/E lo cual se corresponde con la banda débil monoclonal, que se observa en la electroforesis de proteína.

Medulograma: infiltración de un 40 % de 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 (bopsia de médula ósea)

Tratamiento recibido:

Inducción:

- Dexametasona/Talidomida: Dexametasona: 20 mg via EV cada 12 horas

Días: 1-4 9-12

17-20 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 proteína (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 cadenas ligeras libres, 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 año¹⁰.

La presencia de una gammapatía monoclonal, no se puede confirmar sólo con la electroforesis de las proteínas. Corresponde al analista clínico desarrollar una exploración más profunda del paciente, previa información al prescriptor, ya sea en la misma muestra, ya sea 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 insuficiente¹¹.

En un estudio realizado en el Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas 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 maligna¹¹.

La exploración de estas gammopatías es importante porque debe permitir la orientación hacia una gammapatía 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 paciente¹¹.

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;36:842-54.
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. *Haematologica.* 1990 Jan-Feb; 75(1):58-63.
4. Kyle RA, Rajkumar SV. Epidemiology of the plasma-cell disorders. *Best Pract.Res.Clin.Haematol.* 2007;20:637-64.
5. Malpas JS, Bergsagel DE, Kyle RA, eds. *Myeloma: Biology and Management.* 2 e. 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):144-148.

7. Crawford J, Eye MJ, Cohen MJ. Evaluation of monoclonal gammopathy in the well elderly. *Am.J.Med.* 1987;82:39-45.
8. Alexanian R, Webwe D, Liu F. Differential diagnosis of monoclonal gammopathies. *Arch.Pathol.Lab.Med.* 1999;123:108-13.
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 feb 10;157(3):361.
10. Kyle RA, Rajkumar SV. Epidemiology of the plasma-cell disorders. *Best Pract.Res.Clin.Haematol.* 2007;20:637-64.
11. Conte G, Figueroa G, Lois V, Cabrera M, León A, García H, et al. Mieloma múltiple en Chile. Características clínicas y sobrevida. *Rev.Med.Chile.* 2007;135:1111-7
12. Cesana C, Klersy C, Barbarano L, Nosari AM, Crugnola M, Pungoli Gargantini L, et al. Prognostic factors for malignant transformation in monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. *J.Clin.Oncol.* 2002 Mar 15;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 Si patients older than 70 years. *Rev.Med.Int.* 2002 Sep;23 (9):75 1-8.

Recibido: 23 de noviembre de 2018

Aceptado: 15 de enero de 2019

Yrving Ernesto Figueredo Peguero.

Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. Calle 216 y 11 B, Siboney, Playa.
La Habana, Cuba.

Teléfono: 7 858 100

Correo electrónico: irvingfp@nfomed.sld.cu

