

María Florencia Rico
Ana Bueno
Daniela Domínguez
Ivana Emilia Navarrete

Servicio de Clínica Médica. Hospital Privado de Comunidad. Córdoba 4545. (B7602CBM). Mar del Plata. Argentina. E-mail: ddi@hpc.com.ar

INTRODUCCION

El Mieloma Múltiple (MM) es una neoplasia de las células B caracterizada por una excesiva proliferación de células plasmáticas anormales; dichas células secretan inmunoglobulinas completas o algún fragmento de las mismas (componente monoclonal o componente M) causando una Gammapatía Monoclonal¹⁻³. Los pacientes con MM pueden presentar anemia, hipercalcemia, lesiones líticas en huesos, y falla renal. En la mayoría de los casos se detecta el componente monoclonal en orina y/o sangre mediante electroforesis.

Raras veces este componente no se detecta con las técnicas de laboratorio convencionales constituyendo el Mieloma Múltiple No Secretor (MNS); en este tipo de mieloma las células plasmáticas serían incapaces de secretar o producir inmunoglobulinas³.

El primer caso de esta inusual variedad de MM fue descrito en el año 1958 y su incidencia oscila entre el 1 y el 5 % de todos los casos de MM.

A continuación presentamos un caso de MNS que hemos tenido la oportunidad de observar recientemente en nuestro servicio.

CASO CLINICO

Paciente de 63 años de edad, de sexo masculino, con antecedentes de HTA, DLP, infecciones respiratorias a repetición y ex tabaquista de jerarquía, quien concurre al hospital por cuadro de 5 meses de evolución, caracterizado por dolor crónico en región paraesternal bilateral, irradiado a ambos hemitórax, de intensidad moderada, que se exacerbaba con los movimientos y la inspiración profunda y cedía parcialmente con analgésico comunes, acompañado de pérdida de 6 Kg. de peso, no voluntaria, astenia marcada y adinamia. Cabe destacar que el paciente consulto en reiteradas oportunidades por dicho dolor interpretándose el cuadro como osteocondritis luego de descartar patología cardiovascular, por lo cual recibió tratamiento con múltiples esquemas analgésicos obteniendo respuestas parciales.

Al ingresar al servicio de clínica médica se constato TA 140-70 mmHg, T° 36 °C, FC: 66 lat/min, FR: 21 resp/min. Al examen físico presentaba dolor a la palpación superficial y profunda de la parrilla costal y de la columna dorsolumbar; con mecánica ventilatoria conservada. La exploración de los otros aparatos y sistemas no arrojaron datos relevantes.

Tabla 1. Exámenes de laboratorio al ingreso

Hto (%)	31
Hb (gr/dl)	10,4
VCM (µm ³)	86
Rto de Plaquetas (mm ³)	189000
Glóbulos Blancos (mm ³)	8620
Creatininemia (mg/dl)	2,16
Calcemia (mg/dl)	11,4
Fosfatemia (mg/dl)	5,5
Uricemia (mg/dl)	79
FAL (UI/l)	4,67
LDH (UI/l)	3,36
VSG (mm/1° hs.)	150

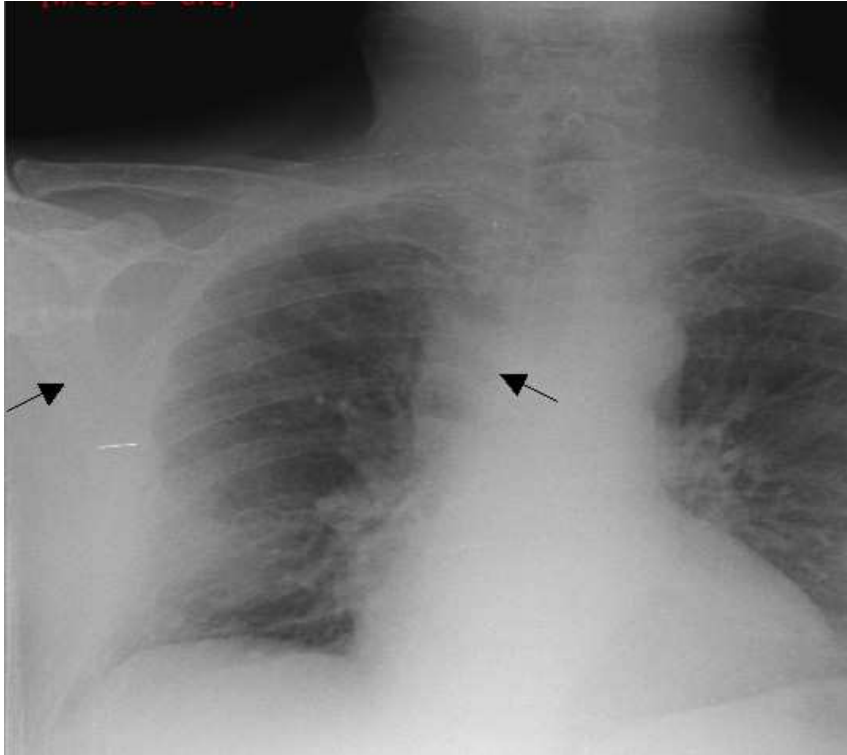


Figura 1. Radiografía de Tórax: Masas extrapleurales bilaterales. Sin infiltrados patológicos.

Como primera imagen se solicita Radiografía de Tórax. (Fig1)

Teniendo en cuenta la anamnesis, el examen físico y los exámenes complementarios, se plantearon como diagnósticos diferenciales más probables metástasis óseas de tumor primario desconocido vs mieloma múltiple.

Se completan los estudios complementarios con: Cross Laps 3674 pg/ml, el Proteinograma por electroforesis informo únicamente hipogammaglobulinemia, Proteinuria de Bence Jones negativa, Calciuria 94 mg/24hs, Rx de calota craneana (Fig 2), panorámica de pelvis (Fig3) y TAC de tórax sin contraste (Fig 4) mostraron imágenes osteolíticas.

Ante la fuerte sospecha de enfermedad neoplásica hematológica, se solicita la evaluación del paciente por los hematólogos quienes sugieren la realización de punción aspiración de medula ósea (PAMO), la cual informó 85% a 90% de infiltración por células plasmáticas.

Con el diagnóstico de Mieloma

Múltiple, surge la necesidad de caracterización del mismo, por lo cual se solicita proteinograma inmunoelectroforético, que informa componente M: no contiene, IgA e IgM disminuidas, IgG normal. No se observan cadenas livianas monoclonales.

Se plantea la fuerte sospecha clínica de Mieloma No Secretor.

Durante la interacción el paciente recibió tratamiento sintomático y correctivo de medio interno, con notable mejoría. Previo al alta hospitalaria y al inicio de tratamiento específico se solicitó Beta 2 microglobulina que se encontraba elevada. Actualmente el paciente recibe tratamiento quimioterápico con dexametasona/ talidomida y se encuentra en seguimiento por el servicio de hematología.

DISCUSION

El MNS es una variedad del clásico MM que se presenta con manifestaciones clínicas y hallazgos radiológicos similares, excepto por la ausencia de componente mono-

clonal en orina y/o suero⁴.

El MNS presenta dos variedades: "Tipo Productor" (85%), también llamado no secretor, en donde las células plasmáticas producen inmunoglobulinas pero no son capaces de secretarlas y el "Tipo No Productor" (15%), en donde las células plasmáticas son incapaces de producir inmunoglobulinas^{5,6}.

A pesar de lo dificultoso que resulta determinar exactamente la frecuencia de ambos tipos de MNS, se han reportado mayor cantidad de casos de "Tipo Productor".

Se han propuesto múltiples hipótesis para explicar la patogénesis del MNS. El tipo no productor podría resultar de alteraciones en el proceso de ensamble de proteínas, lo cual conduciría a una inadecuada síntesis de cadenas livianas y pesadas de las inmunoglobulinas. Por otro lado en el tipo productor el mecanismo de síntesis proteica no se encontraría alterado, sin embargo se produciría una rápida degradación intracelular o bien una falla en el proceso de secreción de proteínas: defecto del transporte de inmunoglobulinas a través de la membrana o una disminución en la permeabilidad de la membrana plasmática celular.

El diagnóstico de MNS requiere también del hallazgo de infiltración medular por células plasmáticas mayor al 10%, acompañada de lesiones de órgano (hipercalcemia,



Figura 2. Radiografía de Cráneo: Múltiples Imágenes en sacabocados.



Figura 3. Radiografía de Pelvis: Múltiples imágenes osteolíticas.

anemia, lesiones óseas o insuficiencia renal), en ausencia de componente monoclonal sérico o urinario detectado por técnicas de laboratorio convencionales⁶.

A pesar de que el MNS presenta alteraciones características en los exámenes complementarios, puede existir retraso de hasta de 12 meses en el diagnóstico debido a la carencia de hallazgos en el examen físico.

Dentro de las manifestaciones clínicas la más común consiste en dolor óseo localizado preferentemente en la parilla costal y la columna vertebral, presenta características mecánicas y se exacerba con los movimientos, la tos y a la compresión de las regiones afectadas. Puede existir alteración del estado general con astenia y pérdida de peso. En muchos casos la primera manifestación del Mieloma la constituyen infecciones a repetición entre las que se destacan las respiratorias.

Lo exámenes complementarios pueden evidenciar anemia normocítica normocrómica, leucocitosis leve, trombocitopenia moderada,

aceleración de la VSG superior a 100 mm en la 1ª hora o menor a 25 mm en escasas ocasiones¹.

Los pacientes ocasionalmente presentan signos de falla renal secundarios a deshidratación e hipercalemia.

La hipogammaglobulinemia se ha descrito frecuentemente en casos de MNS, pudiendo ser un signo de defecto en la producción de inmunoglobulinas.

Los estudios radiográficos siempre muestran lesiones líticas con posibles fracturas patológicas, osteoporosis u osteólisis. Las regiones que con mayor frecuencia se afectan son el cráneo, la columna vertebral, las costillas, el esternón, la pelvis y los huesos largos proximales. Las lesiones típicas son puramente osteolíticas, en forma de focos bien circunscriptos con escasa o nula reacción esclerosa circundante.

La PAMO muestra una infiltración plasmocítica del 20 al 75 %.

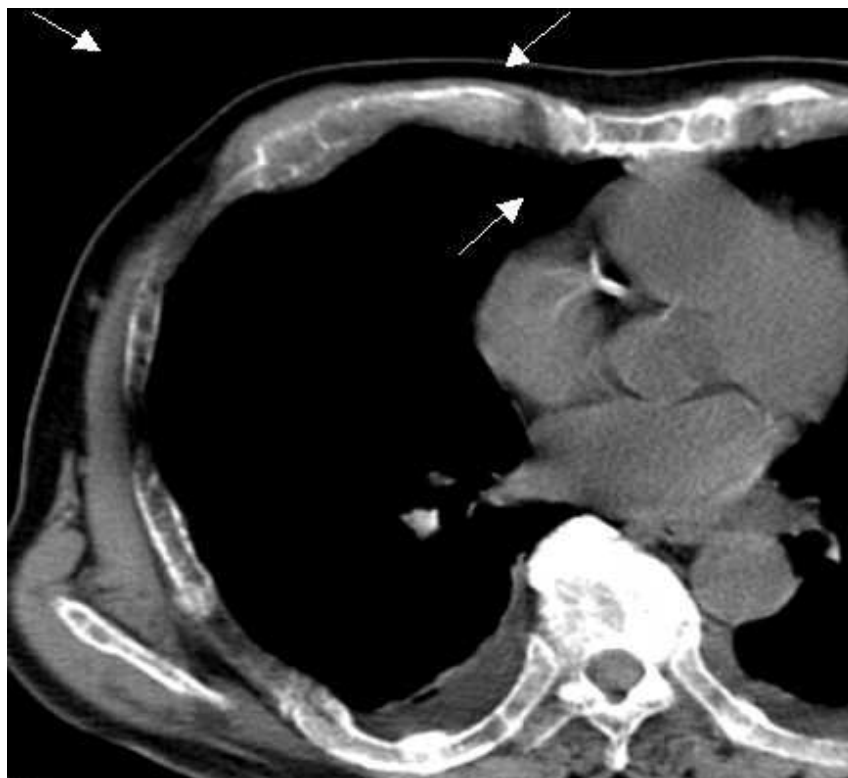


Figura 4. TAC de Tórax: múltiples imágenes de osteólisis a nivel de cuerpos vertebrales, arcos costales, manubrio esternal y ambas escápulas algunos rodeados por imagen con densidad de partes blandas.

El estudio cualitativo de las inmunoglobulinas (IG) se realiza mediante inmunoelectroforesis o inmunofijación que resulta imprescindible para identificar la clase de IG que se produce en exceso, y para confirmar su carácter monoclonal; el MNS se presenta sin componente monoclonal detectable por dichos exámenes complementarios, sin embargo en la mayoría de los casos se puede demostrar la presencia de la IG monoclonal en el citoplasma de las células plasmáticas por métodos inmunohistoquímicos o de inmunofluorescencia (MNS Tipo Productor).

Recientemente se ha sugerido que la determinación de cadenas livianas libres en suero puede ser de utilidad en el diagnóstico de MNS. En la mayor parte de los pacientes con MNS Tipo Productor se encuentran elevaciones de las concentraciones de cadenas livianas libres kappa o Lambda y/o alteraciones del cociente kappa/lambda (N 2:1), lo que sugiere que el tumor secreta un componente monoclonal en una pequeña cantidad por debajo del umbral de sensibilidad de los métodos diagnósticos utilizados⁷.

La evaluación citogenética es una nueva herramienta diagnóstica cuya utilización se encuentra en uso creciente. En el caso de MM clásico la anormalidad genética más común es la translocación t(11;14) (q13;32), son frecuentes también trisomías y tetrasomías, sin embargo en el MNS no se pueden encontrar anomalías cromosómicas características.

Al momento del diagnóstico los pacientes con MNS tendrían la enfermedad en estadios más avanzados que los pacientes con MM clásico,

sin embargo no existe diferencia significativa entre ambas variedades. A pesar de que la supervivencia en ambos casos oscila alrededor de los 6 a 12 meses, en pacientes con MNS ésta podría estar disminuida debido a retrasos en el diagnóstico.

El tratamiento convencional no varía según el tipo de mieloma y podría incluir quimioterapia, esteroides e interferón alfa. El tratamiento con altas dosis de quimioterapia y el trasplante de células madres pluripotenciales han demostrado aumento de la supervivencia en casos de pacientes con MM clásico, aun se desconoce si esta terapéutica sería tan efectiva en pacientes con MNS.

Actualmente no se cuenta con datos fehacientes a cerca del rol de la talidomida en el MNS, a pesar de que sería el tratamiento de elección cuando la terapia convencional falla.

CONCLUSION

El diagnóstico de MNS debería ser considerado en todo paciente que presente síntomas y signos similares al MM clásico, sin evidencia de componente monoclonal en el proteinograma electroforético de orina o suero.

Con respecto al caso clínico previamente descrito aún no podemos concluir en un diagnóstico definitivo a cerca de la variedad de MNS que presenta el paciente, debido a que hasta el día de la fecha se encuentran pendientes los resultados de las determinaciones de inmunohistoquímica e inmunofluorescencia.

Actualmente el MM clásico y el MNS son considerados en términos

generales casi idénticos recibiendo ambas variedades similar tratamiento.

BIBLIOGRAFIA

1. Sirohi B, Powles R. Multiple myeloma. *Lancet* 2004;363:75-87.
2. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 2004;351:1860-73.
3. Rajkumar SV, Kyle RA. Multiple myeloma: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2005;80:1371-82.
4. Blade J, Kyle RA. Nonsecretory myeloma immunoglobulin D myeloma, and plasma cell leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1999;13:1259-72.
5. Bourantas K. Nonsecretory multiple myeloma. *Eur J Haematol* 1996;56: 109-11.
4. Bourantas K. Nonsecretory myeloma. *Eur J Haematol* 1996;56: 109-11.
6. Internacional Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 2003;121:749-57.
7. Bradwell AR, Carr-Smith HD, Mead GP, Drayson MT. Serum free light chain immunoassays and their clinical application. *Clin Appl Immunol Rev* 2002; 3: 17-33.
8. Abdalla A, Tabara A (et al). Non Secretory Multiple Myeloma. *Sauth Med J* 2002; 95 (7):761-764.
9. Gutierrez Macías, Lizarralde Palacios (et al). Mieloma No Secretor. *Gac Med Bilbao*: 2007;104:129130.
10. Harrison Principios de Medicina Interna 16ª edición. McGrawHill 2006; 106: 701-707.
11. Kyle RA, Rajkumar SV, Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2004; 351:1860-73.
12. Rajkumar SV, Kyle RA. Multiple Myeloma: diagnosis and treatment. *Mayo Clin. Proc* 2005;80:1371-82.
13. Kyle RA, (et al). Clinical course and prognosis of smoldering multiple myeloma *N Engl J Med* 2007;356:25.
14. Brendan M. Reilly, Peter Clarke, Easy to See but Hard to Find. *N Engl J Med* 2003;348:1