

## ARTÍCULO ORIGINAL

### Mieloma múltiple: consideraciones especiales sobre el diagnóstico

#### Multiple Myeloma: Special Diagnostic Considerations

Christian Ramos-Peñañiel<sup>a</sup> , Cristina Madera-Maldonado<sup>a</sup> , Adrián Santoyo-Sánchez<sup>a</sup> , Erika Rojas-González<sup>c</sup> , Irma Olarte-Carrillo<sup>b</sup> , Adolfo Martínez-Tovar<sup>b</sup> , Juan Collazo-Jaloma<sup>a</sup> 

Fecha de sometimiento: 16/12/2019, fecha de aceptación: 03/08/2020

Disponible en internet: 01/12/2020

<https://doi.org/10.35509/01239015.140>

#### Abstract

Germ cell tumors (GCT) are the most common malignant neoplasms affecting young men aged 15 to 35 years. Patients with Multiple myeloma (MM) is a B-cell neoplasm secondary to various post-germline mutations, characterized by the development of a clone of plasma cells that secrete a specific subtype of immunoglobulin known as the monoclonal component. Anemia, kidney disease, and bone lesions are among the most common clinical manifestations. However, cases showing atypical clinical manifestations that can influence prognosis and quality of life are becoming increasingly frequent. Given that modern MM treatment is highly promising, it is necessary to identify those clinical conditions that limit therapeutic efficacy.

**Keywords:** Multiple Myeloma; Anemia; Diagnosis.

#### Resumen

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia originada de células B, secundaria a diversas mutaciones post-germinales y cuya característica es el desarrollo de una clona de células plasmáticas que secretan un subtipo específico de inmunoglobulina conocido como el componente monoclonal. Dentro de las manifestaciones clínicas más comunes se encuentran tanto la anemia, la enfermedad renal y las lesiones óseas, pero cada vez son más los casos que muestran al diagnóstico manifestaciones clínicas atípicas que pueden influir con el pronóstico y con la calidad de vida. Debido a que el tratamiento moderno del MM es altamente prometedor, es necesario identificar aquellas condiciones clínicas que limitan la eficacia terapéutica.

**Palabras clave:** Mieloma Múltiple; Anemia, Diagnóstico.

#### Introducción

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia de células B caracterizada por una proliferación descontrolada de células plasmáticas cuyo origen inicial es la médula ósea y puede acompañarse de nichos extramedulares denominados plasmocitomas. Estas células clonales secretarán un tipo específico de inmunoglobulina (habitualmente IgG o IgA) el cual se denomina componente M o monoclonal, detectable en muestras serológicas y de orina; al mismo tiempo, un elemento particular de estas inmunoglobulinas, las cadenas ligeras (kappa o lambda) será detectable con mayor facilidad a nivel urinario y se asocian a un deterioro del funcionamiento renal para el diagnóstico<sup>1,2</sup>.

La presentación clínica del mieloma múltiple es diversa y va más allá de las manifestaciones clínicas clásicas de dolor lumbar crónico, fracturas localizadas en huesos sometidos a una mayor exigencia mecánica (fémur o húmero), anemia (<10 g/dL), enfermedad renal crónica (creatinina sérica mayor de 2 mg/dL o aclaramiento renal menor de 40 mL/min)<sup>3,4</sup>.

<sup>a</sup>. Departamento de Hematología, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga". Ciudad de México, México

<sup>b</sup>. Laboratorio de Biología Molecular, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga". Ciudad de México, México

<sup>c</sup>. Departamento de Nutrición clínica, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga". Ciudad de México, México.

El objetivo de esta revisión es brindar un panorama general del proceso diagnóstico del mieloma múltiple, así como las diferentes herramientas disponibles para el diagnóstico y referencia oportuna.

## Epidemiología en América Latina

El MM constituye el 1% de todas las neoplasias malignas, y hasta un 10% de las neoplasias hematológicas<sup>5</sup>. Alrededor del mundo, su incidencia es de 4 casos por cada 100,000 habitantes, pero acorde con registros realizados tanto en Estados Unidos como en Europa, la población afroamericana se ve afectada con una mayor frecuencia en comparación con la población asiática o latina<sup>6</sup>. A pesar de haber sido considerada inicialmente una enfermedad del adulto mayor, cada vez resulta más frecuente su ocurrencia en pacientes jóvenes, acompañada de la expresión de características genéticas de mal pronóstico<sup>7</sup>. Aunque en la actualidad existen múltiples fármacos con mecanismos novedosos para el tratamiento tanto de pacientes con diagnóstico de novo como en recaída, en América Latina la mortalidad continúa siendo considerable. Curado y colaboradores, tras analizar la epidemiología del MM en 17 países de Latinoamérica, reportaron que la incidencia más alta de la región se encuentra en Cali (Colombia) con 14.2 casos por 100,000 habitantes; respecto a la mortalidad, Guatemala es el país con mayor proporción de muertes (12.5%), y la más baja ocurre en Brasil con el 1.4%; también indican que la edad promedio es de 60 años, sin mostrar alguna preferencia por el género<sup>8</sup>. En México, el MM representa el 4.2% de todas las neoplasias hematológicas (cifra que dobla la incidencia promedio observada en población caucásica)<sup>9</sup>, y es la discrasia de células plasmáticas más frecuente con el 65% del total, seguida de la amiloidosis (13%), la macroglobulinemia de Waldstrom (12%) y la gammapatía monoclonal de significado incierto (MGUS, por sus siglas en inglés “Monoclonal gammopathy of undetermined significance”) (10%)<sup>10</sup>.

## Manifestaciones clínicas y su relación con el diagnóstico

Históricamente, las manifestaciones clínicas clásicas de los pacientes con MM son: anemia, la hipercalcemia, lesiones óseas y deterioro del funcionamiento renal (CRAB: acrónimo en inglés de los síntomas: calcium, renal, anemia, bone). En la época donde carecíamos

de estudios sofisticados, frecuentemente bastaba la sospecha clínica del CRAB para considerar el inicio del tratamiento de soporte (bifosfonatos, eritropoyetina, hemodiálisis) y el tratamiento definitivo (inmunomoduladores, esteroides o quimioterapia)<sup>11</sup>.

Ahora, seguimos reconociendo la utilidad clínica del CRAB para orientar la sospecha diagnóstica, e incluso continúa siendo de total utilidad para discriminar entre los casos activos y sintomáticos, de aquellos que solo muestran actividad bioquímica en suero y permanecen asintomáticos como el MM asintomático y la gammapatía monoclonal de significado incierto<sup>12</sup>. Es por ello que, de acuerdo con la última actualización presentada por el Grupo internacional de trabajo del mieloma múltiple (por sus siglas en inglés IMWG: “International Myeloma Working Group”), estas manifestaciones clínicas ahora se encuentran englobadas en lo que se llaman eventos definitorios de mieloma múltiple<sup>13</sup>.

Dentro de los diferentes biomarcadores que se han adicionado a los eventos definitorios de MM se encuentran: la confirmación de la clonalidad de las células plasmáticas identificadas en el extendido de médula ósea, la presencia de cadenas ligeras libres (FLC) en suero  $\geq 100$  mg/L o la presencia de una o más lesiones óseas identificadas a través de una resonancia magnética.

A pesar de tener todo este arsenal diagnóstico, alrededor de un 2% de los pacientes con MM no mostrarán evidencia de algún componente monoclonal detectado tanto por la electroforesis como por inmunofijación<sup>13</sup>. En la Tabla 1 se presentan los criterios diagnósticos de MM al igual que los eventos considerados como definitorios por el IMWG<sup>12,13</sup>. La Figura 1 resume los principales cuadros clínicos que desarrollan los pacientes con MM y que se detallarán a continuación.

## Manifestaciones clínicas asociadas al MM

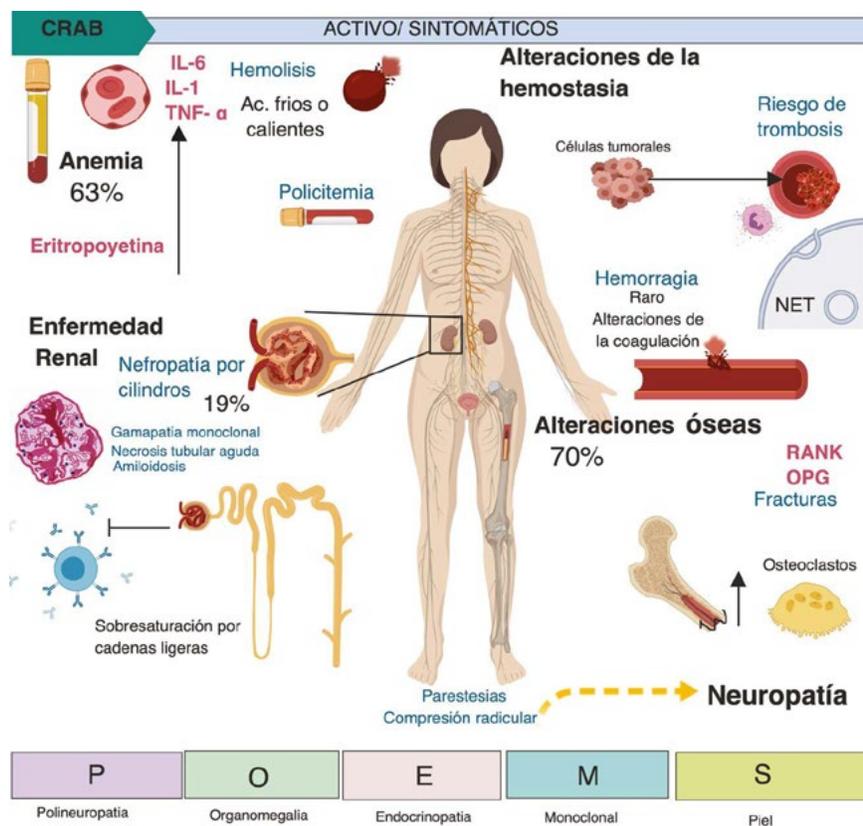
### Anemia

La anemia es la manifestación más frecuente de MM; alrededor del 60% de los pacientes muestran manifestaciones de síndrome anémico al momento del diagnóstico. La fisiopatología de la anemia en estos casos tiene múltiples vías, siendo la disminución en número de progenitores hemáticos

**Tabla 1.** Criterios diagnósticos del Grupo internacional de trabajo de mieloma múltiple y los trastornos relacionados con las células plasmáticas.

Trastorno	Definición de la enfermedad
Mieloma múltiple latente	<p>Ambos criterios deben cumplirse:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Proteína monoclonal en suero (IgG o IgA) <math>\geq 3</math> g/dL, o proteína monoclonal urinaria <math>\geq 500</math> mg por 24 horas y/o células plasmáticas de médula ósea clonales 10% a 60%</li> <li>• Ausencia de eventos definitorios de mieloma</li> </ul>
Mieloma Múltiple	<p>Ambos criterios deben cumplirse</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Células plasmáticas en médula ósea <math>\geq 10\%</math> o plasmocitoma extramedular comprobado por biopsia.</li> <li>• Uno o más de los siguientes eventos que definen mieloma:                             <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Hipercalcemia: calcio sérico <math>&gt; 11</math> mg/dL</li> <li>b. Insuficiencia renal: aclaramiento de creatinina <math>&lt; 40</math> ml por minuto por MDRD</li> <li>c. Anemia: valor de hemoglobina <math>&lt; 10</math> g/dL</li> <li>d. Lesiones óseas: una o más lesiones osteolíticas al menos de 5 mm de tamaño en la radiografía, tomografía computarizada o tomografía por emisión de positrones</li> <li>e. Porcentaje de células plasmáticas de médula ósea <math>\geq 60\%</math></li> <li>f. Relación de cadenas ligeras libres en suero <math>\geq 100</math> mg/L</li> </ol> </li> </ul>
Gammopatía monoclonal de importancia indeterminada no IgM	<p>Los 3 criterios deben cumplirse:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Proteína monoclonal tipo no IgM en suero <math>&lt; 3</math> g/dL</li> <li>• Infiltración linfoplasmocítica de médula ósea <math>&lt; 10\%</math></li> </ul> <p>No hay evidencia de daño a órgano blanco</p>

MDRD: Fórmula abreviada para la detección de insuficiencia renal crónica en atención primaria.



**Figura 1.** Presentaciones clínicas del mieloma múltiple

Ac: anticuerpos; CRAB: C: calcio elevado, R: riñón, daño renal, A: anemia, B: bone, lesiones óseas; IL-1: interleucina 1; IL-6: interleucina 6; NET: trampas extracelulares de neutrófilos; OPG: osteoprotegerina; RANK: activador del receptor del factor nuclear kappa beta; TNF- $\alpha$ : factor de necrosis tumoral alfa.

a favor de las clonas neoplásicas en médula ósea la principal condicionante; seguida de una deficiencia de eritropoyetina secundaria a la enfermedad renal concomitante o a las pérdidas hemáticas por sangrados activos u ocultos<sup>14</sup>. Otros mecanismos relacionadas al descenso de la hemoglobina en estos pacientes son la depleción de las reservas de hierro, y la sobreproducción de diversas interleucinas como IL-6, IL-1 o TNF-alfa<sup>2,15</sup>. Curiosamente, debido a que dentro de la fisiopatología del MM se encuentran implicadas vías de señalización como lo son la Janus kinasa (JAK2), algunos casos muy aislados pueden mostrar dentro de su cuadro clínico policitemia, particularmente policitemia vera concomitante<sup>16</sup>. Existen también situaciones poco frecuentes que propician la anemia, como la hemólisis mediada por anticuerpos fríos o calientes, y la mielotoxicidad asociada a los diferentes fármacos implicados en el tratamiento del MM<sup>15</sup>.

Gascón y colaboradores identificaron, en el registro Europeo de Anemia en Cáncer, que a diferencia de los pacientes con linfoma, los casos con MM mostraron anemia con mayor frecuencia de (85.3%), con cifras de hemoglobina en el rango de los 10-11.9 g/dL de hemoglobina<sup>17</sup>.

Es altamente relevante identificar y manejar la anemia para evitar las complicaciones cardiovasculares y la disminución en la calidad de vida<sup>18</sup>. El principal tratamiento de la anemia asociada al MM consistía en la administración de concentrados eritrocitarios, pero debido a las diferentes complicaciones relacionadas con la transfusión, esta práctica se ha abandonado y ha sido sustituida por los diferentes tipos de eritropoyetinas recombinantes<sup>19</sup>. El uso de estimulantes de la eritropoyesis está considerado dentro de las diferentes estrategias de soporte tanto al momento del diagnóstico como durante la progresión de la enfermedad, a pesar de que su eficacia para incrementar los niveles de hemoglobina sea menor que las transfusiones (60-75% versus 35%)<sup>20</sup>. Además, en la actualidad las diferentes terapias blanco muestran un incremento considerable en las respuestas hematológicas; por tanto, el uso de las diferentes eritropoyetinas recombinantes se reserva a aquellos pacientes sintomáticos o cuya hemoglobina se mantiene menor a 8 g/dL, y actualmente no hay ensayos que valoren su eficacia en pacientes atendidos con esquemas basados en inmunomoduladores como lenalidomida, inhibidores de proteosoma o los nuevos anticuerpos monoclonales<sup>17</sup>.

## Neuropatía

Durante décadas se consideró a la neuropatía como una manifestación secundaria a la actividad del MM, teniendo como origen la compresión radicular o medular por las lesiones líticas, el depósito de amiloide o la presencia de crioglobulinemia<sup>21</sup>. Actualmente, con el éxito de los tratamientos oportunos, la neuropatía sigue presente en el espectro clínico del MM, pero debida a los efectos secundarios del uso de ciertos medicamentos (talidomida y bortezomib), y cuya severidad puede complicar el éxito del tratamiento y la calidad de vida de los pacientes<sup>22,23</sup>. La mayoría de los casos presentan disestesias y parestesias en manos y pies, en menor medida hiperestesia o debilidad muscular, y una minoría de los casos reporta neuropatía autonómica como hipotensión, bradicardia, impotencia y constipación, especialmente en casos con una neuropatía previa concomitante<sup>24,25</sup>. Otras manifestaciones neurológicas menos frecuentes son el síndrome del túnel de carpo (especialmente en pacientes con amiloidosis primaria o secundaria a MM)<sup>26</sup>; y dolores articulares, tanto poliarticulares como monoarticulares, muy semejantes a las descritas en artritis reumatoide; al respecto, Eisenman y colaboradores describieron en su serie de 101 pacientes que cerca de un 22% de los casos se identificaron con un daño articular independiente de la infiltración tumoral<sup>27</sup>.

## Anormalidades en hemostasia

En forma semejante a lo que ocurre con otro tipo de tumores, los pacientes con MM presentan un riesgo de trombosis elevado, e incluso la trombosis puede ser la primera manifestación clínica de pacientes con MGUS o MM<sup>28</sup>. Al respecto, la teoría más plausible hasta ahora señala que las células tumorales son capaces de secretar factores de crecimiento tisular y liberar exosomas que interactúan con los neutrófilos circulantes mediante sus trampas extracelulares denominadas NET (por las siglas neutrophil extracellular traps), ocasionando daño endotelial y favoreciendo así la formación de trombos<sup>29,30</sup>.

El uso de inmunomoduladores (talidomida, tenalidomida) en el tratamiento del MM también eleva el riesgo de trombosis. Debido a esto, algunos grupos han probado la eficacia de adicionar al tratamiento antiagregantes plaquetarios como ácido acetilsalicílico o heparina de bajo peso para reducir el

riesgo trombótico, obteniendo resultados favorables y equiparables (reducción de eventos trombóticos en 2.27% y 1.2% respectivamente)<sup>31</sup>.

Además del riesgo de trombosis, los pacientes con MM poseen un riesgo elevado de hemorragia. Este riesgo se asocia tanto a una disminución del número de plaquetas circulantes, como a una interacción del componente M sobre el funcionamiento de los factores de coagulación. Alrededor de un tercio de los casos muestran anormalidades por lo menos en un factor de coagulación; siendo el fibrinógeno y el factor VIII los más importantes, clínicamente se puede sospechar de este mecanismo activo en un paciente que presente alteraciones en los valores tanto del tiempo de trombina (TT) como del tiempo parcial de tromboplastina (TTPa) respectivamente<sup>32</sup>.

El desarrollo de hemofilia secundaria es una manifestación hemostática poco frecuente en MM. Recordemos que la hemofilia es un padecimiento relativamente raro (0.2 -1.9 por millón de habitantes) y de estos, hasta el 10% de los casos se relaciona con algún tipo de neoplasia linfoproliferativa, como los linfomas o el mieloma. Se postula que el desarrollo de la hemofilia se produce por la acción de las inmunoglobulinas sobre el factor VIII, prolongando el TTPa de manera considerable en pacientes con MM e incluso desde etapas tempranas como MGUS<sup>33</sup>.

### Alteraciones óseas

El MM incrementa 9 veces el riesgo de fractura, siendo los principales sitios las vértebras y las costillas, de las cuales hasta un 11% son de tipo incidental<sup>34</sup>. Teniendo así que alrededor de un 70% de los pacientes con MM mostrarán lesiones esqueléticas al diagnóstico y un 85% lo desarrollará posteriormente al mismo, e incluso, en el 20% de aquellos que se fracturen será motivo de muerte<sup>35</sup>. En los pacientes con MGUS también se incrementa el riesgo de fracturas principalmente a nivel vertebral (riesgo relativo de 2.7), lo que puede sugerir progresión hacia MM<sup>38</sup>. De especial interés son las lesiones óseas centrales, es decir, aquellas que se presenten en las estructuras del sistema nervioso central (cráneo y columna vertebral), dado que tienen valor pronóstico respecto a una menor supervivencia<sup>39</sup>. Hoy en día, disponemos de puntajes para valorar la supervivencia de pacientes que presenten metástasis de MM en columna vertebral, como lo son: el Tokuhashi, Sioutos, Tomita, Van der Linden y Bauer, siendo este

último el que muestra una mayor asociación con la supervivencia en pacientes con metástasis<sup>40</sup>. Al aplicar estos puntajes en pacientes con MM sometidos a un procedimiento quirúrgico vertebral, no muestran una correlación con el pronóstico ya que tanto el puntaje de Tomita como el de Tokuhashi subestiman la supervivencia de estos pacientes, sugiriéndose guiar el pronóstico acorde con el Sistema Internacional de Estratificación (ISS)<sup>40</sup>.

Los avances en la fisiopatología del MM han permitido entender su asociación con otras células en lo que se denomina microambiente. Son diversas las vías de señalización celular implicadas, especialmente las relacionadas con la proliferación celular y la carcinogénesis, como la vía RANK (del inglés: Receptor Activator of Nuclear Factor  $\kappa$  B), su ligando RANKL y osteoprotegerina (OPG)<sup>36</sup>. La relevancia de esta vía radica en que permite la diferenciación de los osteoclastos con su subsecuente activación, rompiendo el balance óseo y generando las diferentes lesiones líticas características del MM, siendo esta una de las actuales líneas de investigación con fines terapéuticos<sup>37</sup>.

### Enfermedad renal

El deterioro del funcionamiento renal es una de las principales causas de complicaciones relacionadas al MM. A pesar de que en su mayoría el deterioro del funcionamiento renal es relacionado al componente M, la mayoría de las lesiones renales se agrupan en la nefropatía por cilindros, necrosis tubular aguda, nefritis tubulointersticial, amiloidosis, gammapatía monoclonal con depósito de inmunoglobulinas, glomerulopatía inmunotactoide, crioglobulinemia tipo I, glomerulonefritis proliferativa con depósito de IgG, glomerulopatía por C3 con gammapatía glomerular y la histiocitosis por depósito de cristales<sup>41</sup>.

Debido a su tamaño, las inmunoglobulinas no pueden filtrarse, pero sí pueden interactuar con las diferentes células del mesangio ocasionando los depósitos observables histopatológicamente; estos depósitos pueden integrarse por cadenas ligeras, ligeras y pesadas o exclusivamente pesadas, siendo la variante de cadenas ligeras la más frecuente (19%)<sup>43</sup>.

Por otro lado, las cadenas ligeras libres si pueden filtrarse y absorberse en el túbulo contorneado proximal por mecanismos de endocitosis dependiente

de clatrininas a través de los receptores de megalina/cubilina; la sobreproducción de cadenas ligeras libres sobreesatura este sistema contribuyendo con diferentes tipos de alteraciones tubulares<sup>42</sup>.

La alteración renal que se describe con mayor frecuencia es la nefropatía por cilindros compuestos de cadenas ligeras (Kappa o Lambda); en biopsias renales su frecuencia es variable, alcanzando hasta un 47.5%, mientras que la presencia de amiloidosis renal se representa en 7.1 % de los casos<sup>44</sup>. La uromodulina (proteína de Tamm Horsfall) es fundamental para el desarrollo de la nefropatía por cilindros ya que puede inducir agregados con los diferentes compuestos de cadenas ligeras; posteriormente a esto, se induce la activación de neutrófilos y la consecuente activación de vías de señalización como la del factor nuclear  $\kappa B$ <sup>45,46</sup>. A pesar de que la mayor parte de los complejos son resultado de la interacción con las cadenas ligeras de inmunoglobulinas, recientemente se han descrito casos de cilindros compuestos principalmente de amiloide<sup>47</sup>.

Debido al excedente de cadenas ligeras, los pacientes pueden excretar cantidades significativas de glucosa, bicarbonato y potasio al igual que aminoácidos, entidad que al acompañarse de osteomalacia integra el síndrome de Fanconi secundario (FS)<sup>48</sup>. En la Clínica Mayo, en un estudio realizado entre 1968 y 2002, se identificaron 32 casos con FS relacionados en su mayoría con MM (31%), macroglobulinemia de Waldenström (6%), mieloma asintomático (19%) y MGUS (44%)<sup>49</sup>. Otra de las anomalías descritas solo en casos aislados es la enfermedad de Goodpasture; esta complicación es causada por depósitos de inmunoglobulina que causan hemorragia pulmonar, anemia, neumonitis intersticial y glomerulonefritis<sup>50</sup>.

Actualmente, se reconoce el recambio plasmático como una estrategia terapéutica eficaz en circunstancias como el depósito de cadenas ligeras, complejos inmunes, auto anticuerpos y crioglobulinas<sup>51,52</sup>.

## Estudios de utilidad para el diagnóstico

### “¿Qué es esto?”

“¿Qué es esto?”, con esta frase concluye la carta redactada por el Dr. William MacIntyre dirigida al Dr. Henry Bence Jones, fechada el 1º de noviembre de 1845, y que trata acerca de una muestra de orina con características anormales en un paciente con

sospecha de nefrosis y dolor lumbar incapacitante<sup>53</sup>; a la muerte del paciente, John Dalrymple ejecutó la necropsia y describió un patrón histológico anormal en la mayoría de los huesos del difunto; 30 años después, Waldeyer describió esa morfología celular y la bautizó como células plasmáticas<sup>54</sup>. Gracias a estos hallazgos, en conjunto se realizaron las primeras vinculaciones entre los hallazgos clínicos y alteraciones de laboratorio en pacientes con MM y que continúan vigentes hasta la actualidad.

Los estudios útiles para el diagnóstico de MM los podemos dividir en cuatro grandes rubros (Ver Figura 2):

### Iniciales o útiles para la sospecha

Es fundamental partir de la elaboración de una historia clínica completa, poniendo especial énfasis en las manifestaciones clínicas previamente descritas; partiendo de ahí, se solicitarán estudios paraclínicos disponibles en casi cualquier unidad médica: biometría hemática con frotis (búsqueda de apilamiento anormal de los eritrocitos, fenómeno denominado Rouleaux); química sanguínea, incluyendo proteínas séricas, electrolitos séricos, radiografías simples. Es importante recordar que algunos pacientes con MM, y particularmente MGUS, son asintomáticos y el abordaje comienza al detectarse en alteraciones en los paraclínicos de rutina<sup>55,56</sup>.

### Diagnóstico de proteínas

El siguiente paso ante la sospecha de MM es evidenciar la presencia del componente M en sangre u orina (preferentemente en ambas) mediante la cuantificación de inmunoglobulinas séricas, electroforesis de proteínas (en orina, suero o ambos), electroforesis por inmunofijación (en suero, orina o ambos), y proteínas totales en orina de 24 horas. Cuando la electroforesis de proteínas séricas resulta negativa está indicada la inmunofijación y prueba de cadenas ligeras. En este paso también debe aprovecharse la oportunidad para determinar la beta-2-microglobulina sérica, a fin de poder calcular el ISS para establecer el pronóstico del paciente<sup>13,57</sup>.

Con los elementos recabados hasta este punto tendremos la certeza para descartar o reorientar el proceso diagnóstico hacia otras patologías, como infecciones virales (hepatitis C, virus de

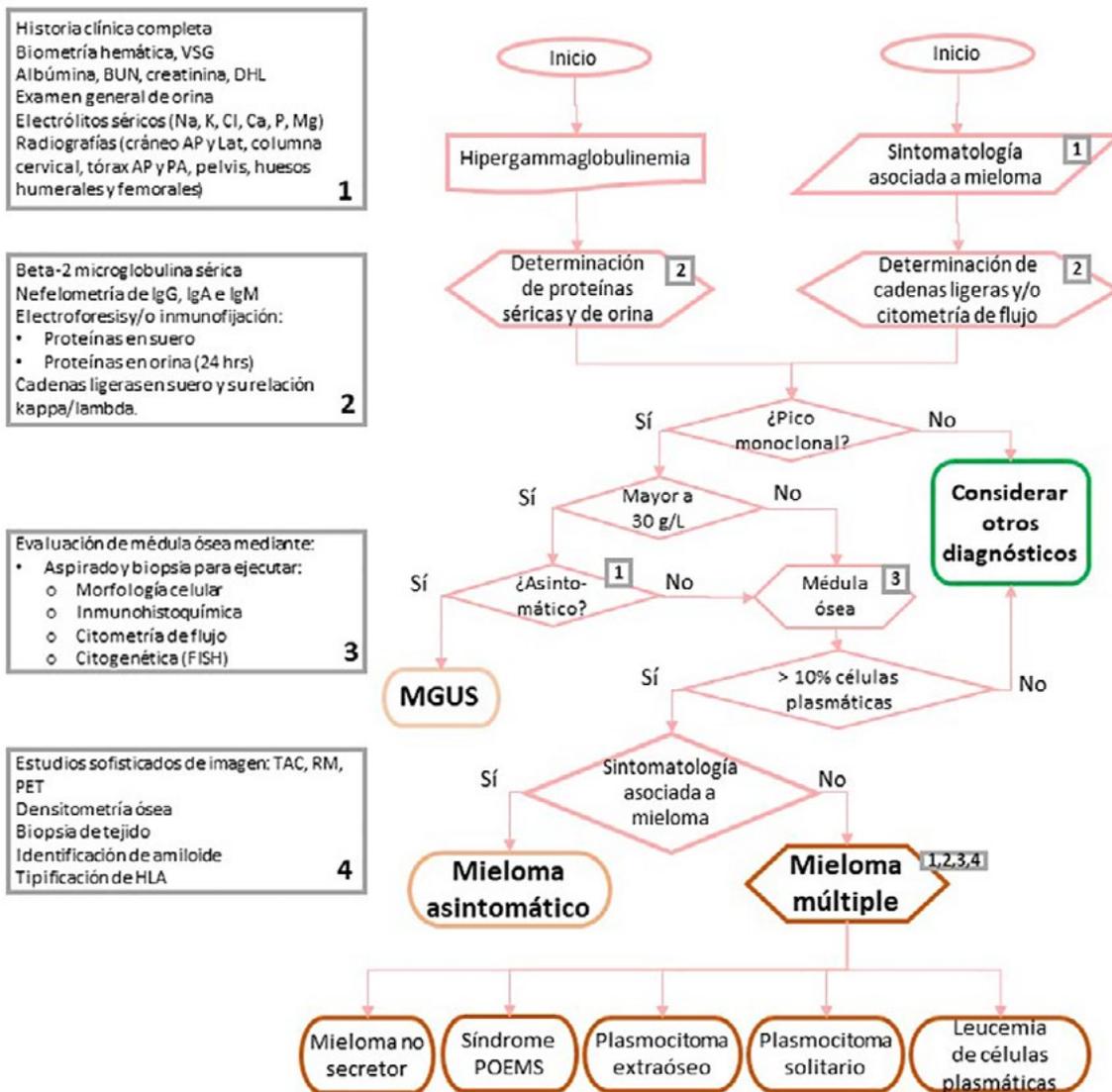


Figura 2. Algoritmo diagnóstico de los desórdenes de células plasmáticas

Los rectángulos grises indican los estudios complementarios al diagnóstico: 1) Iniciales o de utilidad para la sospecha, 2) diagnóstico de proteínas, 3) conformación diagnóstica, 4) complementos diagnósticos. Se indica en que parte del proceso serán de utilidad cada uno de los mismos.

AP: anteroposterior; BUN: nitrógeno ureico en sangre; Ca: calcio; Cl: cloro; DHL: deshidrogenasa láctica; FISH: hibridación fluorescente in situ; HLA: antígenos leucocitarios humanos; IgA: inmunoglobulina A; IgG: inmunoglobulina G; IgM: inmunoglobulina M; K: potasio; Lat: lateral; Mg: magnesio; MGUS: gammapatía monoclonal de significado incierto; Na: sodio; P: fósforo; PA: posteroanterior; PET: tomografía por emisión de positrones; POEMS: síndrome de polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, componente monoclonal y piel; RM: resonancia magnética; TAC: tomografía computarizada; VSG: velocidad de sedimentación glomerular.

la inmunodeficiencia humana), enfermedades autoinmunes o hepatopatías; o bien de afirmar la presencia de algún desorden de células plasmáticas; si el paciente permanece asintomático nos orientará hacia MGUS, en caso de síntomas, debemos continuar el proceso diagnóstico de MM<sup>7,56</sup>.

### Confirmación diagnóstica

El paso ineludible en el diagnóstico de MM es la evaluación de médula ósea mediante aspirado y/o biopsia, a fin de comprobar la presencia anormal de

clonas plasmáticas, así como el porcentaje y patrón de infiltración a médula ósea. Resulta indispensable determinar el origen clonal neoplásico de las células observadas, por lo que además de la valoración morfológica con tinciones habituales deberán realizarse tinciones inmunohistoquímicas, y la valoración del fenotipo por citometría de flujo (CD38, CD138, CD79a, CD56, CD117, CD20, CD52 y CD10)<sup>1,57</sup>.

En la era de las medicinas con blancos ultra específicos, es necesario también realizar el cariotipo e hibridación fluorescente in situ (FISH, del inglés fluorescence in situ hybridization) para conocer el perfil de riesgo genético con fines pronósticos, y de ser posible, elegir fármacos específicos. A propósito de estas pruebas, recordar que el riesgo genético en MM se divide en 2 grupos de acuerdo con las alteraciones presentes: riesgo alto: t(4;14), t(14;16), t(14;20), deleción de 17p (mediante FISH), deleción del cromosoma 13 e hipodiploidia; riesgo estándar: ausencia de cualquier alteración de alto riesgo, hiperdiploidía, t(11;14) y t(6;14) (mediante FISH)<sup>1,56,57</sup>.

### Complementos diagnósticos

Bien sea en la etapa de sospecha diagnóstica o una vez obtenida la confirmación diagnóstica de MM, es indispensable efectuar estudios complementarios para conocer la totalidad del espectro clínico de la enfermedad en el paciente. En primer lugar, tendremos los estudios de imagenología como la resonancia magnética, tomografía computarizada o por emisión de positrones, así como la densitometría ósea, que permitirán la evaluación más detallada de las manifestaciones óseas del MM, especialmente útil en subtipos particulares como lo es el plasmocitoma solitario o extraóseo.

También será de utilidad ejecutar la tipificación de HLA y determinación de amiloide en casos donde se tenga contemplado efectuar un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, o bien, confirmar la presencia de amiloidosis<sup>13,57</sup>.

### Consideraciones finales

Como en todo abordaje diagnóstico, ante la sospecha de MM la directriz principal del abordaje es el cuadro clínico del paciente, aunque no debe despreciarse la proporción de casos que son detectados oportunamente

por alteraciones en los laboratorios sin alguna otra causa aparente. Con el algoritmo diagnóstico presentado también deseamos comunicar que este proceso no es labor exclusiva del especialista hematólogo; como mencionamos en el texto, casi todos los estudios de apoyo diagnóstico en los primeros niveles del algoritmo se encuentran disponibles en la mayoría de unidades médicas, incluso en centro de atención primaria; así entonces, se espera que conforme se avanza en el algoritmo el paciente sea referido a niveles superiores de atención médica para encausar mejor el protocolo diagnóstico usando las técnicas más modernas y sofisticadas, las cuales enteramente recomendamos sean indicadas por el especialista hematólogo a fin de optimizar los recursos.

En conclusión, el mieloma múltiple es una enfermedad con eventos clínicos bien definidos que llevan al diagnóstico o que son parte de la historia de la enfermedad, ya sea por progresión o ante las terapéuticas aplicadas. El médico debe tener conocimientos actualizados sobre los mecanismos moleculares subyacentes en todo momento para prestar atención a las presentaciones atípicas del MM, siendo estas cada vez más frecuentes, todo ello con la finalidad de instaurar oportunamente o modificar las estrategias terapéuticas para disminuir la morbilidad y mantener la mayor calidad de vida posible para el paciente.

### Referencias

1. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am. J. Hematol.* 2018;93(8):1091-1110. doi:10.1002/ajh.25117.
2. Rajkumar S V. Evolving diagnostic criteria for multiple myeloma. *Hematology* 2015;2015(1):272-278. doi:10.1182/asheducation-2015.1.272.
3. Gerecke C, Fuhrmann S, Striffler S, Schmidt-Hieber M, Einsele H, Knop S. The Diagnosis and Treatment of Multiple Myeloma. *Dtsch. Aertzblatt Online* 2016;113(27-28):470-6. doi:10.3238/arztebl.2016.0470.
4. Silbermann R, Roodman GD. Myeloma bone disease: Pathophysiology and management. *J. bone Oncol.* 2013;2(2):59-69. doi:10.1016/j.jbo.2013.04.001.
5. Kazandjian D. Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy. *Semin. Oncol.* 2016;43(6):676-681. doi:10.1053/j.seminoncol.2016.11.004.
6. Cowan AJ, Allen C, Barac A, Basaleem H, Bensenor I, Curado MP, et al. Global Burden of Multiple Myeloma: A Systematic Analysis

- for the Global Burden of Disease Study 2016. *JAMA Oncol.* 2018;4(9):1221-1227. doi:10.1001/jamaoncol.2018.2128.
7. Zweegman S, Palumbo A, Bringhen S, Sonneveld P. Age and aging in blood disorders: multiple myeloma. *Haematologica* 2014;99(7):1133-7. doi:10.3324/haematol.2014.110296.
  8. Curado MP, Oliveira MM, Silva DRM, Souza DLB. Epidemiology of multiple myeloma in 17 Latin American countries: an update. *Cancer Med.* 2018;7(5):2101-2108. doi:10.1002/cam4.1347.
  9. Ruiz-Argüelles GJ, Ramírez-Cisneros FJ, Flores-Martínez J, Cernuda-Graham MC. Waldenström's macroglobulinemia is infrequent in Mexican Mestizos: experience of a hematological diseases referral center. *Rev. Invest. Clin.* 2000;52(5):497-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11195177>. Consultado: 9 November 2018.
  10. Colunga-Pedraza PR, Gomez-Cruz GB, Colunga-Pedraza JE, Ruiz-Argüelles GJ. Geographic Hematology: Some Observations in Mexico. *Acta Haematol.* 2018;140(2):114-120. doi:10.1159/000491989.
  11. Talamo G, Farooq U, Zangari M, Liao J, Dolloff NG, Loughran TP, et al. Beyond the CRAB symptoms: a study of presenting clinical manifestations of multiple myeloma. *Clin. Lymphoma. Myeloma Leuk.* 2010;10(6):464-8. doi:10.3816/CLML.2010.n.080.
  12. Nakaya A, Fujita S, Satake A, Nakanishi T, Azuma Y, Tsubokura Y, et al. Impact of CRAB Symptoms in Survival of Patients with Symptomatic Myeloma in Novel Agent Era. *Hematol. Rep.* 2017;9(1):6887. doi:10.4081/hr.2017.6887.
  13. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am. J. Hematol.* 2016;91(7):719-734. doi:10.1002/ajh.24402.
  14. Ludwig H, Pohl G, Osterborg A. Anemia in multiple myeloma. *Clin. Adv. Hematol. Oncol.* 2004;2(4):233-41. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16163188>. Consultado: 5 November 2018.
  15. Beguin Y. Erythropoiesis and Erythropoietin in Multiple Myeloma. *Leuk. Lymphoma* 1995;18(5-6):413-421. doi:10.3109/10428199509059639.
  16. Hutchison EJ, Taverna JA, Yu Q, Yeager AM. Polycythaemia: an unusual presentation of multiple myeloma. *BMJ Case Rep.* 2016;2016:bcr2016216686. doi:10.1136/bcr-2016-216686.
  17. Birgegård G, Gascón P, Ludwig H. Evaluation of anaemia in patients with multiple myeloma and lymphoma: findings of the European CANCER ANAEMIA SURVEY. *Eur. J. Haematol.* 2006;77(5):378-86. doi:10.1111/j.1600-0609.2006.00739.x.
  18. Mittelman M. The implications of anemia in multiple myeloma. *Clin. Lymphoma* 2003;4(Suppl 1):S23-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14556675>. Consultado: 5 November 2018.
  19. Ludwig H. Anemia of hematologic malignancies: what are the treatment options? *Semin. Oncol.* 2002;29(3 Suppl 8):45-54. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12082654>. Consultado: 5 November 2018.
  20. Ludwig H, Zojer N. Supportive therapy in multiple myeloma. *Recent Results Cancer Res.* 2011;183:307-33. doi:10.1007/978-3-540-85772-3\_15.
  21. Mohty B, El-Cheikh J, Yakoub-Agha I, Moreau P, Harsousseau J-L, Mohty M. Peripheral neuropathy and new treatments for multiple myeloma: background and practical recommendations. *Haematologica* 2010;95(2):311-9. doi:10.3324/haematol.2009.012674.
  22. Brioli A, Mügge L-O, Hochhaus A, Von Lilienfeld-Toal M. Safety issues and management of toxicities associated with new treatments for multiple myeloma. *Expert Rev. Hematol.* 2017;10(3):193-205. doi:10.1080/17474086.2017.1284584.
  23. Luczkowska K, Litwinska Z, Paczkowska E, Machalinski B. Pathophysiology of drug-induced peripheral neuropathy in patients with multiple myeloma. *J. Physiol. Pharmacol.* 2018;69(2). doi:10.26402/jpp.2018.2.02.
  24. Dispenzieri A, Kyle RA. Neurological aspects of multiple myeloma and related disorders. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* 2005;18(4):673-688. doi:10.1016/j.beha.2005.01.024.
  25. Drappatz J, Batchelor T. Neurologic complications of plasma cell disorders. *Clin. Lymphoma* 2004;5(3):163-71. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15636691>. Consultado: 9 November 2018.
  26. Eroğlu A, Sarı E, Topuz AK, Şimşek H, Pusat S. Recurrent carpal tunnel syndrome: Evaluation and treatment of the possible causes. *World J. Clin. Cases* 2018;6(10):365-372. doi:10.12998/wjcc.v6.i10.365.
  27. Elsaman AM, Radwan AR, Akmatov MK, Della Beffa C, Walker A, Mayer CT, et al. Amyloid arthropathy associated with multiple myeloma: a systematic analysis of 101 reported cases. *Semin. Arthritis Rheum.* 2013;43(3):405-12. doi:10.1016/j.semarthrit.2013.07.004.
  28. Cesarman-Maus G, Braggio E, Fonseca R. Thrombosis in multiple myeloma (MM). *Hematology* 2012;17(Suppl 1):S177-80. doi:10.1179/102453312X13336169156933.
  29. Leal AC, Mizurini DM, Gomes T, Rochael NC, Saraiva EM, Dias MS, et al. Tumor-Derived Exosomes Induce the Formation of Neutrophil Extracellular Traps: Implications For The Establishment of Cancer-Associated Thrombosis. *Sci. Rep.* 2017;7(1):6438. doi:10.1038/s41598-017-06893-7.
  30. Rao AN, Kazzaz NM, Knight JS. Do neutrophil extracellular traps contribute to the heightened risk of thrombosis in inflammatory diseases? *World J. Cardiol.* 2015;7(12):829-42. doi:10.4330/wjc.v7.i12.829.
  31. Larocca A, Cavallo F, Bringhen S, Di Raimondo F, Falanga A, Evangelista A, et al. Aspirin or enoxaparin thromboprophylaxis for patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide. *Blood* 2012;119(4):933-939. doi:10.1182/blood-2011-03-344333.
  32. Gogia A, Sikka M, Sharma S, Rusia U. Hemostatic Abnormalities in Multiple Myeloma Patients. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2018;19(1):127-130. doi:10.22034/APJCP.2018.19.1.127.

33. Napolitano M, Raso S, Lanza-Cariccio MR, Carlisi M, Mancuso S, Lipari MG, et al. Acquired Hemophilia A as Early Manifestation of Multiple Myeloma: A Case Report. *J. Hematol. Mult. Myeloma* 2017;2(1):1006.
34. Melton LJ, Kyle RA, Achenbach SJ, Oberg AL, Rajkumar SV. Fracture Risk With Multiple Myeloma: A Population-Based Study. *J. Bone Miner. Res.* 2004;20(3):487-493. doi:10.1359/JBMR.041131.
35. Hansford BG, Silbermann R. Advanced Imaging of Multiple Myeloma Bone Disease. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2018;9:436. doi:10.3389/fendo.2018.00436.
36. Roux S, Mariette X. The High Rate of Bone Resorption in Multiple Myeloma is due to RANK (Receptor Activator of Nuclear Factor- $\kappa$ B) and RANK Ligand Expression. *Leuk. Lymphoma* 2004;45(6):1111-1118. doi:10.1080/10428194310001593193.
37. Roodman GD. Role of the bone marrow microenvironment in multiple myeloma. *J. Bone Miner. Res.* 2002;17(11):1921-5. doi:10.1359/jbmr.2002.17.11.1921.
38. Melton LJ, Rajkumar SV, Khosla S, Achenbach SJ, Oberg AL, Kyle RA. Fracture risk in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *J. Bone Miner. Res.* 2004;19(1):25-30. doi:10.1359/JBMR.0301212.
39. Cossu G, Terrier L-M, Benboubker L, Destrieux C, Velut S, François P, et al. Spinal metastases in multiple myeloma: A high-risk subgroup for ISS III patients. *Surg. Oncol.* 2018;27(2):321-326. doi:10.1016/j.suronc.2018.05.005.
40. Leithner A, Radl R, Gruber G, Hochegger M, Leithner K, Welkerting H, et al. Predictive value of seven preoperative prognostic scoring systems for spinal metastases. *Eur. Spine J.* 2008;17(11):1488-1495. doi:10.1007/s00586-008-0763-1.
41. Sethi S, Fervenza FC, Rajkumar SV. Spectrum of manifestations of monoclonal gammopathy-associated renal lesions. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2016;25(2):127-37. doi:10.1097/MNH.0000000000000201.
42. Doshi M, Lahoti A, Danesh FR, Batuman V, Sanders PW, American Society of Nephrology Onco-Nephrology Forum. Paraprotein-Related Kidney Disease: Kidney Injury from Paraproteins-What Determines the Site of Injury? *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2016;11(12):2288-2294. doi:10.2215/CJN.02560316.
43. Motwani SS, Herlitz L, Monga D, Jhaveri KD, Lam AQ, American Society of Nephrology Onco-Nephrology Forum. Paraprotein-Related Kidney Disease: Glomerular Diseases Associated with Paraproteinemias. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2016;11(12):2260-2272. doi:10.2215/CJN.02980316.
44. Manohar S, Nasr SH, Leung N. Light Chain Cast Nephropathy: Practical Considerations in the Management of Myeloma Kidney-What We Know and What the Future May Hold. *Curr. Hematol. Malig. Rep.* 2018;13(3):220-226. doi:10.1007/s11899-018-0451-0.
45. Ying W-Z, Wang P-X, Aaron KJ, Basnayake K, Sanders PW. Immunoglobulin light chains activate nuclear factor- $\kappa$ B in renal epithelial cells through a Src-dependent mechanism. *Blood* 2011;117(4):1301-7. doi:10.1182/blood-2010-08-302505.
46. Basnayake K, Ying W-Z, Wang P-X, Sanders PW. Immunoglobulin Light Chains Activate Tubular Epithelial Cells through Redox Signaling. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010;21(7):1165-1173. doi:10.1681/ASN.2009101089.
47. Kurien AA, Fernando ME. Amyloid Proximal Tubulopathy and Amyloid Casts: An Unusual Finding in Multiple Myeloma. *Indian J. Nephrol.* 2018;28(2):160-163. doi:10.4103/ijn.IJN\_297\_16.
48. Messiaen T, Deret S, Mougnot B, Bridoux F, Dequiedt P, Dion JJ, et al. Adult Fanconi syndrome secondary to light chain gammopathy. Clinicopathologic heterogeneity and unusual features in 11 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2000;79(3):135-54. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10844934>. Consultado: 9 November 2018.
49. Ma CX, Lacy MQ, Rompala JF, Dispenzieri A, Rajkumar SV, Greipp PR, et al. Acquired Fanconi syndrome is an indolent disorder in the absence of overt multiple myeloma. *Blood* 2004;104(1):40-2. doi:10.1182/blood-2003-10-3400.
50. Hellmark T, Segelmark M. Diagnosis and classification of Goodpasture's disease (anti-GBM). *J. Autoimmun.* 2014;48-49:108-112. doi:10.1016/j.jaut.2014.01.024.
51. Hildebrand AM, Huang S-HS, Clark WF. Plasma Exchange for Kidney Disease: What Is the Best Evidence? *Adv. Chronic Kidney Dis.* 2014;21(2):217-227. doi:10.1053/j.ackd.2014.01.008.
52. Sieberth HG, Gloeckner W, Borberg H, Fohlmeister J. Plasma separation in Goodpasture's syndrome and multiple myeloma. *Proc. Eur. Dial. Transplant Assoc.* 1979;16:528-34. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/548997>. Consultado: 11 November 2018.
53. Rathore R, Coward RA, Woywodt A. What's in a name? Bence Jones protein. *Clin. Kidney J.* 2012;5(5):478-83. doi:10.1093/cjk/sfs127.
54. Ribatti D. The discovery of plasma cells: An historical note. *Immunol. Lett.* 2017;188:64-67. doi:10.1016/j.imlet.2017.06.006.
55. Sridevi HB, Rai S, Suresh PK, Somesh MS, Minal J. Pancytopenia in Multiple Myeloma- An Enigma: Our Experience from Tertiary Care Hospital. *J. Clin. Diagn. Res.* 2015;9(11):EC04-6. doi:10.7860/JCDR/2015/12788.6718.
56. Fantl D, Curutchet M del C, Kusminsky G, Labanca V, Orlando S, Quiroga L, et al. Mieloma Múltiple. 2012. Disponible en: [http://sah.org.ar/docs/289-316.6.SAH\\_GUIA2012\\_MielomaMultiple.pdf](http://sah.org.ar/docs/289-316.6.SAH_GUIA2012_MielomaMultiple.pdf).
57. Alvarado-Ibarra M, Álvarez-Vera JL, Anaya-Cuéllar I, Peña-Celaya A de la, García-Fernández L, Hernández-Ruiz E, et al. Primer Consenso Nacional de Mieloma Múltiple por Hematólogos del ISSSTE. *Rev Hematol Mex* 2015;16:306-332.