

**MIELOMA - LINFOMA:**

*“Retos en diagnóstico y terapias novedosas”*



# Mieloma Múltiple

**Módulo 2 - Diagnóstico**

# Dr. Humberto Martínez

Médico Internista - Hematólogo

# Epidemiología

- 1% de todos las neoplasias
- 10% de las hematológicas
- Incurable
- Incidencia de 4.5 a 6 por 100.000 hab/año
- Mediana de edad al diagnóstico 72 años
- Mortalidad 4.1 por 100.000 hab/año
- Progresión desde MGUS

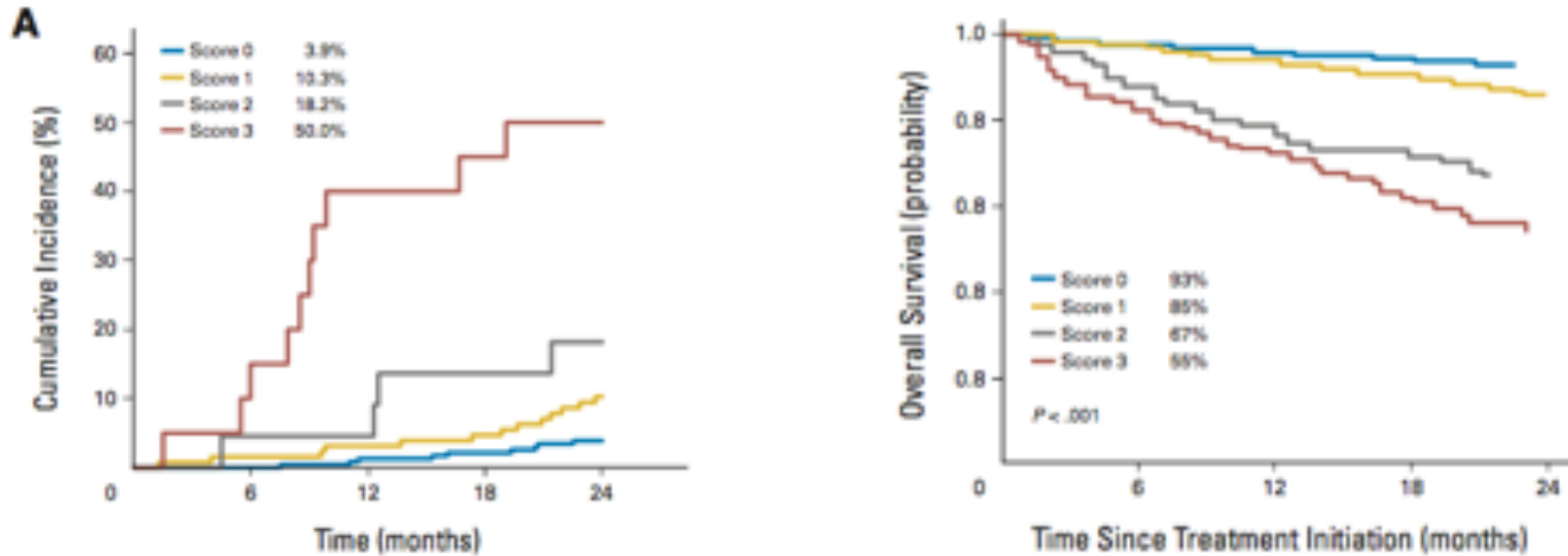


Figura 9. Incidencia acumulada de progresión temprana y supervivencia global en relación a la clasificación pronóstica.

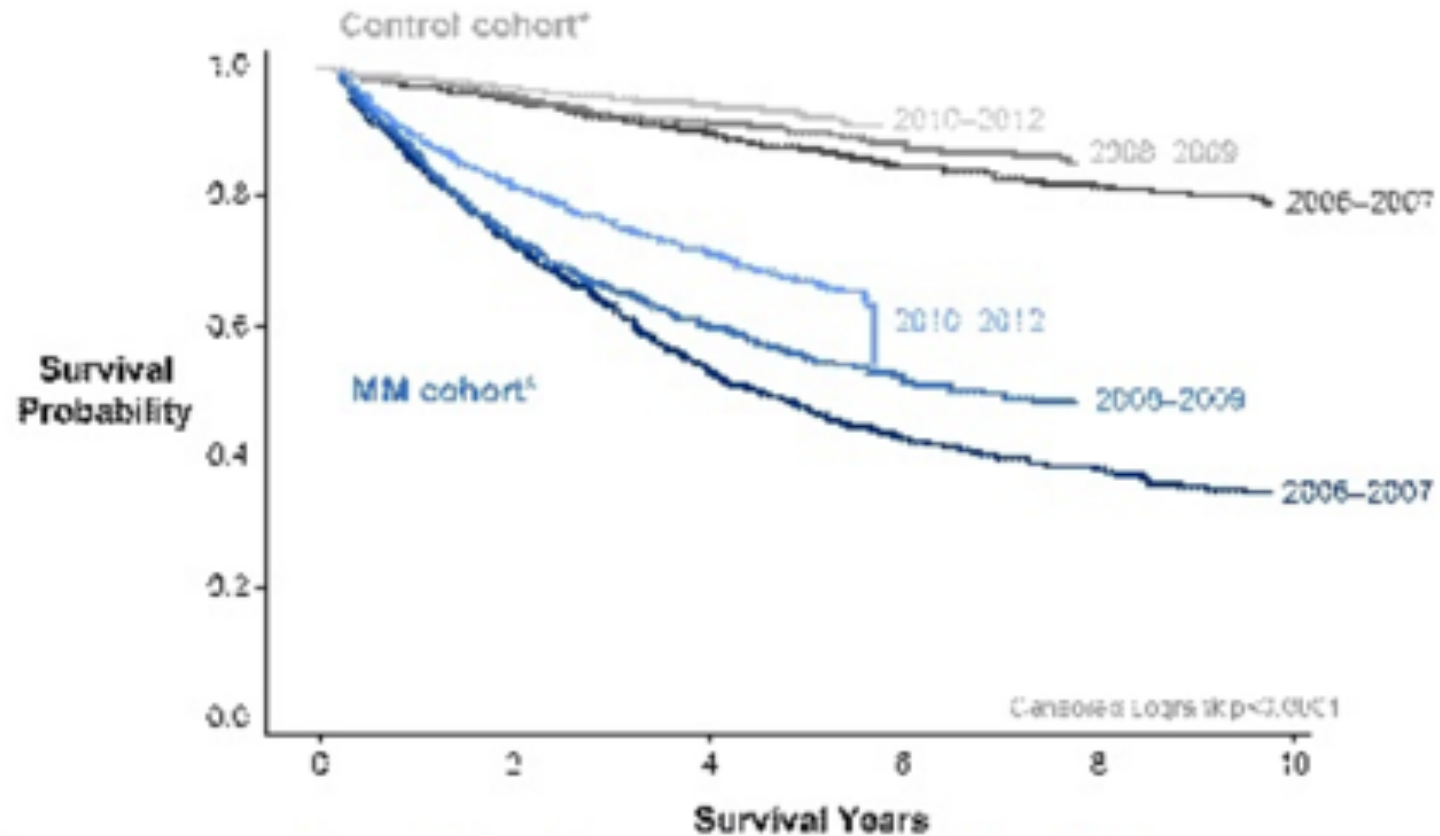


Figura 10. Estimativos de supervivencia de pacientes con MM y controles por año de diagnóstico.

# Historia del Mieloma Múltiple

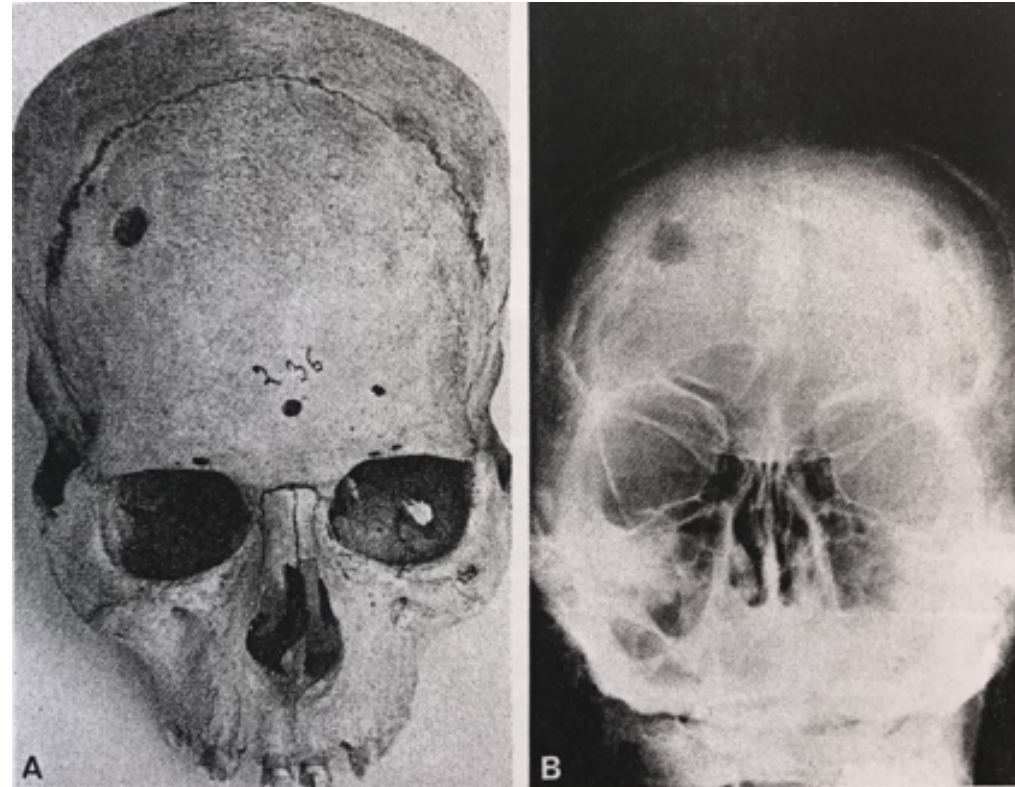


Figura 1. (A) Cráneo antiguo egipcio mostrando múltiples lesiones líticas en hueso. Esto puede resultar de la invasión de la médula ósea por una gran variedad de malignidades. (B) Radiografía craneal de una mujer de 38 años con carcinoma de mama metastásico.



Figura 2. Sarah Newbury. Fracturas de los fémures y de el húmero derecho.

# Caso Sarah Newbury

- 1844 doctor Samuel Solly en Mollities Ossium
- Ama de casa de 39 años
- Fatiga, dolor lumbar severo, dolor óseo
- Fracturas de fémures inicialmente
- Infusión de cáscara de naranja y ruibarbo
- Esternón remplazado por material rojo
- Estudio de MO componente inflamatorio



# Proteinuria de Bence Jones vs Macintyre

- Paciente Thomas Alexander Mc Bean
- 45 años, hombre de negocios de Londres
- Fatiga y rigidez de la ropa por la orina , dolor óseo súbito esternal con pequeño trauma
- Flebotomía y sanguijuelas
- Hierro y quinina
- Carta de Macintyre a Bence Jones
- Iguales hallazgos en hueso que Sarah



Figura 3. Henry Bence Jones.

# Primera serie de casos

- Universidad de Georgetown
- 425 casos de MM reportados desde 1948
- 6 características: tumores esqueléticos, fracturas patológicas, proteinuria de Bence Jones, dolor lumbar, anemia e insuficiencia renal
- En 1929 por Mikajhael Arinkin en Leningrado incrementó el reconocimiento antemortem del MM

# Término MM

- 1873 por Von Ruztizky
- Instituto del profesor Von Recklinghausen
- Autopsia mostró:

8 tumores separados de la médula ósea, suaves en consistencia y rojos en el color que se designó como un hallazgo de mielomas múltiples.

# Células Plasmáticas

- 875 por Hernich Wilhelm Gottfried Von Waldeyer Hartz
- Describió al parecer células mastocíticas
- Ramón y Cajal en 1890 en el estudio de los condilomas sifilíticos
- Von Marschalkó un patólogo húngaro, describió las características puntuales de las células plasmáticas en 1895

# Anticuerpos

- 1890, Emil Adolf Von Behring un fisiólogo alemán y el bacteriólogo japonés Shibasaburo Kisato
- Premio Nobel de medicina en 1901
- Antitoxinas que aparecen después de inyección de proteínas extrañas
- 1928 el Dr. Perlswieg y sus colegas del Johns Hopkins reconocieron la hiperproteinemia, cuando describieron un paciente con MM que tenía 9 a 11 g/dL de globulinas en la sangre.

# Electroforesis de proteínas

- Arne Tiselius en 1930
- Premio nobel de química en 1948
- Familia de proteínas con actividad de anticuerpos que tenían movilidad hacia la región gamma se hizo por el inmunólogo Heremas
- 1939 Lewis G. Longsworth y sus colegas en el instituto Rockefeller aplicaron la electroforesis de proteínas al estudio del MM y demostraron su asociación con un pico alto, de base estrecha en pico de iglesia.

# Gamapatía monoclonal

- Harvey
- Las gammapatías policlonales se asociaron con desordenes no malignos incluidos inflamación o infección
- Monoclonalidad tenían mieloma múltiple o macroglobulinemia de Waldestrom sin embargo otros con gammapatía monoclonal no tenían evidencia de malignidad y Waldestrom consideró el diagnóstico de hipergamaglobulinemia escencia



# Manifestaciones clínicas

- Dolor óseo con lesiones líticas descubiertas en serie ósea u otro método diagnóstico.
- Signos sistémicos o síntomas sugestivos de malignidad como síndrome constitucional o anemia no explicada
- Incremento en la concentración de proteínas totales y/o la presencia de proteína monoclonal en suero o en orina
- Hipercalcemia sintomática o descubierta de forma incidental
- Falla renal aguda con uro-análisis sin sedimento activo o raramente síndrome nefrótico secundario a la amiloidosis AL.

# Diagnóstico de MM

- Modelo de historia clínica
- Test diagnósticos en MM
- Criterios diagnósticos:
- Infiltración de 10% o más por plasmocitos en la MO o en un plasmocitoma de tejido blando que sean clonales determinado esto por restricción de cadenas livianas en citometría de flujo, inmunohistoquímica o inmunofluorescencia. El porcentaje debe estar dado por la biopsia de MO cuando sea posible. Si hay disparidad entre métodos se debe usar el valor mas alto. Un 4% tendrán menos del 10% dado que el compromiso puede ser focal. Puede ser necesario repetir la biopsia en algunos pacientes.

- Asociado a presencia de daño orgánico (criterios CRAB)
  - a. Anemia menor de 10g/dL o mayor a 2 g/dL por debajo del valor normal.
  - b. Hipercalcemia mayor de 11 mg/dL descartando otras causas de hipercalcemia.
  - c. Insuficiencia renal con un aclaramiento de creatinina menor de 40 mL/min o creatinina sérica mayor de 2. Se prefiere el aclaramiento de creatinina.
  - d. Lesiones óseas. Una o mas lesiones osteolíticas mayor o igual a 5mm en tamaño en radiografía, IRM, TAC o PET CT. No son criterios aumento de la captación de la FDG, osteoporosis, fractura por compresión vertebral si no hay lesiones líticas. Cuando hay duda se requiere biopsia del hueso comprometido.
  
- Presencia de marcador de progresión inevitable
  - a. Infiltración por plasmocitos tumorales mayor o igual a 60% en MO
  - b. Relación de cadena comprometida sobre no comprometida mayor de 100 si se detecta que la comprometida es por lo menos de 100 mg/L
  - c. IRM con una o más lesiones focales comprometiendo hueso o médula ósea.

# Diagnóstico diferencial

- Gamapatía monoclonal de significado incierto MGUS
- Mieloma múltiple asintomático
- Microglobulinemia de Waldestrom y MM IgM
- Plasmocitoma solitario
- Amiloidosis
- Síndrome de POEMS (Polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, proteína monoclonal y cambios en la piel.
- Carcinoma metastásico