**Módulo 2**

**Epidemiología, diagnóstico y diagnóstico diferencial del Mieloma Múltiple**

**Epidemiología**

El MM es una enfermedad heterogénea e incurable que da cuenta del 1% de todos los cánceres y del 10% de todas las neoplasias hematológicas. Datos de estudios recientes que han comparado esta enfermedad con otras neoplasias hematológicas en pacientes menores de 50 años, dan cuenta de la incurabilidad, teniendo en cuenta las excelentes supervivencias en pacientes con linfoma de Hodgkin o Linfoma B difuso de célula grande mientras que la tendencia en los pacientes con MM es a continuar recayendo al igual que lo hacen los pacientes con diagnóstico de linfoma folicular.

Tiene una incidencia en general de 4.5 a 6 por 100.000 habitantes/año que parece permanecer estable. La incidencia en Europa es de 4.5 a 6.0 por 100.000 habitantes/año que es mayor (dos a tres veces más en afrodescendientes) con una mediana de edad al diagnóstico de 72 años. La mortalidad es 4.1 por 100.000 habitantes año. Se sabe que virtualmente todos los pacientes evolucionan desde un estado pre maligno conocido como gammapatía monoclonal de significado incierto estado el cual tiene una tasa de progresión a mieloma múltiple de 1% por año. Algunos pacientes pueden pasar por una fase intermedia llamada MM asintomático que tiene una tasa de progresión de 10% por año en los 5 primeros años y 3% después de los 5 años siguientes y 1.5% por cada año ulterior.

**Historia de los hitos más importantes de diagnóstico**

El Mieloma Múltiple (MM) es una enfermedad compleja, heterogénea e incurable, sus manifestaciones clínicas múltiples y su caracterización clínica muchas veces es difícil de entender. Para comprender esta entidad es muy importante conocer su historia, esquematizar los hitos más importantes en cuanto a diagnóstico y tratamiento, y delinear el contexto en el que se perfila la investigación en la actualidad.

Aunque el primer caso de MM fue documentado en 1840, no hay duda de que ha existido por centenares e incluso milenios. Se han encontrado lesiones líticas características de MM en dos esqueletos de edades estimadas entre 40 y 60 años en excavaciones realizadas en Egipto de entre 3200 años hasta 500 años antes de Cristo.

De igual manera, se encontraron dos esqueletos con estas mismas lesiones en Alemania rural y algunos paleo-patólogos han realizado los mismos hallazgos en Islandia, América y Gran Bretaña. No obstante, de lo anterior, la falta de conceptos unánimes entre los paleo-patólogos, arqueólogos y antropólogos ha llevado a pensar que es posible que se hayan cometido errores sobre-diagnóstico de MM en todas las lesiones óseas encontradas desconociendo los diagnósticos diferenciales como el carcinoma de mama.

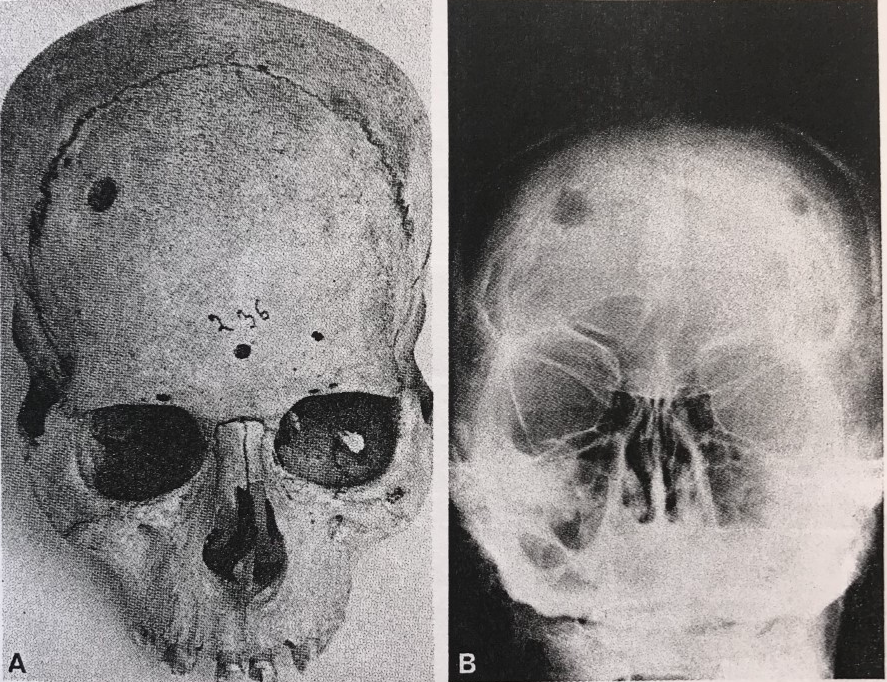


Figura 1. (A) Cráneo antiguo egipcio mostrando múltiples lesiones líticas en hueso. Esto puede resultar de la invasión de la médula ósea por una gran variedad de malignidades. (B) Radiografía craneal de una mujer de 38 años con carcinoma de mama metastásico.

Se sabe que la proteinuria de Bence Jones ocurre espontáneamente en animales lo cual ha llevado a pensar que el haber encontrado lesiones líticas de MM en fósiles no humanos, específicamente en dinosaurios, de los periodos Jurásico y Cretáceo, sea interpretado como los inicios de MM en la era Mesozoica o antes, pero esto debe mirarse con precaución.

El primer caso bien documentado fue reportado en 1844 por Samuel Solly siendo el segundo paciente de una serie de casos de un reporte llamado “Mollities Ossium”. El doctor Solly fue un distinguido cirujano Londinense. La paciente se llamaba Sarah Newbury, una ama de casa de 39 años quien desarrolló fatiga y dolor lumbar severo que progresaría con dolor óseo y confinamiento en cama. Había desarrollado fracturas de ambos fémures mientras su esposo la trasladaba a la cama, esto luego fue seguido de fracturas de las clavículas, humero, radio y ulna. En abril 15 de 1844 fue hospitalizada en el Saint Thomas Hospital en Southwark en Londres. Inició tratamiento con infusión de cascara de naranja y píldoras de ruibarbo. Se conoce entonces que este fue oficialmente el primer tratamiento anti-MM. También se adicionó tratamiento con opioides para el dolor, arrurruz y chuleta de cordero.



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

A pesar de todas las intervenciones, murió repentinamente en abril 20 de 1844. La autopsia mostró que parte del esternón había sido remplazado por un material rojo peculiar. Las células de la médula ósea fueron examinadas por el Dr. Solly y el Dr. Burkett, quienes describieron las células como “muy claras, su borde siendo claramente diferenciado, contorno ovalado con un nucléolo central, rara vez dos”. El Dr. Solly también pensó que la enfermedad tenía un componente inflamatorio y pro-angiogénico. Es posible que el doctor Solly haya sido el pionero del descubrimiento del papel de los anti-angiogénicos como la Talidomida en el tratamiento del MM.

El caso mejor conocido fue de un respetable hombre de negocios de Londres, Thomas Alexander Mc Beam, quien tenía 45 años en el momento de enfermar. Los síntomas cardinales fueron fatiga y había notado rigidez en su ropa debido a su orina. En vacaciones de 1844 saltó en una caverna y súbitamente sintió que algo se había en su pecho y fue incapaz de moverse debido al intenso dolor. Los síntomas se volvieron recurrentes. Se practicó una flebotomía y se aplicaron sanguijuelas como terapia de mantenimiento, es posible que este sea el primer concepto del mantenimiento en el MM. El dolor resolvió, pero desarrolló fatiga extrema 2 a 3 meses después del evento inicial y el dolor esternal volvió luego de un año. La flebotomía ya no fue efectiva y lo hizo sentir mas débil. El Dr. Thomas Watson, su médico entonces, prescribió hierro y quinina, que se asociaron a una mejoría rápida de los síntomas. Los compuestos de hierro se habían usado desde Paracelso en los años 1500 mientras la quinina se introdujo a Europa en el año 1630. Esta última se recomendaba para casi todos los procesos febriles y la combinación con hierro se recomendaba para los pacientes severamente debilitados.

El paciente viajó a Escocia en el verano de 1845 donde saltó de las colinas tan bien como sus compañeros, sin embargo, después de regresar a Londres, desarrolló dolor lumbar tipo ciática. Fue visto en consulta en octubre 30 por el Dr. William Macintyre quien examinó su orina encontrándola “abundante en materia animal”. En una carta escrita al Dr. Bence Jones el doctor Macintyre le comunicaba, “El tubo contiene orina de una alta gravedad específica, cuando se hierve, se vuelve opaca. Si se le adiciona ácido nítrico se vuelve efervescente y se vuelve además rojiza y queda clara. El calor la vuelve a licuar. ¿qué es? El Dr. Bence Jones confirmó el hallazgo y calculó que el paciente había excretado cerca de 60 gramos día de proteína. Concluyó que era una especie de óxido de albúmina. El hallazgo de proteína congelable en la orina, edema y enfermedad renal se había mostrado por el Dr. Richard Bright en el Guy´s Hospital en Londres. A pesar de todas las terapias Mr. Mc Bean murió en enero de 1846. En la autopsia se determinó que sus huesos estaban débiles, frágiles y fácilmente fracturables y que contenían una sustancia gelatiniforme de un color rojo y sensación untuosa. Se examinaron las células de la médula ósea y se encontraron formas ovaladas una y media a dos veces más grandes que el promedio de las células de la sangre y contenían uno o dos núcleos y nucléolos brillantes. Dado que Macintyre fue quien encontró las características propias de la orina del MM y no Bence Jones algunos han sugerido cambiar el termino proteinuria de Bence Jones por proteinuria de Macintyre. En adelante otros autores describieron la proteinuria asociada a MM y la clínica asociada a este hallazgo de laboratorio.



Figura 3. Henry Bence Jones.

En algún momento de la historia se llegó a usar el término “Enfermedad de Kahler” para referirse al MM, epónimo usado para referirse al caso de un médico llamado Dr. Loos a cargo del Dr. Kahler en Praga. El Dr. Loos era un paciente de 46 años quien desarrolló dolor torácico severo en julio de 1879. Se encontró además albuminuria y palidez. Murió 8 años después del inicio de los síntomas y en la autopsia se encontraron hallazgos similares a los descritos previamente en los otros casos.

El primer caso en América fue descrito por James Herrick y Ludvig Hektoen en Chicago en 1894. Se trató de una mujer de 40 años con dolor lumbar de 16 meses de evolución antes de desarrollar clínicamente nódulos en el esternón cara y pecho, aumento del tamaño de la clavícula y fractura de la misma sin trauma. Los hallazgos clínicos e histológicos fueron similares a los descritos previamente.

La primera serie de casos en 1928 en la universidad de Georgetown en Washington, en donde se presentaron 425 casos de MM reportados desde 1848. Se describieron 6 características grandes de la enfermedad: tumores esqueléticos, fracturas patológicas, proteinuria de Bence Jones, dolor lumbar, anemia e insuficiencia renal. No se reconoció inicialmente anormalidad en las proteínas de la sangre o elevación de la tasa de sedimentación globular. El estudio de médula ósea descrito en 1929 por Mikajhael Arinkin en Leningrado incrementó el reconocimiento antemortem del MM. La primera supervivencia global reportada se hizo en la clínica Mayo en 1945 y era tan variable como de un mes a 84 meses con mediana de 15 meses.

El termino Mieloma Múltiple (MM) como tal fue introducido por Von Ruztizky en 1873 mientras trabajaba en el instituto del profesor von Recklinghausen. En la autopsia del paciente que el veía encontró 8 tumores separados de la médula ósea, suaves en consistencia y rojos en el color que se designó como un hallazgo de mielomas múltiples.

El termino células plasmáticas fue usado por primera vez en 1875 por Hernich Wilhelm Gottfried von Waldeyer Hartz, anatomista alemán, pero al parecer estaba describiendo células mastocíticas. En este sentido los que describen con exactitud lo que conocemos como células plasmáticas en la actualidad fueron Ramón y Cajal en 1890 en el estudio de los condilomas sifilíticos, luego el Dr. T. Von Marschalkó un patólogo húngaro, describió las características puntuales de las células plasmáticas en 1895, incluyendo la cromatina no laxa, núcleo de posición excéntrica, un área perinuclear pálida, citoplasma esférico o irregular. J.H. Wright pensó que las células tumorales de MM consistían en células plasmáticas o sus descendientes intermedios.

En cuanto a los anticuerpos, en 1890, Emil Adolf von Behring un fisiólogo alemán y el bacteriólogo japonés Shibasaburo Kisato describieron una sustancia específica neutralizante en la sangre de los animales inmunizados con toxina de difteria y tétanos que fue una observación que gano el premio Nobel de fisiología o medicina en 1901. Ellos observaron que estas antitoxinas luego llamadas anticuerpos se podían encontrar después de la inyección de cualquier proteína extraña. Ya se había detectado la proteína de Bence Jones en sangre por Jacobsen en 1917 pero en 1928 el Dr. Perlswieg y sus colegas del Jhons Hopkins reconocieron la hiperproteinemia, cuando describieron un paciente con MM que tenía 9 a 11 g/dL de globulinas en la sangre. Notaron que era imposible recuperar estas proteínas de la sangre coagulada por que el coagulo no se retraía a pesar de intensa centrifugación. Se reconoció también en el mismo centro la crioglobulinemia.

La electroforesis de proteínas se describió por Arne Tiselius en 1930. En su disertación doctoral, describió detalladamente el método en 1937. Interesantemente, este articulo, que llevó al premio nobel en 1948 de química y luego a la presidencia de la fundación Nobel, fue rechazado por la revista de bioquímica. El concepto de la familia de proteínas con actividad de anticuerpos que tenían movilidad hacia la región gamma se hizo por el inmunólogo Heremas. Antes de 1960 el término gammaglobulina se usó para cualquier proteína que migrara a la región gamma, ahora son reconocidas como inmunoglobulinas: IgG, IgA, IgM, IgD, IgE y en 1939 Lewis G. Lonsgworth 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 picoMielom de iglesia.

Inicialmente el proceso se demoraba un día y requería de personal experto para su interpretación. La inmunoelectroforesis fue descrita por Grabar y Williams en 1953. Once años después, Wilson reportó la inmunofijación o “inmunoelectroforesis directa” en la cual el aplicó antisuero en la superficie de la agarosa inmediatamente después de completar la electroforesis. Rowe y Fahey aislaron IgD monoclonal de un paciente con MM luego de lo cual Ishizaka describió el isotipo IgE.

La descripción de gammapatía monoclonal versus policlonal fue realizada inicialmente por Harvey. Las gammapatías policlonales se asociaron con desordenes no malignos incluidos inflamación o infección, pacientes con 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 escencial o proteína monoclonal benigna hoy llamada gammapatía monoclonal de significado incierto dado que no causan daño quizás por años pero otros pacientes pueden desarrollar malignidad.

**Diagnóstico de Mieloma Múltiple**

El mieloma múltiple puede ser clasificado de forma global entre las neoplasias de células plasmáticas y gammapatías monoclonales donde comparte grupo con la gammapatía monoclonal de significado incierto, gammapatía monoclonal de significancia renal, síndrome de POEMS, plasmocitoma solitario de hueso, plasmocitoma extramedular, leucemia de células plasmáticas, linfoma linfoplasmocítico/macroglobulinemia de Waldestrom, mieloma múltiple asintomático y amiloidosis.

**Manifestaciones clínicas**

Hemos descrito en la historia del MM los casos reportados en el tiempo y se reconocieron inicialmente las características clínicas en relación a tumores esqueléticos, fracturas patológicas, proteinuria de Bence Jones, dolor lumbar, anemia e insuficiencia renal como resultado de la destrucción esquelética extensa y la producción de para-proteína tumoral. Los escenarios clínicos suelen ser diversos sin embargo en un alto porcentaje de veces el diagnóstico de MM se sospecha en los siguientes escenarios clínicos.

* 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.

Existen signos con una alta frecuencia de presentación, esto es, superior al 20% entre los cuales se tienen: Anemia en un 73%, dolor óseo 58%, creatinina elevada 48%, fatiga o debilidad generalizada 32%, hipercalcemia en un 28% y síndrome constitucional en un 24%. Existen otros signos que se presentan con menor frecuencia, esto es, inferior al 5% entre los cuales están la neuropatía, compromiso del sistema nervioso central con compresión medular incluida, organomegalia, linfadenopatía, fiebre, derrame pleural y compromiso pulmonar, estos últimos siendo característicos de la enfermedad avanzada. Los pacientes con MM suelen tener en el momento de la presentación compromiso infeccioso secundario a disfunción linfocitaria, supresión de la función de las células plasmáticas normales e Hipogammaglobulinemia. Los patógenos más frecuentes son las bacterias encapsuladas como el *Streptococcus pneumoniae* y los organismos gramnegativos.

La caracterización del MM en el momento del diagnóstico debe ser muy completa y es por esa razón que se sugerimos fuertemente usar un modelo de historia clínica estándar (o plantilla) en donde se describan todas las particularidades de la enfermedad que además deben ser evaluadas en el tiempo para definir la respuesta al tratamiento, resolución de las complicaciones, la toxicidad del tratamiento y los desenlaces más importantes de interés como la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG).

**Modelo de historia clínica para la descripción diagnóstica inicial del MM**

Diagnósticos:

1. Mieloma múltiple sintomático productor de inmunoglobulina (G,A,E,D) elegible o no elegible para trasplante

* Fecha de inicio de síntomas y síntomas cardinales (ejemplo dolor óseo, fracturas, síntomas de anemia, síndrome constitucional)
* Fecha del diagnóstico histopatológico correspondiente a la fecha en la que se reporta el primer estudio de patología en relación a neoplasia de células plasmáticas
* Inmunofenotipo: Se debe registrar el inmunofenotipo completo tanto por citometría de flujo como por inmunohistoquímica. Debe detectar cadenas livianas kappa o lambda que diferencian de plasmocitos aberreantes de reactivos.
* Componente celular: para hacer diagnóstico de MM debe tener infiltración de mas del 10% por células plasmáticas en la biopsia o el mielograma. Preferiblemente esperar el resultado de la biopsia. Se debe registrar también si el componente celular se determinó en la médula ósea o en un plasmocitoma. Para el diagnóstico puede haber dos cortes a saber mas del 10% o mas del 60%(cuando corresponda a criterio SLIM CRAB) se considera además un plasmocitoma extramedular probado por biopsia. Registrar también el porcentaje de infiltración por citometría de flujo en médula y el resultado de citometría de flujo en sangre periférica, así como el resultado del extendido de sangre periférica determinando si hay fenómeno de Ruleaux, trombocitopenia, reacción leucoeritroblástica, plasmocitos circulantes. Determinar hallazgos morfológicos de interés (por ejemplo, células de Mott, cuerpos de Russell, células flameantes, etc).
* Componente monoclonal: Se debe registrar la concentración del componente M y cual es su movilidad electroforética, es decir, si corre en gamma o en beta, inusualmente en alfa. Se debe registrar el componente monoclonal en sangre y en orina. Siempre nos fijaremos en el componente total, pero en lo posible también registrar el componente acotado que es la fracción sombreada en el registro de la electroforesis de proteínas. Si fue posible la toma de cadenas livianas libres también registrar la cantidad total y la relación el cual viene siendo el dato mas importante. Tiene una connotación adicional en relación al diagnóstico en términos de la medición de cadenas livianas libres para diagnóstico en ausencia de criterios CRAB (relación de mas de 100 de la cadena comprometida sobre la no comprometida cuando corresponda a criterio SLIM CRAB).
* Componente CRAB: El componente CRAB (Nemotecnia que en inglés significa cangrejo) puede usarse en español como las 4H (Hipercalcemia, Hiperazoemia, Hemoglobina y Hueso) debe ser registrado de forma completa. Hemos dicho anteriormente que los criterios diagnósticos han adicionado los criterios SLIM CRAB. En hipercalcemia debe registrarse el primer nivel de calcio conocido sea iónico o total corregido con albúmina. Se recomienda solicitar PTH intacta dado que algunas veces la hipercalcemia puede corresponder a otros diagnósticos. Recordar que como criterio diagnóstico el nivel de calcio total corregido con albúmina es un valor superior a 11. Registrar también si hubo necesidad de tratar como urgencia oncológica. En cuanto a la función renal registrar el nivel de creatinina al diagnóstico (criterio mayor de 2 gr/dL, la depuración de creatinina), registrar si requirió diálisis como urgencia o si tenía diagnóstico de enfermedad renal crónica previo al diagnóstico de MM. Registrar el resultado del uroanálisis particularmente si hay sedimento activo y proteinuria. Debe registrarse el nivel de anemia al diagnóstico siendo criterio una hemoglobina menor de 10 g/dL. Protocolariamente nosotros siempre solicitamos la evaluación de la presencia de mielodisplasia asociada en la biopsia y solicitamos niveles de hematínicos (vitamina B12, ácido fólico y ferritina). La enfermedad ósea debe ser registrada en primera instancia si hubo eventos relacionados con el esqueleto, específicamente fracturas patológicas. Registrar la enfermedad ósea y la imagen con la que fue diagnosticada es decir serie ósea radiológica (radiografías de huesos largos y cráneo), tomografía por emisión de positrones (PET), o con menos frecuencia solicitado en nuestro medio tomografía axial computarizada de baja dosis (TAC de baja dosis). En lo posible registrar específicamente cada punto donde se encontró la enfermedad, no con el fin de evaluar la resolución de las lesiones líticas sino comparar en el tiempo la aparición de nuevas lesiones que definan la enfermedad progresiva. La premisa es siempre evaluar la respuesta con la imagen que se haya solicitado al inicio de la enfermedad. Registramos además en este apartado si hay presencia de plasmocitomas. Con respecto a la resonancia de columna tiene una connotación adicional que es más de una lesión focal en la IRM y que cada lesión tenga un tamaño igual o mayor de 5 mm).
* Estado funcional evaluado por cualquiera de las escalas de valoración disponibles para MM. Se sugiere utilizar el Multiple Myeloma Comorbidity Index MMCI. Además, dado que la mediana de edad al diagnóstico está por encima de los 60 años se sugiere fuertemente la presencia de un geriatra en el grupo interdisciplinario de valoración.
* Estadificación: Por ISS o R ISS que son escalas de pronóstico en cuanto a supervivencia basados en la citogenética, el valor de B2 microglobulina y albúmina. Es importante determinar el valor de la LDH y la PCR.
* Riesgo citogenético: Siempre debe registrarse si se realizó separación celular plasmocitaria. La realizamos específicamente para del 17p, t(4;14), t(14;16). Pero son de interés las alteraciones citogenéticas que tienen que ver con ganancia del 1q.
* Complicaciones pre-tratamiento: En este ítem deben registrarse cada una de las complicaciones no relacionadas con el tratamiento al inicio de la enfermedad, deterioro funcional, alteraciones infecciosas recordando que los pacientes con MM tienen frecuentemente infecciones por organismos encapsulados, así como todas las urgencias oncológicas que se determinan a continuación.
* Urgencia oncológica: Hipercalcemia maligna, síndrome de compresión medular, eventos relacionados con el esqueleto, fracturas graves, hiperviscosidad, etc.
* Tratamiento inespecífico: Se refiere específicamente a la prefase en donde se debe registrar la fecha del tratamiento y el desenlace de interés alcanzado
* Toxicidad limitante al tratamiento inicial: Hipertensión, cardiopatía, neuropatía, etc.
* Caracterización del fenotipo sanguíneo extendido si fuera candidato a anticuerpo monoclonal como el Daratumumab. Aunque aún no hay aprobación en primera línea.
* Tratamiento específico: Debe registrarse toda la línea de tratamiento propuesta y la fecha de inicio registrando cada ciclo corroborando la densidad de la dosis.
* Tratamiento de soporte: Profilaxis anti-infecciosa y su indicación, levofloxacina, trimetropim sulfametoxazol, etc. profilaxis antitrombótica, bisfosfonatos, calcio y calcitriol, Rasburicasa, denosumab (indicación), cirugía ortopédica, plasmaféresis, radioterapia, vertebroplastia, xifoplastia, ESAs, GCSF, vacunación influenza, neumococo, inmunoglobulina intravenosa, diálisis (modalidad).
* Tolerancia a los esteroides y complicaciones del tratamiento, específicamente desarrollo de hipertensión arterial o hiperglicemia relacionada, neuropatía, trombosis asociada a Inmunomoduladores.

Para realizar un adecuado diagnóstico inicial de MM y evitar diagnósticos alternativos que puedan confundirse con este, sugerimos diligenciar todos los datos iniciales del modelo de historia clínica y luego describir el diagnóstico en el punto 1.

**Pruebas diagnósticas de Mieloma Múltiple**

El diagnóstico del MM debe hacerse basado en los siguientes test diagnósticos.

Detección y evaluación del componente monoclonal (M) por electroforesis de proteínas en sangre y/o en orina (en orina de 24 horas), cuantificación nefelométrica de la inmunoglobulina G, A y M, caracterización de la inmunoglobulina pesada y liviana mediante la inmunofijación y medición de las cadenas livianas libres y su relación.

La gran mayoría (97%) de los pacientes con MM tendrán proteína monoclonal producida y secretada por los plasmocitos malignos la cual puede ser detectada por medio de la electroforesis de proteínas en sangre y/o en orina de 24 horas usando también la inmunofijación. Como se explicó en el apartado correspondiente a historia, la proteína monoclonal se presenta como un pico único, estrecho en pico de iglesia, en la región gama, beta o alfa 2 del trazado densitométrico o como una banda densa en el gel de agarosa. Infrecuentemente hay dos picos monoclonales o gammapatía biclonal. La inmunofijación confirma la clonalidad y el tipo de inmunoglobulina comprometida. Los plasmocitos pueden producir cadena pesada y liviana, solo liviana o ninguna de las dos. Entre las inmunoglobulinas G y A se alcanza más del 70% en frecuencia. Cadenas livianas Kappa o lambda (lo que es llamado Mieloma Bence Jones en el cual es más frecuente la falla renal) casi un 20%, IgD, biclonal, IgM y negativo menos del 10% (este último llamado MM no secretor en el que el riesgo de falla renal es menor y al parecer tienen mejor pronóstico). La hipogammaglobulinemia se detecta en el 50% de estos pacientes.

El MM oligosecretor se define como aquel con presencia de proteína M sérica menor de 1 gr/dL y proteína M urinaria menor de 200 mg/24 horas. El monitoreo de estos pacientes es difícil usando los test electroforéticos usuales dado que la variación puede corresponder a las variaciones normales del laboratorio. Se debe usar las cadenas livianas libres dado que el valor de la relación usualmente es anormal y la concentración de la cadena comprometida es usualmente mayor a 10 mg/dL. Igual que en el mieloma no secretor deben ser vigilados con imágenes y estudio de médula ósea (MO) particularmente si existe enfermedad no medible. En la medición del componente monoclonal debe tenerse en cuenta en nivel de colesterol HDL, valores altos de bilirrubina y de fosfato inorgánico dado que pueden alterar las pruebas.

El uro análisis detecta primariamente albúmina y no cadenas livianas las cuales deben ser detectadas por ácido sulfosalicílico o en orina de 24 horas con electroforesis e inmunofijación. Los hallazgos del uro-análisis depende de la etiología del daño renal, es decir si es secundario a nefropatía por MM donde usualmente no se detecta proteína dado que la proteína excretada es monoclonal (Bence Jones) mientras que en condiciones secundarias como la amiloidosis AL o la enfermedad de cadenas livianas son marcadamente positivas para proteína que es la albúmina (síndrome nefrótico). La proteinuria de Bence Jones es mínima. La coexistencia de las dos es rara pero puede suceder.

El extendido de sangre periférica muestra fenómeno de Ruleaux en más de 50% de las veces, leucopenia y trombocitopenia en menos del 20%. Rara vez se detectan plasmocitos circulantes, esto ocurre hasta en un 10% de las veces siendo necesario descartar leucemia de células plasmáticas.

La evaluación de la infiltración plasmocitaria de la MO debe hacerse mediante aspirado y/o biopsia son opciones estandarizadas para evaluar el número y las características de los plasmocitos tumorales, sin embargo, es recomendable que siempre se haga esta última. Además, también esta muestra debe servir para la evaluación citogenética FISH en células inmunológicamente reconocidas mediante separación y el potencial de estudiar desde el punto de vista inmunofenotípico y molecular. Debe haber infiltración de más del 10% de plasmocitos tumorales para el diagnóstico, sin embargo, en un 4% de las veces esto no ocurre dado a la infiltración característica en parche. Si se llenan otros criterios aún puede hacerse diagnóstico de MM. Pacientes con infiltración de más del 60% configuran diagnóstico de MM sintomático aun si no cumplen criterios CRAB.

La morfología es muy importante en el MM la cual depende de la madurez de los plasmocitos. Son hallazgos frecuentes las células de Mott, células Morula, cuerpos de Russell, células flameantes, células Gaucher like, thesaurocutos, bastones cristalinos.

El inmunofenotipo el cual es el tercer ítem de nuestro modelo de historia clínica debe evaluado por la inmunohistoquímica o citometría de flujo los cuales deben determinar la clonalidad de los plasmocitos detectando cadenas livianas kappa o lambda pero no las dos en el citoplasma de los plasmocitos de la MO, la inmunoglobulina de superficie está ausente. La relación kappa/lambda normal es 2:1. Una relación mayor a 4:1 o menos de 1:2 es definitoria de clonalidad. Esto distingue la monoclonalidad de la reactividad que puede encontrarse en enfermedades autoinmunes, carcinoma metastásico, enfermedad hepática crónica, SIDA, infección crónica en el cual los plasmocitos muestran reactividad para las dos cadenas y la relación es normal. El CD 138 puede identificar las células plasmáticas y ayudar en una adecuada determinación del porcentaje comprometido. Las células de MM inusualmente expresan CD19, la expresión de CD45 es variable pero la mayoría sin negativos. El 70% expresarán CD 56 el cual es típicamente negativo en la leucemia de células plasmáticas.

La citogenética anormal es encontrada frecuentemente en las células tumorales del MM si se usa FISH, pero solo 20 a 30% serán encontrados por cariotipo convencional. Este apartado fue explicado ampliamente en la fisiopatología del MM.

El ensayo de cadenas livianas libres mide las cadenas kappa y lambda que no están unidas a las cadenas pesadas en suero. La relación normal es de 0.26 a 1.65. un 90% de los pacientes con MM tienen la relación anormal. A demás tener una relación mayor a 100 de la involucrada sobre la no involucrada es criterio de MM aun en ausencia de componente CRAB.

En la evaluación de las lesiones óseas la guía europea considera que el TAC de baja dosis es el nuevo estándar de diagnóstico de las lesiones líticas. La serie ósea puede ser usada si no hay disponibilidad de TAC de baja dosis, aunque no es recomendable ya su utilización de forma rutinaria dada la demostrada baja sensibilidad con respecto a las modalidades llamadas cross-section entiéndase TAC, IRM o PET CT.

La resonancia magnética de columna (IRM) es el estándar cuando se reconoce que puede haber complicaciones como la compresión medular o compromiso de la columna vertebral recordando que es criterio del SLIM CRAB. Se puede usar la IRM total o de la columna de acuerdo a disponibilidad en el sentido de identificar lesiones focales de hueso. El FDG PET también puede ser usado de acuerdo a disponibilidad de recursos.

La IRM o el PET CT deben ser realizados de rutina antes de hacer un diagnóstico de plasmocitomas solitario o MM indolente.

Debe determinarse además hemograma completo con extendido de sangre periférica, química completa con registro de calcio, creatinina, albúmina, LDH, B2 microglobulina y PCR, dosificación de inmunoglobulinas, viscosidad sanguínea en la medida en que sea posible. Todos los resultados anteriores ayudan a hacer el diagnóstico diferencial entre mieloma múltiple sintomático y otras entidades.

**Criterios diagnósticos**

Los criterios diagnósticos del grupo internacional de trabajo en mieloma enfatizan en la importancia del daño orgánico para hacer el diagnóstico de MM.

Se requiere llenar los siguientes criterios:

* 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 más 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)

1. Anemia menor de 10g/dL o mayor a 2 g/dL por debajo del valor normal.
2. Hipercalcemia mayor de 11 mg/dL descartando otras causas de hipercalcemia.
3. Insuficiencia renal con un aclaramiento de creatinina menor de 40 mL/min o creatinina sérica mayor de 2. Se prefiere el aclaramiento de creatinina.
4. Lesiones óseas. Una o más 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

1. Infiltración por plasmocitos tumorales mayor o igual a 60% en MO
2. Relación de cadena comprometida sobre no comprometida mayor de 100 si se detecta que la comprometida es por lo menos de 100 mg/L
3. IRM con una o más lesiones focales comprometiendo hueso o médula ósea.

**Diagnóstico diferencial**

* *Gammapatía monoclonal de significado incierto MGUS.* Se caracteriza por tener proteína monoclonal menor de 3 g/dL, infiltración por células plasmáticas clonales en MO menor del 10% y ausencia de componente CRAB.
* *Mieloma múltiple asintomático.* Tiene proteínamonoclonal mayor a 3 g/dL y/o entre 10 y 60% de infiltración por plasmocitos clonales en MO y ausencia de componente u otros definitorios, y no amiloidosis.
* *Macroglobulinemia de Waldestrom y MM IgM.* Se caracterizan los dos por tener como componente monoclonal la IgM y puede ser difícil de distinguir uno del otro. El MM IgM es muy raro. El linfoma linfoplasmocítico usualmente no tiene expresión de CD56, se expresa Ig de superficie, así como CD19 y CD20. La translocación (11;14) no es vista en la macroglobulinemia de Waldestrom y esto puede servir al igual que la presencia de lesiones líticas en el MM.
* *Plasmocitoma solitario.* Puede ser de hueso o extramedular. Requiere biopsia de la lesión solitaria que demuestre infiltración plasmocitaria, MO normal, no otras lesiones de hueso a excepción de la lesión única y ausencia de CRAB o criterios definitorios. Pueden tener mínimo compromiso medular (<10%) o un Durie-Salmon etapa 1 con mas del 10%.
* *Amiloidosis AL.* Usualmente con menos de 20% de infiltración plasmocitaria en la MO, sin lesiones líticas y una modesta proteinuria de Bence Jones. En definitiva, se establece el diagnóstico con la clínica de síndrome nefrótico y la demostración de amiloide en una biopsia de tejido afectado como en grasa abdominal, MO, recto o riñón. Puede haber coexistencia de las dos entidades, aunque esto es muy raro.
* *Síndrome de POEMS.* Acrónimo que significa Polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, proteína monoclonal y cambios en la piel (Skin changes). Dentro de la endocrinopatía se debe excluir la diabetes y el hipotiroidismo. Se acompaña con alguna frecuencia de enfermedad de Castleman lo cual es criterio diagnóstico. Estos pacientes tienen típicamente en factor de crecimiento vascular endotelial VEGF elevado.
* *Carcinoma metastásico.* Pacientes que se presentan con lesiones líticas, síntomas constitucionales, un pequeño componente M y menos de 10% de infiltración por células plasmáticas es más probable que tengan un carcinoma metastásico con un MGUS más que un MM.