

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

**MIELOMA MULTIPLE**

(Estudio retrospectivo de diez años en Hospitales:  
General San Juan de Dios, Roosevelt e Instituto  
de Cancerología)

TESIS

Presentada a la Junta Directiva de la  
Facultad de Ciencias Médicas de la  
Universidad de San Carlos de Guatemala

POR:

**LILTZY EVELYN VARGAS BORJA DE ANZUETO**

En el Acto de su Investidura de

**MEDICO Y CIRUJANO**

Guatemala, Julio de 1979.

# INDICE

- I. INTRODUCCION
- II. OBJETIVOS
- III. CONSIDERACIONES GENERALES
  - a) *El Sistema Linforreticular.*
  - b) *Morfología y estructura fina de la Célula Plasmática*
  - c) *Anticuerpos  
Inmunoglobulinas.*
- IV. DISCRASIAS DE CELULAS PLASMATICAS.
  - a) *Clasificación.*
- V. ETIOLOGIA Y PATOGENIA
- VI. MANIFESTACIONES CLINICAS.
  - a) *Lesiones Oseas en el Mieloma.*
  - b) *Manifestaciones Renales.*
  - c) *Manifestaciones Cutáneas.*
  - d) *Manifestaciones del Sistema Nervioso.*
  - e) *Manifestaciones torácicas y Pulmonares.*
  - f) *Manifestaciones Gastrointestinales.*
  - g) *Amiloidosis y Mieloma.*
  - h) *Infeción en Mieloma.*
  - i) *Variantes de Mieloma.*
  - j) *Mieloma Asociado a otras Malignidades.*
- VII. EXAMENES DE LABORATORIO.
- VIII. PLAN TERAPEUTICO

- IX. PRESENTACION DE LOS CASOS ESTUDIADOS.
- X. DISCUSION
- XI. CONCLUSIONES.
- XII. RECOMENDACIONES.
- XIII. BIBLIOGRAFIA.

## INTRODUCCION

El Pieloma Múltiple es una neoplasia maligna de células plasmáticas, cuya ocurrencia es poco frecuente, sin embargo, por la diversidad de manifestaciones clínicas como se puede manifestar, es importante conocer esta entidad y las repercusiones que la misma conlleva.

El presente estudio espera estimular el interés del clínico para insistir en la búsqueda y diagnóstico de esta enfermedad.

El propósito de este trabajo de investigación, es proporcionar la información con que se cuenta en lo referente a las manifestaciones clínicas, clasificación, métodos diagnósticos y terapéutica de Mieloma Múltiple, lo cual permitirá un mejor entendimiento de la enfermedad.

Asimismo, se hace un análisis de los casos diagnosticados en un período comprendido de enero de 1968 a junio de 1979, en los hospitales General "San Juan de Dios", Roosevelt e Instituto Nacional de Cancerología; pretendiendo con ello presentar un amplio espectro de entidad en nuestro medio.

## OBJETIVOS

*Determinar la incidencia de Mieloma Múltiple en los hospitales Generales "San Juan de Dios", Roosevelt e Instituto de Cancerología.*

*Estudiar y analizar críticamente el diagnóstico, manejo y tratamiento de los pacientes.*

*Analizar y conocer la importancia de los hallazgos de laboratorio como base para el diagnóstico.*

*Hacer una revisión de literatura de los aspectos relacionados con el proceso, para que sirva de base y justificación científica del trabajo.*

*Contribuir a la difusión de los resultados obtenidos en dicho estudio, mediante este trabajo.*



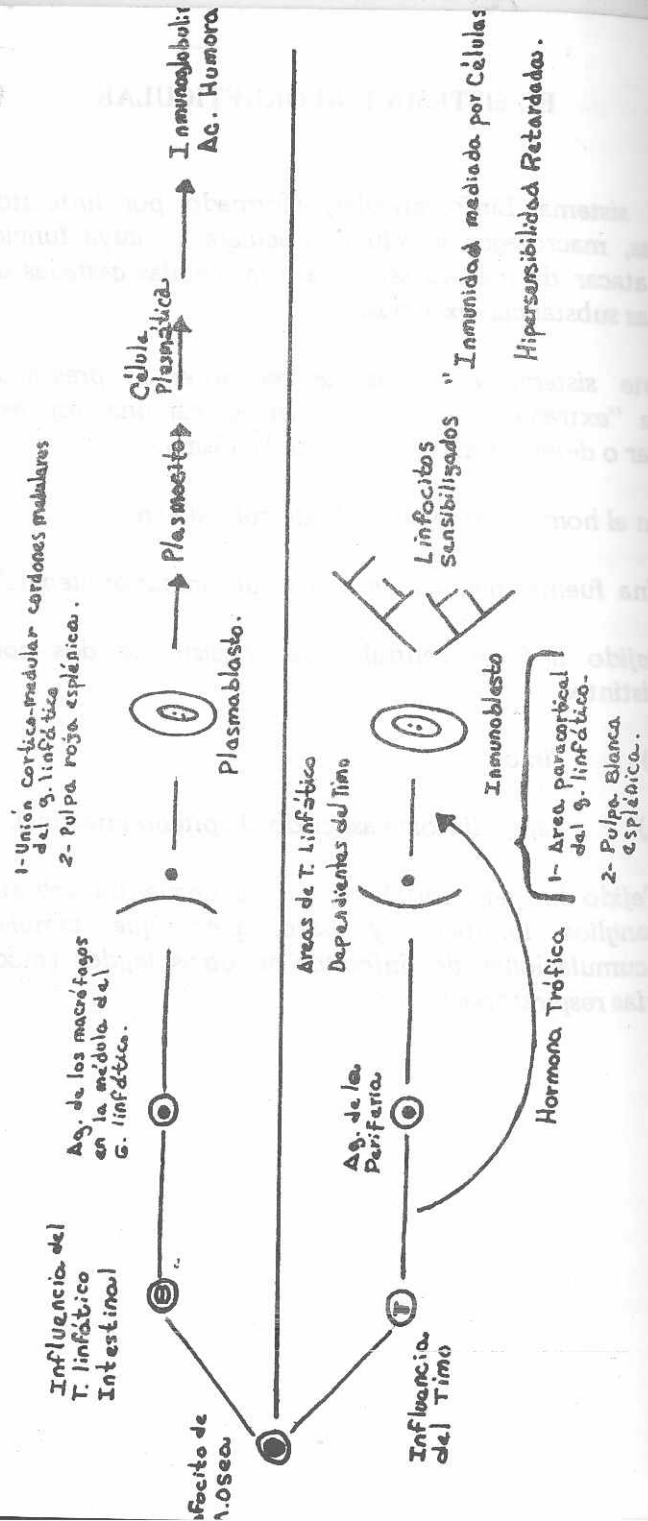
## EL SISTEMA LINFORRETICULAR

El sistema Linforreticular, (formado por linfocitos, células plasmáticas, macrófagos y células reticulares), cuya función precisa es la de atacar de manera selectiva a las células gastadas del cuerpo y a aquellas substancias extrañas.

Este sistema es capaz de reconocer la presencia de una substancia "extraña" y con ello desencadenar una respuesta inmune para liberar o defender al organismo de la misma.

En el hombre, el tejido linfoide consiste en:

1. Una fuente medular de una célula inmunopotencial primitiva.
2. Tejido linfoide central, que consiste de dos componentes distintos:
  - a) Timo.
  - b) Tejido linfoide asociado al epitelio intestinal.
3. Tejido linfoide periférico que se encuentra sobretodo en los ganglios linfáticos y bazo, pero que también incluye acumulaciones de linfocitos en otros tejidos (mucosa de las vías respiratorias).



Los linfocitos son capaces de transformarse en células plasmáticas directamente o indirectamente convirtiéndose primero en histiocitos luego en célula plasmática.

Ambas clases de linfocitos (T y B), con estímulo adecuado, se pueden convertir en células blásticas que se dividen y forman linfocitos pequeños.

Probablemente sea necesario en general, que ambos linfocitos (T y B) colaboren con el objeto de que el linfocito B sea estimulado para que se convierta en célula blástica, que origine un hemocitoblasto, el cual originará células plasmáticas que producirán el anticuerpo particular para el cual fué programado el linfocito.

La mayor cantidad de células plasmáticas se encuentran en las cadenas medulares de los ganglios. Algunos se desarrollan en los centros germinales.

Fué en 1955, cuando se comprobó directamente que las células plasmáticas producen los anticuerpos (inmunoglobulinas).

**MORFOLOGIA DE LA CELULA PLASMATICA (Célula Plasmocítica de Marschalko).**

Las células plasmáticas, son células redondeadas, con un núcleo esférico excéntrico. A veces el núcleo tiene forma de rueda de carro, o aspecto de reloj, esto debido a la disposición de la cromatina dentro del mismo. La principal característica del núcleo de una célula plasmática madura es la forma redondeada, y su cromatina casi toda de tipo condensado.

El citoplasma, que muchas veces tiene borde irregular, es abundante, suele ser intensamente basófilo, y se caracteriza por revelar una zona perinuclear más clara o pálida donde están la centrófera y el Aparato de Golgi. La zona clara a veces está rodeada de bordes mal definidos. Puede ser semilunar, siguiendo el borde curvo del núcleo, pero separada de él por una corta distancia. La

basofilia intensa del citoplasma de la célula plasmática depende de su elevado contenido de RNA.

El citoplasma no es homogéneo. frecuentemente, bajo el microscopio de luz, pueden verse pequeñas vacuolas, pequeños cuerpos redondeados, o de material acidófilo, en las células plasmáticas maduras, reciben el nombre de Cuerpos de Russell. Usando colorantes supravitales se observa gran número de pequeñas mitocondrias en el citoplasma de la célula.

#### **Estructura Fina de las Células Plasmáticas Maduras.**

Como las inmunoglobulinas son sintetizadas y secretadas por las células plasmáticas, su citoplasma presenta gran especialización para la producción de una secreción proteínica, está repleto de vesículas de superficie rugosa y retículo endoplásmico. Las vesículas de superficie pueden verse aplanadas o algo dilatadas. En cortes efectuados con ángulos apropiados los ribosomas del retículo endoplásmico pueden observarse dispuestos en espiral. Estas son unidades de polirribosomas. La región de Golgi en la célula plasmática puede ser muy voluminosa. En ella pueden demostrarse centriolos. El aparato mismo suele estar formado por los tres componentes, vesículas aplanadas de superficie lisa, microvesículas y vesículas secretorias.

Generalmente, no se observan plasmocitos en la sangre periférica, pero pueden aparecer en caso de Enfermedad del suero, rubeola, mononucleosis infecciosa, hepatitis infecciosa, Mieloma Múltiple, leucemia de células plasmáticas y otros procesos.

Normalmente hay plasmocitos en ganglios linfáticos, tejido conectivo y médula ósea.

## **ANTICUERPOS**

### **INMUNOGLOBULINAS**

Los anticuerpos son proteínas de estructura complicada, producidas por las células plasmáticas como respuesta a ciertos estímulos antigénicos. Corren en la electroforesis principalmente como Gamma-globulinas. Se denominan inmunoglobulinas ya que son proteínas con funciones inmunológicas. Se piensa que una célula plasmática solo elabora un tipo de inmunoglobulina.

Inicialmente, por métodos químicos (sulfato de amonio al 50o/o), se hizo posible fraccionar la proteína del suero en dos grupos: albúmina y globulina.

Con la introducción por Tiselio de la electroforesis, (comportamiento de las proteínas en un campo eléctrico), se logró subdividir las globulinas en. Alfa<sub>1</sub>, Alfa<sub>2</sub>, Beta, Gamma. Con ello se demostró que los anticuerpos se encuentran principalmente en la fracción Gamma, pero que pueden también estar en la fracción beta.

Las Gamma-globulinas ocupan la mayor parte del máximo catódico en la curva electroforética, es decir, que el amplio grupo Gamma se extiende hacia el ánodo a través de la zona beta y en la movilidad alfa<sub>2</sub>.

Clase	C. Lig.	C. Pesada	Subclase	Marcador Genética
IgG	κ Kappa o Lambda λ	Gamma γ	γ <sub>1</sub> , γ <sub>2</sub> , γ <sub>3</sub> , γ <sub>4</sub>	Gm Inv
IgA	κ Kappa o Lambda λ	Alfa α	α <sub>1</sub> , α <sub>2</sub>	Am Inv
IgM	κ Kappa o Lambda λ	Mu μ	μ <sub>1</sub> , μ <sub>2</sub>	— Inv
IgD	κ Kappa o Lambda λ	Epsilon ε	—	—
IgE	κ Kappa o Lambda λ	Delta δ	—	—

Cada clase de Inmunoglobulina posee cadena ligera Kappa o Lambda indistintamente, pero siempre con la misma clase de cadena pesada.

Las moléculas de anticuerpo de las distintas subclases de inmunoglobulinas varía en las diferentes actividades biológicas.

— Alrededor del 70o/o de las moléculas de IgG pertenecen a la subclase Gamma<sub>1</sub>

— Alrededor del 93o/o de las moléculas de IgA pertenecen a la subclase Alfa<sub>1</sub>

Asimismo, se han logrado establecer los caracteres de las dos subclases de IgM (Mu<sub>1</sub> Mu<sub>2</sub>).

#### Alotipos de las Inmunoglobulinas.

Los dos tipos de cadenas ligeras y las clases y subclases de cadenas pesadas existen en todos los miembros de la especie, es decir, representan diferencias isotópicas. Un individuo posee genes estructurales para cada una de estas cadenas.

Las inmunoglobulinas difieren de todas las proteínas en que la mitad terminal de la cadena ligera y el cuarto terminal de la cadena pesada en el sitio de combinación del anticuerpo varían de una proteína a otra en el orden de sucesión de aminoácidos. Existen ciertos aminoácidos, o pequeños grupos de aminoácidos, localizados en determinadas partes a lo largo tanto de las cadenas ligeras como de las cadenas pesadas, que varían de un anticuerpo a otro y, en algunos casos de un individuo a otro. Estos son los que han dado en llamarse Marcadores Genéticos. La presencia de estos marcadores genéticos le da a la molécula ciertas propiedades antigénicas diferentes en cada individuo.

Las variaciones inmunológicas entre las cadenas de las

inmunoglobulinas que se han descubierto han conducido al establecimiento de dos Sistemas antigénicos para las inmunoglobulinas: Factores Inv y Factores Gm. Estos factores son consecuencia de diferencias alotípicas, es decir, de la existencia de alelos para los genes estructurales de la distinta cadena de inmunoglobulina. Se han aislado factores alélicos para Kappa (factores Inv) y para cada una de las subclases de cadena Gamma (distintos factores Gm alélicos). Igualmente existen alotipos para las demás cadenas.

En esas regiones variables el 90o/o de los aminoácidos pueden variar, sin embargo, la posición de los componentes de glicina es siempre constante. Se ha considerado que las glicinas pueden funcionar como pivotes sobre los cuales se pueden mover las regiones variables de la molécula para dar mejor cabida al antígeno.

#### Diferentes moléculas de Anticuerpo:

Las Inmunoglobulinas están constituidas por dos cadenas polipeptídicas unidas entre sí por enlace disulfuro. Dos cadenas ligeras (L) y dos cadenas pesadas (H). No se encuentra moléculas híbridas. Una molécula determinada de anticuerpo contiene sólo un tipo de cadena ligera (Kappa o Lambda) y sólo una subclase de cadena pesada (Gamma, Alfa, Mu, Epsilon, Delta).

El estudio íntimo de las inmunoglobulinas fué iniciado por Porter, quien introdujo la digestión de estas proteínas con la enzima Papaína, que actúa cerca del punto donde la cadena pesada cambia de dirección.

Se producen tres fragmentos: Dos fragmentos denominados Faf o Fab, y un fragmento denominado Fc.

El fragmento Faf o Fab, está compuesto por una cadena ligera completa y la mitad de una cadena pesada, su nombre se debe a que es Fijador de Antígeno.

Contiene el grupo Amino de la cadena de polipéptidos, tanto de la cadena pesada como de la cadena ligera.

Es la porción donde el Antígeno se fija.

Contiene la parte Aberrante (variable) de las cadenas pesadas y ligeras (Esta porción que originalmente se suponía Variable por completo, se considera actualmente que posee similitudes estructurales entre las moléculas).

El fragmento Fc, está compuesto de la mitad restante de cada una de las cadenas pesadas.

Se denomina Fc o fragmento Cristalizable debido a su homogeneidad.

El extremo de la cadena pesada lo constituye el grupo Carboxilo

Fija Complemento

Es la porción responsable en la IgG que esta cruce la barrera placentaria.

Y es la fracción que determina que ciertas Inmunoglobulinas se fijen cutáneamente.

Todas las Inmunoglobulinas, excepto la IgM, se encuentran en el suero en forma de unidad básica de cuatro cadenas. Aunque cabe aislar indicios de IgM como monómero de cuatro cadenas. La IgM se presenta primariamente como macroglobulina constituida por cinco unidades de cuatro cadenas unidas por enlaces disulfuro adicionales.

La IgA, que es un oligocomponente del suero, proporciona las inmunoglobulinas para las secreciones externas (lágrimas, mucosidades de las vías respiratorias, secreciones del conducto gastrointestinal, orina).

La IgA se encuentra en las secreciones en forma de dímero de dos unidades de cuatro cadenas más otra proteína, estructural y



y genéticamente ajena a las inmunoglobulinas, que se denomina porción secretora o de Transferencia.

## PROPIEDADES BIOLÓGICAS DE LAS INMUNOGLOBULINAS

### 90\* GLOBULINA G

#### (IgG)

Peso Molecular: 160,000 (monómero).

Concentración en el suero: 1,200 mg/o. 800-1800

Contenido de Péptidos: 97o/o

Porcentaje: 75-80o/o del total de Ig. circulantes en sangre de individuo sano.

Porcentaje de Carbohidratos: 2.5-3.5o/o.

Vida Media: 20-23 días.

Coefficiente de Sedimentación: 7S

Marcadores Genéticos: Gm (H) InV (L)

Lugar donde actúa: Intra y extra vascular.

Células que la producen: Células Plasmáticas.

#### Función Biológica

(alotipias)

Anticuerpos

(Polimorfismo Estructural: Gm, InV).

Puede Fijar Complemento.

Atraviesa la barrera placentaria (el cruce de la barrera placentaria es activo y no está determinado por el tamaño de la molécula).

Sensibiliza la piel para la anafilaxis cutánea pasiva.

Las diferentes subclases difieren en estas propiedades biológicas.

\* El No. de clasificación según H.E. Schultze y J.F. Heremans: *Biología Molecular de las Proteínas Humanas I*, Elsevier 1966. (Original: *Molecular Biology of Human Proteins I*, Elsevier 1966).

Se ha comunicado que la reacción de Arthus en que son atraídos neutrófilos al punto de una reacción antígeno-anticuerpo que contiene anticuerpo, es regida por un anticuerpo gamma<sup>2</sup>. Los complejos antígeno-anticuerpo que contienen anticuerpo gamma<sup>1</sup> se supone que atraen eosinófilos.

Es un buen anticuerpo contra virus y bacterias.

Puede funcionar como antitoxina, como factor nuclear en ptes. con enfermedad autoinmune y como anticuerpo anti-insulina.

Actúa como Rh incompleto es un "anticuerpo Heterófilo" (anticuerpo producido en una especie animal que puede reaccionar en otras especies).

Es el anticuerpo que participa en las reacciones de precipitación.

Cuando hay producción de "anticuerpos inmunes" (anticuerpos generalmente patológicos que aparecen siempre como producto de una estimulación antigénica normal).

#### Fisiopatología:

Aumento en afecciones hepáticas, Infecciones Crónicas, Mieloma.

Disgammaglobulinemia tipo I.

Disminución, en el síndrome por deficiencia de Anticuerpo, Disgamma-globulinemia tipo II.

## 92\* GLOBULINA A

(IgA)

Peso Molecular: 160,000 y plímeros. (Es un monómero pero se transforma en dímero o trímero.)

Concentración en suero: 240 mg.o/o

Porcentaje: 15-20o/o

Contenido de péptidos: 92o/o

Porcentaje de carbohidratos: 10-15o/o

Vida Media: 2 días

Coefficiente de Sedimentación: 7S monómeros, 10S dímeros 14S trímeros.

Marcador Genético: Am (H), InV (L).

Lugar donde actúa: Secreciones.

Célula que la produce: Célula Plasmática.

Función Biológica

(alotipias)

(Anticuerpos (especialmente secreciones)

Polimorfismo Estructural: InV.)

Anticuerpos presentes en las secreciones externas.

Es probable que juegen papel importante en infecciones respiratorias y del tracto gastrointestinal. Se puede aislar en saliva, secreciones intestinales y calostro.

Es producida por las células plasmáticas de los nódulos linfáticos de las paredes de estructuras del tracto respiratorio y digestivo. La IgA, se hace acompañar de una "Porción Secretora" que es una fracción proteica producida por células de la mucosa, y cuya función es proteger a la inmunoglobulina A de las enzimas proteolíticas.

Anticuerpos IgA contra Antígenos ABO, ya que estos se forman como resultado de una reacción cruzada con la flora intestinal.

Buen anticuerpo contra bacterias

Anti-insulina y Anti-Rh incompleto

Puede ser una aglutinina en frío.

Fisiopatología

Aumenta en Cirrosis hepática, u otras hepatopatías en una forma desproporcionadamente elevada en relación a las otras inmunoglobulinas.

Infecciones Crónicas.

Mieloma.

Disminuye en, el Síndrome Aislado de déficit de IgA (malaabsorción y diarrea).

En la mayoría de los pacientes con ataxia-telangiectasia (Disgammaglobulinemia tipo III).

## 91\* GLOBULINA M

(IgM)

Peso Molecular: 900,000 (1,000,000). Se presenta como un pentámero (Unidad IgMn).

Concentración en suero: Mujeres: 160 mg.o/o 70-280  
Hombres: 125 mg.o/o 60-250

Vida media: 5 días.

Contenido de Péptidos: 88o/o

Porcentaje: 5o/o

Coefficiente de sedimentación: 19S

Marcador Genético: InV (L).



Lugar donde actúa: Intravascular.  
Porcentaje de carbohidratos: 10-15o/o.  
Célula que la produce: Linfocito.

#### Funcion Biológica

(Alotipias)  
(Isoaglutininas y otros)  
(Polimorfismo Estructural: InV)

Puede fijar Complemento.

Son los primeros anticuerpos que se reconocen tras la exposición a un nuevo antígeno. (Respuesta Primaria).

Buen anticuerpo contra bacterias.

Puede constituir una Anti-tiroglobulina, igual que puede ser un anticuerpo contra parásitos.

Anti-insulina.

Lo mismo que un factor anti-nuclear.

Es usualmente el factor anti-Rh completo, aunque en determinadas ocasiones puede ser incompleto.

Es el caso de reaccionar contra un antígeno de Frossman, en anticuerpo producido se llama Anticuerpo "Heterófilo" (y es una IgM).

Es una excelente aglutinina, incluyendo aglutinina en frío.

Forma parte de los anticuerpos normales o naturales (anticuerpos que posee el individuo sin previa estimulación antigénica, su existencia real es discutida).

Anticuerpo bacteriano contra el antígeno somático de salmonellae.

#### Fisiopatología

Aumentada en, infecciones crónicas (tripanosomiasis y otras).  
Macroglobulinemia de Waldenström,  
Afecciones hepáticas.

Disminuída en, Síndrome por Deficiencia de Anticuerpos (disgammaglobulinemia tipo III).  
Mieloma.

### 93 GLOBULINA D

(IgD)

Peso Molecular: 150,000 (monómero).  
Concentración en el suero: 3 mg.o/o 0.3-4  
Coeficiente de sedimentación 7S  
Vida Media: 3 días  
Sitio de Acción: ?  
Célula que la produce: Célula Plasmática.

#### Función Biológica

(alotipias)  
¿Anticuerpos?

No se ha logrado demostrar que los indicios de IgD existentes en el suero normal posean actividad de anticuerpo.

Se ha considerado como el anticuerpo responsable de reacciones contra drogas, principalmente la penicilina y como anti-insulina.

Comunmente no se encuentra IgD.

Sin embargo, se han descrito anticuerpos IgD para insulina proteínas bovinas, toxoide diftérico, así como los anticuerpos antinucleares autoinmunes.

## GLOBULINA E

( IgE )

Peso molecular: 196,000 (monómero).

Contenido de Péptidos: 89o/o

Concentración en suero: 0.03 ?

Coefficiente de Sedimentación: 8S

Vida Media: 1.5 días.

Lugar donde actúa: Secreciones.

Célula que la produce: Célula Plasmática.

### Función Biológica

(Alotipias)

Anticuerpos Reaginas.

Tiene como principal propiedad: el poderse fijar en la célula cebada y basófilos, produciendo la liberación de anafilotoxinas (anticuerpo citófilo). Es además "homocitotrópico", es decir, se fija únicamente a células de la misma especie en donde ha sido producido.

Son los anticuerpos reagínicos que se asocian a los estados de hipersensibilidad (asma, fiebre del heno).  
(11, 34, 39, 51, 52, 65, 71, 74, 77, 83, 89).

## ETIOLOGIA Y PATOLOGIA

Los factores etiológicos que intervienen en el origen de las discrasias de células plasmáticas, se desconocen, y comparten el misterio al igual que todos los cánceres; muchos estudios han sugerido que la neoplasia puede ser el resultado de estímulo constante y duradero del sistema retículo endotelial que actúa exclusivamente o en combinación con influencias genéticas o virales. Se han encontrado algunos casos de Mieloma Múltiple humano con anomalías cromosómicas, así como la rara ocurrencia familiar de discrasias de células plasmáticas. No puede excluirse que ello constituya un hecho puramente fortuito.

Existen múltiples estudios experimentales en ratones, en quienes ha sido posible inducir tumores de células plasmáticas los cuales son muy específicos para cada cepa, lo que ha indicado cierta predisposición genética.

Como muchos otros tumores experimentales, se ha comprobado la interacción de factores genéticos, virus oncogénicos, químicos y físicos. Se han identificado partículas semejantes a virus, en tumores transplantables de células plasmáticas de ratones, pero no ha podido comprobarse del todo esta posibilidad como origen del desorden.

Se ha visto una mayor incidencia del tumor de células plasmáticas en pacientes con infecciones crónicas duraderas.

Llama la atención que el tumor de células plasmáticas se presenta en un porcentaje relativamente alto en pacientes con neoplasias previas de tejidos blandos, por lo que se ha especulado que el desorden de células plasmáticas pudiera representar respuestas inmunológicas desencadenadas por antígenos humorales del cáncer visceral que produjo secundariamente tumor de células plasmáticas.

Desórdenes en la "vigilancia inmunológica" frente a agentes o factores oncogénicos potenciales pueden volver a los pacientes susceptibles a evolucionar a tumores. (12, 13, 19, 25, 33, 34, 39, 56, 64, 74, 77, 78, 80, 46, 45).

## DISCRASIAS DE CELULAS PLASMATICAS

Este concepto abarca un número grande y heterogéneo de trastornos que tienen en común la proliferación autónoma e irreversible de la línea de células plasmáticas de variado grado de diferenciación, produciendo una masa circunscrita con diferenciación, o ambas.

Las células del tumor usualmente producen una inmunoglobulina anormal electroforéticamente e inmunológicamente homogénea (monoclonal) completa o incompleta, se acompaña de una síntesis deprimida de anticuerpos. Por todo ello, estas entidades también se llaman Disproteinosis o Proteinopatías.

Las proteínas anormales siempre son constantes en el suero en el curso de la enfermedad, lo que ha sugerido que las células plasmáticas neoplásicas representan el clono de una sola progenitora, de allí que a los trastornos a menudo se les ha llamado Gammopatías Monoclonales.

Se han descrito varias formas de manifestarse el trastorno de Células Plasmáticas.

1. Mielomatosis (1846) (sinónimos; Mieloma Múltiple, Mieloma, mieloma de Células Plasmáticas, Mieloma Difuso).
2. Mieloma Solitario de Hueso; (1847) (sinónimos: Plasmocitoma de Hueso).
3. Plasmocitoma Extramedular (Sinónimos; Plasmocitoma, Plasmoma).
4. Leucemia de Células plasmáticas. (1906).
5. Mieloma Latente. (Pre-Mieloma) (1937).

Proliferaciones Reactivas de Células Plasmáticas). Prevalece la idea de que la interrelación entre las formas de manifestarse el trastorno de Células Plasmáticas anteriormente descritas, representen no más que un espectro de un mismo tumor.

6. Macroglobulinemia de Waldenström
7. Enfermedad de Cadena Pesada. (Franklin, 1965).
8. Gammopatía Monoclonal Benigna" de significado desconocido.

### MIELOMA-PLASMOCITOMA.

#### Mielomatosis.

Con este nombre se describe un grupo de tumores cuya localización es a nivel de hueso, diseminado en todo el esqueleto, causando rarefacción u osteoporosis difusa, erosión progresiva del hueso al crecer, lo cual causa fracturas patológicas. Existe un infiltrado de células plasmáticas de variado grado en una muestra de aspirado de médula ósea. al menos algunas de las células plasmáticas siempre morfológicamente anormales. Con cierta frecuencia, al evolucionar el padecimiento, las células plasmáticas anómalas se propagan a sitios extraóseos.

En este tipo de trastorno existe la presencia de una inmunoglobulina monoclonal en suero u orina.

Esta variante es la más frecuente y quizás la más grave.

Cuando la mielomatosis fué descrita por primera vez, se consideró como una enfermedad esencialmente ósea y fué clasificada como otra de las condiciones destructivas de hueso. Este concepto

persistió hasta que varios investigadores comenzaron a reportar presencia de células plasmáticas en sitios extraóseos en pacientes con Mielomatosis; principalmente a nivel de nódulos linfáticos y en la pulpa roja y sinusoides del bazo. Algunos de ellos pensaron que el crecimiento autóctono en localizaciones extramedulares era la mejor explicación del origen de las lesiones extramedulares en la Mielomatosis.

#### Mieloma Solitario:

Este grupo consiste en tumores de células plasmáticas de hueso, que se presentan como lesión osteolítica única.

Una muestra casual de médula ósea es normal, aunque una proteína anormal pueda estar presente en el suero u orina.

No existe prueba absoluta, que la lesión sea "verdaderamente solitaria". El diagnóstico se basa en; una médula ósea normal, una lesión ósea detectada radiológicamente única; Una biopsia de la lesión ósea prueba la presencia de un tumor de células plasmáticas.

Casi siempre, con el tiempo, estas lesiones solitarias se diseminan más ampliamente a otros huesos y algunas veces hacia tejidos extraóseos y se convierte en la forma de mielomatosis.

#### Plasmocitoma Extramedular:

Se aplica este término a aquel tumor de células plasmáticas que se presenta en tejidos blandos, de la índole de aparato gastrointestinal bazo, ganglios linfáticos, vías aéreas superiores más a menudo a nivel de buco nasofarínge.

Los tumores de vías respiratorias superiores y los del tracto gastrointestinal pueden ser únicos o múltiples, masas de forma polipoide y pedunculares, como prominencias difusas; algunas veces pueden ulcerarse. Histológicamente, muestran un patrón histológico

idéntico a otros tumores de células plasmáticas.

Por definición, no hay lesiones óseas, por lo menos en la fecha en que se diagnostica plasmocitoma de tejidos blandos; sin embargo después de cierto período de tiempo, el tumor primario localizado se propaga hacia otros sitios incluyendo esqueleto; y esto sucede incluso después de haberse administrado radioterapia y/o quimioterapia.

#### **Leucemia de Células Plasmáticas:**

Se le ha dado este nombre a la condición en la cual, los pacientes presentan un gran número de células plasmáticas en sangre circulante. Es una forma rara de leucemia, y corresponde en si a una propagación a la sangre periférica de células neoplásicas nacidas en regiones óseas o tejidos blandos. Se considera que esta no es más que un estadio de diseminación metastásica de la enfermedad. (12, 18, 21, 34, 36, 47, 51, 54, 65, 71, 74, 77, 83, 84, 85, 89).

## **MANIFESTACIONES CLINICAS**

La enfermedad mielomatosa, se observa en todas las razas, es más frecuente en hombres que en mujeres en una proporción de 2:1. Su mayor incidencia es en personas por arriba de los 40 años, aunque se han descrito varios casos en la literatura de mieloma en pacientes jóvenes, principalmente cuando se trata de plasmocitoma extramedular.

Existen ciertas diferencias clínicas con relación al tipo antigénico de inmunoglobulina presente, sin embargo, muchas de las manifestaciones clínicas son comunes a los diferentes tipos de mieloma.

El dolor óseo es una queja común.

La sintomatología inicial, puede ser bastante general, es así, que algunos pacientes únicamente manifiestan, debilidad, cansancio, pérdida de peso y palidez.

Básicamente, las manifestaciones clínicas están determinadas por el área corporal afectada.

### **LESIONES OSEAS EN EL MIELOMA**

Las formas como se pueden manifestar las lesiones óseas en el Mieloma, se dividen en los siguientes tipos clínicos-radiológicos:

1. Forma "Clásica" osteolítica.
2. Forma Decalcificante Difusa.
3. Forma Osteolítica Solitaria (Mieloma Solitario).
4. Forma sin anomalías óseas radiológicas.
5. Forma Osteocondensante.
6. Otras Formas (Forma trabeculada y forma insuflante).



### Forma Clásica Osteolítica:

De las lesiones óseas es la más frecuente, y es de la que se tiene conocimiento desde hace mucho tiempo, cuando se consideraba que el mieloma era una enfermedad destructiva propia del hueso.

Se caracteriza por la aparición de focos osteolíticos múltiples, de tamaño variable, redondeados, generalmente de bordes bien limitados "en sacabocados" y sin reacción osteocondensante.

La localización típica de estas lesiones osteolíticas son los huesos planos (cráneo y huesos de la pelvis), le siguen en orden de importancia, algunos huesos largos (clavícula, húmero, esternón).

En el paciente en el que se sospecha de Mieloma Múltiple, debe de efectuársele estudio radiológico de cráneo, siendo la proyección lateral la mas indicada. A nivel craneal los defectos osteolíticos se presentan con absoluta tipicidad.

A veces este tipo de defectos son los responsables de que la percusión craneal sea dolorosa e incluso, hay casos en los cuales el dolor es espontáneo.

En algunas ocasiones, el compromiso craneal puede manifestarse por "tumorações palpables".

La base del cráneo raramente se ve afectada por presencia de lesiones osteolíticas.

La afección craneal en el mieloma es casi constante, se considera, que la presencia de focos osteolíticos en cráneo sean patognomónicos del mieloma, sin embargo, debe de hacerse a veces diagnóstico diferencial con las granulaciones de Pachioni, metástasis de carcinomas (mamario, tiroideo, etc.), con la Enfermedad de Paget y con hiperparatiroidismo.

En la pelvis las lesiones osteolíticas son muy similares a las del cráneo. La columna es la región esquelética que se ve más afectada, pero es en esta área en donde es más difícil descubrir focos osteolíticos puros situaciones que no sucede en cráneo o pelvis.

Las lesiones óseas de mieloma en la columna pueden ser de varias formas clínico-radiológicas.

- Forma Osteolítica.

- Forma Osteopénica: en la que predominan lesiones de rarefacción y decalcificación (osteomalacia, osteoporosis).

- Forma Complicada: Representada por los "Colapsos Vertebrales" y es en estas circunstancias en las que la fractura vertebral con la consiguiente compresión nerviosa es el signo más llamativo.

A nivel de columna lumbar es donde se refiere la mayor sintomatología, esto probablemente se deba a dos razones: mayor cantidad de médula ósea, y está sometida a mayores sobrecargas.

Las lesiones de huesos largos son las menos conocidas en mieloma, esto debido a que se ha estudiado poco los pacientes, no efectuándoles a la mayoría de ellos estudio radiológico completo.

En los huesos largos, las lesiones osteolíticas no son tan nítidas como en el cráneo, pero en ellos pueden presentarse en forma solitaria, insuflante o como una fractura patológica, siendo esta última muchas veces la única manifestación clínica.

Las lesiones óseas de la caja torácica. Son frecuentes también las lesiones costales y las de esternón. El dolor espontáneo o provocado por la tos puede ponernos en sobreaviso.

### Forma decalcificante Difusa:

Generalmente esta forma se asocia a lesiones osteolíticas, rara vez se presenta aislada.

La zona más afectada con decalcificación difusa es la columna lumbar, pero el diagnóstico diferencial tiende a ser difícil ya que el mieloma y la osteomalacia son entidades patológicas que se presentan en edades similares.

En la forma pura, los huesos son transparentes, no se distinguen de las partes blandas; la cortical de los huesos largos se adelgaza y no pueden delimitarse las paredes óseas.

En el raquis se produce "vértebra de pescado" y el aplastamiento con fractura vertebral, pudiendo ser ello la primera manifestación clínica.

### Forma osteolítica Solitaria (Mieloma Solitario):

Es una forma excepcional de presentación; y en la literatura se han descrito pocos casos. Esta forma puede dividirse en:

a) *Mieloma Solitario Verdadero: Foco osteolítico único, discrasia plasmática en la zona afectada exclusivamente, presencia de componente M.*

b) *Mieloma Solitario Falso: defecto osteolítico único, pero con proliferación celular plasmática a nivel de médula ósea de otro hueso, el pico monoclonal suele estar presente pero pequeño.*

c) *Mieloma Solitario: es un término dado por Waldenström a aquellos casos en los cuales no hay alteración neoplásica celular en otros huesos, el componente M no está presente, pero si hay proliferación de células plasmáticas a nivel de*

los huesos afectados. Estos pacientes incluso después de recibir tratamiento, desarrollan mieloma múltiple.

### Forma Sin Anomalías Oseas Radiológicas:

Estas formas no son frecuentes, y en esta forma, la alteración puede ser más de tipo humoral y celular (componente M, proliferación de células plasmáticas).

Algunos autores, han demostrado aumento o presencia de compromiso vertebral utilizando Estroncio 85, en aquellos casos cuyos estudios radiológicos de rutina fueron enteramente normales. Ellos llegan a la conclusión de que en el hueso mielomatoso con o sin evidencia radiológica de lesión, existe cierta actividad osteoblástica aumentada.

### Forma Osteocondensante:

Es una forma clínicamente rara, que puede presentarse en forma aislada o acompañando a la forma osteolítica múltiple.

Los plasmocitos, parecen raramente ser capaces de producir reacciones osteoblásticas, la reparación que a veces se produce es pobre y escasa; la osteolisis va seguida de inhibición osteoblástica, es decir, de atrofia ósea tipo osteoporótico.

El mecanismo de la condensación ósea en mieloma es desconocido; aunque algunos autores han sugerido que intervienen en ello cierta hiperactividad osteoblástica de índole desconocida.

En cultivos de células de médula ósea de pacientes con mieloma, se ha demostrado que producen un "Reabsorvedor" de hueso o Factor Osteoclasto-Estimulante, que es considerado como el probable responsable de que se presenten lesiones osteolíticas en el mieloma; es atractivo especular si la ausencia de este factor



soluble pudiese ser la explicación del mieloma osteoesclerótico.

Las descripciones de osteosclerosis en mieloma se refieren a una muy marcada actividad osteoblástica a áreas de osteoesclerosis sin evidencia de activa formación ósea. Sea que la esclerosis resulte de la disminución de la resorción o del aumento de reacción ósea no ha sido bien determinado.

Para Blery, los tipos de osteoesclerosis son los siguientes:

- Zona focal de esclerosis.
- Esclerosis alrededor de una zona osteolítica.
- Reacción Periostal.
- Esclerosis Generalizada.

Magalik y Valiath, describen tres patrones de osteoesclerosis:

- Focos Aislados.
- Múltiples Formas o Difuso.
- Anillos escleróticos alrededor de la lesión lítica central.

El mieloma osteoesclerótico ha sido reportado en asociación a policitemia, y dudan si esto no se tratase de un grupo de enfermedades inmunoproliferativas.

La mayoría de los casos de mieloma osteoesclerótico, se han visto asociados a linfadenopatía, niveles séricos de fosfatasa alcalina, así como niveles de inmunoglobulina aumentados en el líquido cefalorraquídeo; y un hallazgo muy importante ha sido su estrecha relación con las polineuropatías, especialmente de tipo Landri-Guillian-Barré, (con típica disociación albúmino-citológica en líquido cefalorraquídeo, como también sucede en el mieloma "clásico").

Algunos autores han recalcado en que dichas circunstancias están relacionadas, aunque su mecanismo fisiopatológico se

desconoce.

Las prostaglandina E (PgE), puede estimular la resorción osteoesclerótica ósea, algunos pacientes con mieloma esteoesclerótico han tenido PgE aumentada.

Dos de los cinco casos de Mieloma IgE reportados hasta el momento, han tenido lesiones osteoescleróticas, esta asociación pudiese ser únicamente coincidencia.

Los huesos más afectados con osteoesclerosis son: col. lumbar, pelvis, cráneo, costillas, fémur y húmero.

#### Otras formas:

Aquí se incluye la forma trabeculada e Insuflante las cuales son raras tanto en forma aislada, como también asociadas a las formas clásicas.

- La forma trabeculada afecta a la epífisis de los huesos largos (húmero, clavícula, etc.)

- La forma Insuflante, también es rara, radiológicamente se caracteriza por adelgazamiento de la cortical y aumento del diámetro del hueso, afecta también preferentemente las diáfisis de los huesos largos. Ambas formas pueden conducir a fracturas patológicas.

Si existen estas como lesiones únicas se complicaría el diagnóstico diferencial, sobre todo con otros tumores, sobre todo con el tumor de mieloplasmas, sarcoma, etc. (20, 42, 65, 72, 85).

## MANIFESTACIONES RENALES

La presencia de Insuficiencia Renal en Mieloma varía de un 40 a un 60o/o, y es uno de los aspectos más importantes con relación a la sobrevivencia de la enfermedad.

La afectación renal en el mieloma, puede manifestarse de formas muy variadas.

### Riñón de Mieloma:

Esta denominación se refiere a la presencia de moldeados proteináceos intratubulares y de células gigantes, así como de otras alteraciones tubulares.

El mecanismo patogénico está relacionado con el paso por la orina de proteína de Bence Jones (cadenas ligeras Kappa o Lambda), y que estas al precipitar en los túbulos forman los moldeados proteináceos a consecuencia de las modificaciones en la concentración y del pH, (la proteína de Bence Jones precipita más fácilmente si la orina es concentrada, si el pH es menor de 6, y si la albúmina está presente.), se sugiere además, que el daño tubular renal sea por toxicidad directa de las cadenas ligeras, y que esta toxicidad esté determinada por la secuencia de los aminoácidos en la porción variable de las cadenas ligeras, y que por ello no todas las cadenas ligeras tengan el mismo poder de toxicidad. Se han observado pacientes que excretan una cantidad considerable de proteína de Bence Jones, sin evidencia de disfunción tubular, se piensa que esto se deba a que dichos pacientes no han estado expuestos a la proteína de Bence Jones por mucho tiempo para desarrollar compromiso renal.

### Alteraciones Histológicas:

En el 90o/o de los pacientes con compromiso renal, existen alteraciones histológicas exclusivas o muy predominantemente tubulares.

En la afectación tubular, se observan cilindros voluminosos acidófilos que contienen globulina patológica, con células voluminosas polinucleares (reacción macrofágica), que obstruyen la luz de los túbulos.

El epitelio tubular está lesionado, apareciendo aplanado, atrófico y con aspecto degenerado.

Se ha descrito la atrofia tubular severa, sin cilindros, encontrándose en el interior de las células cristales protéicos y la inmunofluorescencia muestra fijación de suero específico anti-cadena ligera.

Se han efectuado correlaciones clínico-histológicas, encontrándose mayor atrofia y degeneración tubular cuanto mayor es la proteinuria de Bence Jones, además en aquellos pacientes que tenían una filtración glomerular por arriba de 50mg/ml, no presentaban cambios histológicos.

En engrosamiento de la membrana basal glomerular e hiperplasia de células mesangiales y endoteliales ha sido un hallazgo poco consistente en mieloma, ya que en los casos en que ha sido reportado, había diabetes Mellitus como enfermedad asociada. La falta de inmunofluorescencia glomerular, sugiere que depósitos de inmunoglobulina no es un mecanismo de injuria renal en mieloma.

### Otras formas de manifestación renal de Mieloma:

— La proteinuria aislada sin insuficiencia renal es un hecho clínico frecuente en el mieloma. Podría considerarse como un mieloma asintomático que puede durar así por muchos años.

— Invasión o iniltración de células plasmocíticas, o Plasmocitoma extramedular del riñón. Se ha reportado presencia de células plasmática a nivel de la membrana basal glomerular, con características citológicas de cuerpos de Russel presentes, inclusiones

granulares citoplásmicas y otro caso de un paciente con células plasmáticas en la orina.

— En algunos casos raros, la alteración tubular, puede cursar con un síndrome de Fanconi o defectos tubulares aislados.

— Si se presenta Síndrome Nefrótico, debe de interpretarse como manifestación de daño glomerular (en muy raros casos), o la presencia de amiloide (relativamente raro por cuanto al riñón es una distribución de amiloide secundario).

— La nefrocalcinosis puede producirse cuando la enfermedad cursa con hipercalcemia, la cual se debe a las lesiones óseas, sin embargo, se cree que las cadenas ligeras actúan como una paratohormona.

— Síndrome de Hiperviscosidad: disminución del riego sanguíneo renal dependiendo de la viscosidad del suero y anemia, depósitos de amiloide o ambos en los vasos sanguíneos.

— La pielonefritis puede hacerse presente, como consecuencia de la disminución de los mecanismos inmunitarios.

— La nefropatía por Acido Úrico, pudiese manifestarse secundaria a la hiperuricemia desencadenada por el uso de citostáticos en el manejo del paciente con mieloma.

En la afectación glomerular, se encuentran depósitos de amiloide a nivel glomerular, arteriolas y algunas veces en el intersticio; esto sucede aproximadamente en un 5 a 15o/o.

En la nefrocalcinosis, el calcio se deposita en las estructuras medulares, y, sobre todo a nivel de los túbulos colectores y Asa de Henle, en los estadios terminales la afectación es a todo nivel.

Se han reportado Plasmocitomas a nivel del sistema colector,

y de la pelvis renal.

Ha sido reportado un caso de un paciente con proteinuria de cadena ligera y lesiones histológicas renales similares a las reportadas en el riñón de mieloma, después de haber recibido rifampicina.

Lesiones renales semejantes al riñón de mieloma han sido descritas en pacientes con adenocarcinomas de páncreas, carcinomas medulares del tiroides, las células de estos tumores son parecidas a las células plasmáticas y se ha especulado que hallan producido alguna proteína anormal que fue excretada por la orina.

Estudios electroforéticos de extractos del tumor han revelado mucoproteína, que también se ha aislado en la orina. (20, 22, 24, 23, 29, 32, 42, 60, 68, 86, 13).

## MANIFESTACIONES CUTANEAS EN MIELOMA

Las lesiones cutáneas en mieloma son raras, cuando están presentes podría considerarse que se trata de Plasmocitoma extramedular; el cual puede ser: Como una manifestación dérmica de un mieloma óseo o extraóseo contiguo (que es la forma más frecuente), plasmocitoma cutáneo coexistente con otras lesiones mielomatosas óseas o extraóseas alejadas o a distancia; y el plasmocitoma Primitivo de la piel, que constituye la única manifestación de la enfermedad. Se ha dicho, que para considerar a una lesión como primaria o primitiva de la piel, debe de llenar los criterios descritos por Snapper y Can:

- Varios estudios de extendidos medulares deben de ser normales.
- Proteinograma electroforético no debe de demostrar anormalidades.
- No debe de hallarse proteína de Bence Jones en la orina.

A todo ello, es importante recordar, que las lesiones solitarias a cualquier nivel, es decir, óseas o extraóseas, no son más que un estadio de la enfermedad; pues se ha visto que pacientes con lesiones solitarias de la piel han evolucionado a mieloma múltiple.

Existen otros tipos de lesiones cutáneas en mieloma múltiple, que no son necesariamente producidas por infiltración de células mielomatosas a la piel, sino más bien el resultado de una serie de alteraciones en el componente de las proteínas del plasma.

Tal es así, que se ha descrito como entidad clínica establecida la coexistencia de xantomatosis con mieloma múltiple, principalmente la xantomatosis cutánea, aunque también se han reportado casos de mieloma múltiple con xantoma plano generalizado. Otras de las formas de manifestarse la xantomatosis coexistente con mielomatosis, es aquella en que los estudios histológicos han revelado hallazgos de esclerosis sistémica, cuando se han hecho acompañar de compromiso esofágico e intestinal.

La xantomatosis se considera una de las manifestaciones cutáneas del mieloma múltiple y se encuentra con cierta frecuencia en pacientes con niveles normales de lípidos, también puede encontrarse en pacientes con hiperlipidemia, aunque la presencia de esta es muy rara coexistiendo con mieloma Múltiple.

En xantomatosis-mieloma múltiple, se han encontrado complejos de paraproteína-lipoproteína en plasma.

Se ha descrito cierta relación entre la presencia de Eritema Elevatum Diutinum, una vasculitis cutánea rara de tipo alérgico, leucocitoclástica necrotizante; y también de la Pioderma Gangrenosa con el mieloma múltiple, generalmente estas lesiones han precedido a la enfermedad mielomatosa.

Otras lesiones cutáneas relacionadas con Mieloma Múltiple, es la pustulosis subcorneal; lesión cuya etiología es aun desconocida,

de características similares a la psoriasis pustulosa del tipo de Von Zumasch y a la dermatitis herpetiforme. Afecta principalmente los pliegues cutáneos, no afecta la mucosa del yeyuno como ocurre con la dermatitis herpetiforme. Los pacientes con pustulosis subcorneal, al igual que los pacientes con mieloma múltiple, presentan crioglobulina IgG.

Las anomalías cutáneas se han visto más comunmente asociadas al mieloma IgA.

Algunos autores, han reportado el Prurito generalizado como la primera manifestación de la enfermedad mielomatosa, así como sucede en las neoplasias linfoides y desórdenes mieloproliferativos. El prurito tiende a desaparecer con la terapéutica contra el mieloma. (2, 4, 5, 9, 13, 26, 30, 27, 65, 85, 82).

## MANIFESTACIONES DEL SISTEMA NERVIOSO EN EL MIELOMA

La presencia de síntomas neurológicos ha sido reportado en aproximadamente el 40o/o de los pacientes de mieloma.

Los síntomas pueden dividirse en tres grandes grupos:

— Aquellos causados por la compresión directa, o infiltración por el tumor del tejido intracraneal, el cordón espinal, las raíces nerviosas y los nervios periféricos.

— Aquellos causados por fracturas patológicas de un cuerpo vertebral, o un hueso largo que puede causar compresión de una raíz nerviosa.

— Síntomas difusos cerebrales y mentales, degeneración de vainas de mielina y cilindro ejes de nervios periféricos y raíces espinales, que originan la "Polineuropatía Mielomatosa".



Pueden encontrarse otros factores concurrentes como anemia severa, uremia, hipercalcemia, amiloidosis y los efectos tóxicos de la terapia.

Desde el año de 1942, se ha demostrado un incremento de inmunoglobulinas en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con mieloma, así como la presencia de proteína de Bence Jones en algunos casos.

Se han reportado casos de convulsiones epileptiformes en pacientes con mieloma, en estos casos no ha podido excluirse la presencia de mielomas intracraneales como responsables de este tipo de signología.

Snapper, en 1953, reportó 11 casos de psicosis episódica en un grupo de 97 pacientes con mieloma múltiple, una psicosis de tipo aguda reactiva, que algunos han descrito como un compromiso terminal que puede llegar al coma después de algunos días o semanas.

Hay descritos casos de psicosis con alucinaciones visuales, cambios electroencefalográficos difusos (actividad de baja frecuencia), la cual es reversible tanto clínica como electroencefalográficamente.

Se plantea como posible patogénesis de estos trastornos, la circulación de componentes M en la sangre y en el líquido cefalorraquídeo, provocando los trastornos metabólicos irreversibles.

En el fondo de ojo, pueden observarse hemorragias retinianas dispersas y exudados, venas dilatadas retorcidas y en algunos casos papiledema.

Se ha comparado la polineuropatía del mieloma con la neuropatía carcinomatosa como la que se observa en el carcinoma broncogénico. Se ha prestado mayor atención los síntomas por compresión, y se menciona a la neuropatía como un efecto muy remoto en el mieloma.

La neuropatía periférica es reportada en el 4 al 10o/o del mieloma lítico y aproximadamente en un 30o/o en el mieloma osteoesclerótico.

La polineuropatía es en muchos de los casos del tipo Landry-Guillain-Barre; se cree que ello podría ser el resultado de cambios metabólicos en la mielina, debido a la disgamaglobulinemia. (20, 28, 42, 65, 69, 72).

### ANORMALIDADES TORACICAS Y PULMONARES EN MIELOMA MULTIPLE

El compromiso torácico en el mieloma múltiple, ha sido reportado que puede ser de varias formas:

- Lesiones esqueléticas (osteolíticas, osteoporótica o fracturas patológicas).
- Extensión directa dentro del tórax por compromiso primario en costilla o cuerpo vertebral.
- Compromiso primario de pleura con derrame pleural (plasmocitoma)
- Masas mediastinales.
- Infiltración del parénquima pulmonar, incluyendo infecciones pulmonares.
- Nódulo solitario y múltiple del pulmón.
- Derrame pleural.

Se ha reconocido que en algunos pacientes, un infiltrado parenquimatoso pudiese ser una de las manifestaciones iniciales de la enfermedad. Los infiltrados en el parénquima pulmonar, pueden deberse a procesos infecciosos bacterianos, que bien es sabido que en los pacientes con enfermedad mielomatosa este tipo de procesos son frecuentes, debido a una inapropiada formación de anticuerpos, que se refleja en una producción reducida de inmunoglobulinas normales; la inmunidad celular no parece estar del todo

comprometida, pero en algunos casos está reducida. Otro mecanismo que pudiese contribuir a los procesos infecciosos pulmonares es la presencia de una circulación pulmonar "perezosa", causando pequeños infartos pulmonares. Infecciones por gérmenes gram-positivos son las que más frecuentemente se han descrito, principalmente las producidas por *D. pneumoniae*; sin embargo en los últimos años se han reportado procesos infecciosos producidos por gérmenes gram-negativos y por gérmenes oportunistas.

Si no se logra aislar germen, muy posiblemente el infiltrado parenquimatoso sea de origen mielomatoso; otra de las formas como también se ha corroborado el posible origen mielomatoso del infiltrado ha sido en los casos en los cuales la mejoría se hace acompañar del uso de inmunosupresores.

Los plasmocitomas intratorácicos pueden manifestarse:

— Como una masa intramedular extendiéndose a partir de compromiso óseo primario y como una masa extramedular, proviniendo del mediastino tracto respiratorio superior e inferior, estructuras hiliares o del parénquima pulmonar.

Los Plasmocitomas pulmonares (extramedulares), se ha reportado que su frecuencia es igual para ambos sexos, y en todas las edades. El dolor pulmonar es uno de los síntomas más frecuentemente referidos al tórax, aunque la tos y la hemoptisis puede ocurrir si existe invasión endobronquial.

La presencia de derrame pleural en pacientes con mieloma múltiple puede deberse a causas variadas:

- compromiso pleural por tumores óseos o parequimatosos adyacentes,
- por implantación directa de nódulos en la pleura.
- Infiltración de nódulos linfáticos mediastinales con

obstrucción linfática, aunque es menos frecuente que esto suceda a como sucede en los linfomas.

— otra causa de derrame pleural es el mieloma múltiple, sería la secundaria a insuficiencia cardíaca congestiva, cuando existe compromiso cardíaco por amiloide.

— El mieloma múltiple puede ser causa directa de derrame pleural. Curiosamente, este ha sido reportado en la mayoría de los casos como derrame pleural izquierdo.

Cuando existe sospecha de que el derrame pleural sea debido a mieloma múltiple, es conveniente efectuar estudio citológico del líquido pleural, esto se ha visto que es un método rápido y confiable para el diagnóstico además, deberá de efectuarse electroforesis de líquido pleural.

El aumento de complicaciones tromboembólicas en pacientes con mieloma ha sido observado.

Se han considerado como factores desencadenantes a la trombocitopenia, o defectos de coagulación que favorecen a la hemorragia, y a la presencia de estados de hipercoagulabilidad.

Se han descrito casos de trombocitemia como responsables de fenómenos tromboembólicos.

Otro mecanismo de tromboembolia pulmonar es la embolia de médula ósea, la cual puede ser severa y coadyuvar a la muerte, o bien presentarse en forma sub aguda, repetidamente en forma recurrente y ser esta la responsable de la sintomatología respiratoria del paciente. Se cree que este tipo de embolia sea secundaria a alguna fractura. (43, 48, 62, 79, 6).

## COMPROMISO GASTROINTESTINAL EN MIELOMA

La presencia de plasmacitoma extramedular solitario a nivel gastrointestinal, se ha descrito desde hace mucho tiempo.

El plasmocitoma del intestino delgado, se ha manifestado con síntomas inespecíficos de dolor, hemorragia, obstrucción.

El plasmocitoma gástrico, imita a la enfermedad péptica ulcerosa, con sintomatología de anorexia, pérdida de peso y algunas veces vómitos, sugiriendo obstrucción del orificio gástrico.

Se han reportado casos de mieloma con compromiso medular en quienes la principal sintomatología fué referida al sistema gastrointestinal (anorexia, pérdida de peso, diarrea, hepatomegalia); algunas veces, se han comportado como un síndrome de mala absorción y una enteropatía con pérdida de proteína.

La imagen gastroscópica de algunas lesiones mielomatosas a nivel es de una poliposis intestinal; debe de hacerse diagnóstico diferencial con hiperplasia linfoide, poliposis adenomatosa y amiloidosis.

Radiológicamente puede observarse defectos de la mucosa de yeyuno e íleon. Los hallazgos anatomopatológicos son de nódulos blanquecinos a lo largo del intestino delgado.

Se han descrito lesiones mielomatosas a nivel de cabeza de páncreas, dando manifestaciones clínicas de obstrucción biliar extrahepática.

Se han reportado algunos casos con compromiso hepático. (31, 73, 79, 85, 66).

## MANIFESTACIONES HEMORRAGICAS

Las manifestaciones hemorrágicas en el mieloma son menos frecuentes con relación a otros trastornos proteinémicos como la macroglobulinemia; sin embargo, algunos pacientes los presentan.

La hiperviscosidad sanguínea, aunque poco frecuente puede alterar la circulación sanguínea.

Se describe la formación de complejos globulina anormal-factores de coagulación, así como aumento de la fibrinólisis.

La microangiopatía puede hacerse presente y cuando esta sucede generalmente es debida a depósitos de amiloide o de paraproteína en los pequeños vasos. La trombocitemia y la policitemia vera también pueden ocurrir manifestándose con fenómenos tromboembólicos.

El fenómeno de Raynaud se observa en algunos pacientes como una manifestación de la presencia de aglutininas en frío. (13, 14, 17, 21, 22, 25, 51, 52, 61, 62, 65, 71, 83).

## AMILOIDOSIS EN MIELOMA

La amiloidosis se observa en mas o menos el 10 al 15o/o de los pacientes con mieloma múltiple, aunque la incidencia de amiloidosis en el mieloma IgD y en la enfermedad de cadenas pesadas es mucho mayor.

Estudios inmunohistoquímicos, tratan de explicar que el amiloide es una variedad globulinica producida por una clona celular especial, se le han encontrado características similares en su estructura molecular con la Inmunoglobulina D.

En el mieloma, la distribución del amiloide es la del



Amiloide Primario en los tejidos mesenquimatosos -lengua, corazón, sistema gastrointestinal y piel, zonas subendoteliales de vasos sanguíneos y nervios. Esto no suele incluir órganos parenquimatosos. (10, 13, 24, 38, 51, 52, 61, 65, 74, 88).

### INFECCION Y MIELOMA

Las infecciones recurrentes, en particular la neumonía bacteriana a gérmenes gram positivos (*D. pneumoniae*), es muy frecuente, especialmente en el mieloma IgG, aunque últimamente, se ha venido observando con cierta frecuencia infecciones urinarias, septicemia y neumonías por gérmenes gram negativos y gérmenes oportunistas.

Los procesos virales no tienen mayor importancia en pacientes con mieloma. Los procesos infecciosos en mieloma, constituyen la primera causa de muerte. Estos pacientes tienen una pobre respuesta de anticuerpos, que no es más que el resultado de por lo menos dos procesos: aumento del catabolismo y disminución de la síntesis de inmunoglobulinas normales, este último, por un efecto inhibitorio de los macrófagos en la producción de anticuerpos por las células B, además existen defectos opsónicos que están en relación a la depleción de complemento o de inmunoglobulina G.

Otros estudios, han demostrado que los leucocitos de los pacientes con mieloma múltiple tiene función normal en un plasma normal, sugiriendo que el plasma proteinémico puede ser el responsable de los defectos opsónicos.

En algunos pacientes se ha detectado bacteremias a través de frotos de sangre periférica. (1, 24, 42, 43, 60, 65, 70, 13, 16, 22, 89).

### VARIANTES DE MIELOMA

Las variantes de mieloma múltiple, son determinadas por el tipo de paraproteína monoclonal homogénea producida por las células plasmáticas; existe el mieloma IgG, IgA, IgD, IgE, Mieloma de Bence Jones (Enfermedad de Cadenas Ligeras); se han descrito también, el mieloma IgM y el mieloma no Excretorio.

El Mieloma IgG, es el que se presenta con más frecuencia, la susceptibilidad a las infecciones en este grupo es bastante grande en relación a los otros mielomas y constituye mas o menos el 50o/o de todos los mielomas.

El Mieloma IgA, se presenta con mayor hipercalcemia que los otros mielomas, debido a que se manifiesta con mayor destrucción ósea. Cursa con síndrome de hiperviscosidad y constituye mas o menos el 20o/o de los mielomas.

El Mieloma de Bence Jones, es aquel en el cual las células plasmáticas producen únicamente cadenas Kappa o Lambda. Se caracteriza por presentar hipogammaglobulinemia y ausencia persistente de componente M en el suero. Es el tipo de mieloma con mayor incidencia de insuficiencia renal, especialmente si es de tipo Kappa. Es la variante que se ha descrito con el pronóstico más sombrío y constituye del 10 al 25o/o de los mielomas.

El Mieloma no excretante, es un tipo de mieloma en el cual los plasmocitos son incapaces de excretar hacia el plasma la inmunoglobulina monoclonal producida por ellos. Por lo que no hay banda monoclonal homogénea en la electroforesis de proteínas del suero ni proteína de Bence Jones en la orina.

Constituye del 1 al 3o/o de los plasmocitomas.

Su cuadro clínico es muy similar al descrito para los otros tipos de mieloma, con algunas escasas diferencias, tales como mayor

hundimiento vertebral y osteoporosis; una velocidad de sedimentación globular normal o muy ligeramente elevada. Las lesiones renales son muy poco frecuentes, aunque se han descrito pacientes con un "clásico riñón de Mieloma".

La presencia de inmunoglobulina monoclonal intracitoplásmica ha sido determinada por estudios de inmunofluorescencia con suero antiinmunoglobulina específicos.

El mecanismo por el cual los plasmocitos no excretan la paraproteína continúa sin conocerse.

Los plasmocitos de la médula ósea, presentan una cromatina muy fina, varios nucleolos con depósitos citoplasmáticos rojos y azules después de la coloración con May Grünwald-Giemsa. Se les denomina "Flaming plasma Cells" (células plasmáticas flamíferas).

Mieloma IgE, se ha descrito hasta el momento cinco casos y una característica especial de estos es que un 50 o/o se presentan como mieloma Osteoesclerótico y tiene una relación muy estrecha con la leucemia de células plasmáticas.

Mieloma IgD, tiene una estrecha relación con amiloidosis.

Mieloma IgM, es una variedad poco frecuente; la diferencia con la Macroglobulinemia de Waldenström, ha sido por la morfología de las células de la médula ósea y la ausencia de síndrome de hiperviscosidad.

Se han reportado casos aislados de mielomas biclonales, tanto en los de tipo excretorio como en los no excretorios. (3, 13, 23, 49, 54, 72, 73, 88, 38, 49, 52, 55, 54, 65, 72, 73, 84, 88).

## MIELOMA ASOCIADO A OTRAS MALIGNIDADES

Varias han sido las enfermedades malignas que se han descrito coexistiendo con mieloma en algún momento de su evolución. Estas malignidades se han presentado simultáneamente y en la mayoría de los casos después de que los pacientes han recibido quimioterapia, principalmente si se ha administrado melphalan.

Se reportan casos de eritroleucemia en pacientes con mieloma después de haber recibido tratamiento con melphalan, en los cuales esta segunda entidad hematológica estuvo precedida por un estadio preleucémico de leucopenia.

Algunos casos aislados de metaplasia mioide angogénica de aparición simultánea con el mieloma han sido reportados, y otros casos se han hecho manifiestos post quimioterapia con melphalan y ciclofosfamida.

La ocurrencia de leucemia mielocítica aguda, mielomonocítica, secundaria al uso de drogas alquilantes, son las malignidades que se han reportado más frecuentemente asociadas con mieloma, aunque también se han observado casos aislados de apareamiento simultáneo sin previo tratamiento.

Se ha demostrado traslapes de algunas enfermedades malignas por desordenes de las células B en un mismo individuo, como en los casos de leucemia linfocítica crónica con mieloma.

Se ha visto además, que los pacientes con mieloma que evolucionan hacia una segunda malignidad después de administrada la quimioterapia, si es a leucemia, ésta es de tipo agudo pobremente diferenciada con estadios preleucémicos de anemia sideroblástica en algunos de los casos.

También se ha visto la coexistencia de mieloma con varios tipos de neoplasias sólidas, e incluso en algunos casos de neoplasia múltiple.

(Sarcoma de Kaposi, adenocarcinoma del colon, carcinoma de la mama, adenomatosis endocrina múltiple, adenocarcinoma del páncreas, etc.).(7,15,17,25,35,41,44,50,58,59,66,67,75,78,80,81,86).

## EXAMENES DE LABORATORIO

Se observan anomalías en el hemograma. Casi todos los pacientes presentan anemia normocítica normocrómica y cuando es muy intensa puede ser macrocítica. La eritrosedimentación globular está elevada por arriba de 100 mm/hr., encasi el 50 o/o de los pacientes.

Más o menos un tercio de los pacientes presentan leucopenia con disminución de los granulocitos y también de las plaquetas.

El examen de un frotis de sangre periférica, frecuentemente presenta la formación de rollos, en algunos casos pueden observarse células plasmáticas o algunos mononucleares anormales que se parecen a las células encontradas en la médula ósea.

Médula ósea está infiltrada con más del 30 o/o de células plasmáticas en acúmulos o en láminas —una plasmocitosis dispersa sin particularidades. La llamada célula del "mieloma" presenta un neto pleomorfismo y variaciones de una célula que va desde una célula cuya configuración no puede distinguirse de un plasmocito normal o de su precursor, hasta una configuración netamente anormal, incluyendo formas multinucleadas, algunas presentan vacuolas citoplásmicas (célula de Mott). Su diámetro es de 30 a 40 micras con núcleo excéntrico. La cromatina nuclear se presenta finamente dividida, muchas veces se presentan nucleolos pequeños en regular cantidad, otras veces un nucleolo único voluminoso. Se observan cuerpos de Russell en el citoplasma, que no son más que partículas proteínicas originadas en la propia célula.

En muchos de los casos, las células plasmáticas son de tipo normal, pero se encuentran netamente aumentadas (más del 30 al 40 o/o) es importante reconocer que el diagnóstico de mieloma por médula ósea y por biopsia, se hace en presencia de una muestra monoclónica.

El aumento de las globulinas mayor de 8 gr/100 ml. de las pro-

teínas totales, se observa en casi el 60 o/o de los pacientes.

La proteína de Bence Jones, se encuentra en la orina de más o menos el 20 o/o de los pacientes, dependiendo del tipo antigénico de mieloma y del método empleado para su detección. La anomalía proteínica puede demostrarse por electroforesis de plasma y orina.

La electroforesis de proteínas se manifiesta como un pico o espiga. El Componente M, que indica aumento de inmunoglobulina "anormal"; para definir antigénicamente a las inmunoglobulinas se requiere de la inmunoelectroforesis.

La presencia de proteína de Bence Jones tanto en el plasma como en la orina, no es patognomónica de mieloma, ya que existe una serie de entidades clínicas neoplásicas y no neoplásicas que pueden manifestarse con dicha alteración protéica.

Existen otros estudios como la inmunofluorescencia con suero antiinmunoglobulina específico para detectar la presencia de inmunoglobulina intracitoplásmica, y la presencia de material proteináceo intra y extra-celular, así como para detectar las determinantes antigénicas de los linfocitos B circulantes en el mieloma.

Las aglutininas en frío pueden estar presentes en algunos pacientes. La hipercalcemia, se ha observado con valores de 12-18 mg/100ml. en más o menos el 20 al 40 o/o de los pacientes.

El aumento de la creatinina y del nitrógeno de urea se puede hacer presente en valores por encima de lo normal, cuando existe compromiso renal. Acido úrico elevado se observa en los pacientes que han recibido quimioterapia.

Como algunas paraproteinemias son benignas, es importante hacer un diagnóstico preciso, para ello, se han descrito criterios diagnósticos usados por el grupo de oncología del suroeste de Norte América.

El diagnóstico está basado en la combinación de criterios mayores y menores.

#### MAYORES:

- A) Plasmocitoma demostrable por biopsia de tejido.
- B) Plasmocitosis en médula ósea con más de 30 o/o de células plasmáticas.
- C) Tipo de globulina monoclonal en la electroforesis de más de 3.5 gr. por decilitro para IgG en el suero, 2 gr/Dl. para IgA en el suero, ó 1 gramo/24 horas, para cadenas ligeras en la orina.

#### MENORES:

- a) Plasmocitosis en médula ósea con 10 a 30 o/o de células plasmáticas.
- b) Pico monoclonal de globulina pero menor del descrito en C.
- c) Lesiones líticas en hueso.
- d) Valores de Ig séricas menores de 50 mg/Dl. para IgM, 100 mg/Dl. para IgA, 600 mg/Dl. para IgG.

Para hacer diagnóstico se requiere de los siguientes:

- 1) C
- 2) A con b, c ó d.
- 3) B con b, c ó d.
- 4) a con b, c ó a con b, con d,

Hay que hacer notar, que estos criterios no son del todo estrictos para el diagnóstico, pues el mieloma no excretorio no cumple todos estos criterios.(11,13,10,20,23,34,37,39,48,51,55,65,71).

## PLAN TERAPEUTICO

Hasta el año de 1958, se consideraba al mieloma múltiple como una enfermedad resistente al tratamiento específico, ha sido en los últimos 10 a 15 años cuando se ha logrado reconocer la actividad y eficacia de ciertos fármacos contra la enfermedad, que ha dado a los pacientes mejoría de los síntomas y alargamiento de supervivencia.

El melfalán, es uno de los medicamentos que más se ha utilizado, tanto en forma continua como en dosis intermitentes, dosis inicial fuerte seguida de dosis pequeña de mantenimiento y grandes dosis respectivamente. Se ha propuesto la terapéutica intermitente (0.15mg/Kg/24hrs. por 7 días cada 6 semanas) como la que mejores resultados puede dar, tanto mejor si al melfalán se le asocia prednisona (60mg/24hrs. por 7 días). Un recuento de glóbulos blancos y de plaquetas es conveniente previo al inicio del tratamiento.

La dosis de melfalán está sujeta a modificaciones dependiendo de los cambios hematológicos, o si existe compromiso renal ya que ésta se excreta por el riñón.

Para obtener buenos resultados con el melfalán, hay que administrarle al paciente por lo menos 3 ciclos de 7 días continuos. Se decide omitir el tratamiento, si existen reacciones tóxicas, progresión rápida de la enfermedad.

La Ciclofosfamida, es otro fármaco que se ha utilizado con buenos resultados, especialmente en aquellos pacientes resistentes al melfalán recomiendan 600mg/m<sup>2</sup> I.V. más prednisona durante 6 semanas.

El BCNU (Nitrosourea), ha demostrado dar buenos resultados similares a los obtenidos con el melfalán, especialmente en aquellos pacientes que no han recibido tratamiento previamente.

El uretano, se utilizó durante algunos años, pero sus resultados



siempre fueron dudosos, comparándose a los placebos.

Existe una larga lista de agentes quimioterápicos que se han utilizado en mieloma, pero ninguno ha producido los beneficios obtenidos con el melfalán.

La buena respuesta a la quimioterapia deberá de evaluarse por:

- Incremento en la concentración de Hb de 2.0gr/Dl (sin transfusión por un período no mayor de 4 semanas).
- Disminución de la concentración sérica de proteína monoclonal al 50 o/o o menos del valor inicial.
- Disminución de la globulina monoclonal urinaria a 50 o/o o más si el valor inicial era de 1 gramo en 24 horas o más.
- Disminución del número de células plasmáticas en médula ósea al 50 o/o o más, lo que se demostrará con repetidas aspiraciones de médula.
- Recalcificación de las lesiones esqueléticas y ausencia de nuevas lesiones óseas.

Se ha sugerido la radioterapia total como tratamiento para el mieloma, sin embargo, el melfalán ha dado mejores resultados, dejando el uso de la radioterapia combinada con quimioterapia para las lesiones localizadas.

#### - Manejo de Problemas Especiales:

La Hipercalcemia, ocurre en aproximadamente un tercio de los pacientes, la hidratación con solución salina y el uso de furosemida son importantes.

Juntamente a la prednisona debe de administrarse fosfato inorgánico, 2 gramos diariamente. Si a pesar de las medidas anteriores la hipercalcemia se exacerba, se ha utilizado mitramicina a la dosis de 25 Mgr/Kg. esto produce su efecto en unas 24 horas, pero 24-48 horas después, la hipercalcemia recurre.

Se ha utilizado tratamiento combinado de fosfato con calcitonina, con respuesta favorable en algunos pacientes, especialmente cuando la hipercalcemia se constituye en una verdadera emergencia.

La Uremia, es una de las mayores causas de muerte en mieloma. La hiperuricemia puede contribuir a la insuficiencia renal, si ésta se hace presente, el alopurinol proporciona una terapia efectiva, en caso de que algún paciente resultase alérgico a este medicamento, la alcalinización de la orina con bicarbonato de sodio 0.6 0.9 gr. tres o cuatro veces al día, y acetazolamida (diamox), 250 mg. antes de dormir, es efectivo.

La hemodiálisis definitivamente está indicada en pacientes con insuficiencia renal aguda y mieloma.

Se ha utilizado la diuresis forzada y la plasmaféresis en pacientes con riñón de mieloma e insuficiencia renal severa.

El dolor óseo, las lesiones esqueléticas y las fracturas, son el mayor problema del paciente con mieloma. Es importante el uso de la quimioterapia con buenos resultados. Debe de recomendársele al paciente la actividad que le sea posible, evitar demasiado reposo absoluto. Los analgésicos y la fisioterapia pueden resultar beneficiosos. Se ha utilizado en algunas ocasiones el fluoruro de calcio asociado al melfalán-prednisona, y los estudios microradiográficos han demostrado formación de hueso de espesor cortical y trabecular.

Si existen complicaciones neurológicas secundarias o compresión del cordón espinal o de la cola de caballo, la radioterapia ha dado buenos resultados, si a pesar de ello los signos compresivos son progresivos, deberá de ofrecérsele al paciente tratamiento quirúrgico.

Los problemas infecciosos son bastante frecuentes en los pacientes con mieloma, una buena evaluación del paciente puede ayudarnos a detectar tempranamente este problema; la elección de la antibioterapia debe de ser específica de acuerdo con los resultados de los cultivos.

La anemia, como otro de los hallazgos comunes en el mieloma, necesita atención, la transfusión de células empacadas es la base del tratamiento.

No hay que olvidar que los pacientes con este tipo de enfermedades malignas necesitan en todo momento un soporte emocional.

— **Factores Pronósticos:**

Existen ciertas condiciones que determinan la evolución del paciente con Mieloma:

- La anemia por debajo de 9 gramos, es un signo de mal pronóstico.
- La hipercalcemia mayor de 12 mg. es un signo desfavorable, al igual que la azotemia.
- La presencia de muchas lesiones líticas en huesos se considera como algo serio en aquellos pacientes que por algún motivo de la enfermedad, necesitarán estar en reposo.

La sobrevivencia de los pacientes está además en relación a la concentración de albúmina sérica, los pacientes con hipoalbuminemia tienen peor pronóstico.

Antes de la introducción de la quimioterapia, la sobrevivencia era alrededor de 3 1/2 y 8 1/2 meses; pero ahora, la sobrevivencia es alrededor de 2 a 3 años. (13,20,29,40,42,52,57,62,65,85).

## RESULTADOS

TABLA No. 1

	EDAD
16:20	1
21-25:	1
26-30:	1
31-35:	3
36-40:	2
41-45:	2
46-50:	8
51-55:	2
56-60:	6
61-65:	1
66-70:	2
71-75:	2
Promedio de Edad:	49.05 años
Menor Edad:	17 años
Mayor Edad:	73 años



TABLA No. 2

SEXO

Masculino:	21	67.9 o/o
Femenino:	10	32.1 o/o

Relación Masculino/Femenino: 2.1:1

TABLA No. 3

PROCEDENCIA

Guatemala:	9	29.03 o/o
Jutiapa:	4	12.90 o/o
Jalapa:	3	9.67 o/o
Quetzaltenango:	3	9.67 o/o
Baja Verapaz:	2	6.45 o/o
Huehuetenango:	1	3.22 o/o
San Marcos:	1	3.22 o/o
Santa Rosa:	2	6.45 o/o
Chimaltenango:	2	6.45 o/o
Retalhuleu:	1	3.22 o/o
Zacapa:	1	3.22 o/o
Sacatepéquez:	1	3.22 o/o
	<hr/> 31	<hr/> 100 o/o

TABLA No. 4

MOTIVO DE CONSULTA

Dolor Osea:	15	48.38 o/o
Tumefacción, "Crecimiento" y "Tapazón" de nariz:	4	12.90 o/o
Masa en Maxilar Inferior:	1	3.22 o/o
Masa en Ojo Derecho Conjuntiva "Roja"	1	3.22 o/o
Dolor, Debilidad Muscular:	1	3.22 o/o
Debilidad-Anorexia	1	3.22 o/o
"Ardor" de espalda y epigastrio	1	3.22 o/o
Diarrea:	1	3.22 o/o
Masas muslo derecho y brazo izquierdo	1	3.22 o/o
Masa en región ETERNAL	1	3.22 o/o
Decaimiento y Fiebre	1	3.22 o/o
Masa en cuello y Axila Derecha	1	3.22 o/o
No hay datos (por Rinoesclerona)	1	3.22 o/o

**TABLA No. 5**

**SINTOMAS**

Dolor Oseo	19	61.29 o/o
Tumefacción Crecimiento "tapazón" de Nariz	6	19.35 o/o
Masa en Maxilar Inferior D, Dolorosa	1	3.22 o/o
Debilidad, Cansancio		
Anorexia	1	3.22 o/o
Tumefacción	2	6.45 o/o
Fiebre:	1	6.6 o/o
Diarrea	1	3.22 o/o

**TABLA NUMERO 6**

**SIGNOS**

Dolor Oseo a la palpación y/o movilización	14	45.16 o/o
Obstrucción, Tumefacción, Deformidad Nasal	5	16.12 o/o
Tumefacción	5	16.12 o/o
Cardiomegalia	1	3.22 o/o
Gingivorragia	1	3.22 o/o
Ascitis y edema	1	3.22 o/o
Estertores Crepitantes y Matidez Pulmonar	1	3.22 o/o
Distorción de la órbita y párpado derecho por una masa dura, dolorosa. Movimientos oculares restringidos, dolorosos; conjuntiva hiperémica, pupila no responde a la luz	1	3.22 o/o
Masa dura a nivel de Occipital dura, adherida a planos profundos no dolorosa. Masa a nivel de maxilar inferior dura, adherida a dos últimos molares, levemente dolorosa, adenopatía submaxilar dolorosa	1	3.22 o/o
Mal estado nutricional, masas musculares fundidas; respiración ruda	1	3.22 o/o

TABLA No. 7

IMPRECION CLINICA DE INGRESO

1. Mieloma Múltiple, (hipertensión arterial, Arritmia?).
2. Mieloma Múltiple, (Ca. de mama).
3. Mieloma Múltiple.
4. Pólipo Nasal, fibroma Nasal, Descartar Ca. Nasal Hidrocele. descartar Ca. de testículo.
5. Mieloma Múltiple (descartar Ca. de Próstata).
6. Mieloma Múltiple (hiperparatiroidismo) Neumonía basal en resolución).
7. Tumor Nasal y de labio superior de Etiología?.
8. Osteosarcoma, Tuberculosis Osea.
9. Espondilitis, Lumbalgia Traumática, Radiculitis Lumbar.
10. Rinoscleroma.
11. Fibrosis Intersticial Difusa, Enf. Péptica, Mialgia en región Dorso-lumbar, descartar TBC pulmonar.
12. Desnutrición Crónica de, Adulto, Anemia Secundaria.
13. Tumor Orbitario de Etiología.
14. Rinoscleroma.

15. Ca. de Maxilar Inferior.
16. Escleroma.
17. Mieloma Múltiple, (sarcoma Osteogénico).
18. Desnutrición crónica del adulto, Hipoproteinemia, Anemia, Cirrosis de Laennec.
19. Osteocondroma (investigar Neoplasia Gástrica).
20. Mieloma Múltiple. (vitiligo, Enfisema Pulmonar).
21. Tumor Blando (BK. Mestatóxico).
22. Mieloma Múltiple (Descartar Metástasis de otra Etiología).
23. Herniación de Disco Lumbago.
24. Artritis Juvenil.
25. Bronconeumonía, Desnutrición crónica del adulto, anemia severa.
26. Fractura de vértebras lumbares.
27. Cardiomegalia de Etiología.
28. Mieloma Múltiple.
29. Linfoma Subcutáneo. (Neumonitis, vrices Ms. Inferiores).
30. Espasmo Muscular, Espondilitis, Osteoartritis Degenerativa, anemia.
31. Lumbago de Etiología. Anemia, Hipertensión arterial a descartar.

TABLA NUMERO 7 A

NUMERO DE PACIENTES QUE INGRESARON CON IMPRESION CLINICA DE MIELOMA MULTIPLE

1.	Mieloma Múltiple	9	29.03 o/o
2.	DCA- Anemia:	3	9.67 o/o
3.	Rinoscleroma:	3	9.67 o/o
4.	Tumor Nasal:	2	6.45 o/o
5.	Lumbago:	2	6.45 o/o
6.	Osteosarcoma:	1	3.22 o/o
7.	Espondilitis:	1	3.22 o/o
8.	Espasmo Muscular	1	3.22 o/o
9.	Mialgia Dorso-Lumbar:	1	3.22 o/o
10.	Tumor Orbitario:	1	3.22 o/o
11.	Ca. De Maxilar Inferior:	1	3.22 o/o
12.	Osteocondroma:	1	3.22 o/o
13.	Tumor Blando Metastásico:	1	3.22 o/o
14.	Herniación de Disco:	1	3.22 o/o
15.	Artritis Juvenil.	1	3.22 o/o
16.	Fractura de 5a. lumbar.	1	3.22 o/o
17.	Linfoma Subcutáneo:	1	3.22 o/o

TABLA NUMERO 8  
HEMATOLOGIA CON V.S.

No.	Hb	Ht	V.S.	GL.BI.	Seg.	mono.	linf.	cay.	cos.
1	13.6	—	34	5750	45	—	53	1	1
2	—	23	143	3150	88	—	11	1	4
3	13.6	42	30	5300	81	1	13	—	—
4	15	48	40	7000	41	—	57	1	—
5	12.5	38	45	3000	64	—	34	1	—
6	12.5	—	30	4530	63	2	30	3	—
7	9.5	29	27	3250	80	—	19	—	1
8	12.5	39	85	5000	68	2	30	—	—
9	9	28	125	3750	70	1	29	—	—
10	14	44	25	3250	74	1	23	3	—
11	12.5	38	21	9200	80	—	14	—	5
12	8	26	120	7950	59	—	38	—	1
13	—	23	36	5000	63	—	21	4	2
14	—	35	—	7300	41	—	53	10	20
15	10.2	—	74	3808	44	—	54	1	1
16	16.4	—	11	6199	58	2	33	3	4
17	9.5	30	65	6600	79	4	17	—	—
18	5.8	16	45	5500	71	—	21	—	2
19	6.1	19	80	4700	78	—	22	—	—
20	9.3	27	66	10500	78	—	18	—	3
21	11.7	35	64	6300	64	—	34	—	2
22	8.2	25	53	5500	60	—	36	2	2
23	12.3	37	55	9050	59	—	20	—	1
24	11.4	33	61	7250	74	—	35	5	—
25	3.1	10	87	5500	60	—	39	1	—
26	4.3	13	83	2600	77	—	23	—	—
27	3.4	10	60	4350	69	1	30	—	—
28	8.6	27	60	5100	90	—	10	—	—
29	—	32	62	5277	82	2	12	—	3
30	6.9	—	81	2200	81	1	18	—	—
31	5.8	17	80	4500	86	—	14	—	—
$\bar{X}$	9.8	28.6	63.3						

TABLA NUMERO 9

ORINA

No. Proteína de Bence Jones	Hematuria	Leucocituria	Cilindruria
1 Neg	-----	-----	-----
2 Positiva	-----	+++	-----
3 Neg.	-----	-----	-----
4 Neg.	-----	-----	-----
5 Positiva	-----	++	-----
6 Positiva	+	10 por campo	Granulosa++
7 -----	-----	-----	-----
8 Neg.	-----	+++	-----
9 Neg.	+	35 por campo	-----
10 -----	-----	-----	-----
11 -----	-----	-----	-----
12 Neg.	-----	-----	-----
13 Neg.	-----	-----	-----
14 -----	-----	-----	-----
15 Neg. (Prot. +++)	-----	-----	Hial.++Gran.+
16 -----	-----	-----	-----
17 Positiva	-----	escasos	-----
18 Neg.	lig.(+)	-----	-----
19 Neg.	-----	reg. cantidad	granulos hialinos escasos
20 -----	-----	escasos	granulos escasos
21 -----	Neg.	Neg.	Neg.
22 Neg.	-----	-----	Hialinos reg.
23 Positiva	-----	-----	-----
24 Neg.	-----	abundante	-----
25 Neg.	-----	-----	-----
26 Neg.	-----	escasa	granulos reg.
27 -----	-----	-----	-----
28 Neg.	Positiva	3-4X C.	Hialinos abundantes

No. Proteína de bence Jones	Hematuria	Leucocituria	Cilindruria
29 Neg.	lig. (+)	-----	-----
30 Neg.	-----	-----	Hialinos reg.
31 Positiva	-----	-----	granulos reg.



TABLA NUMERO 10

PROTEINAS TOTALES Y REL. A/G: UREA Y CREATININA

No.	Totales	Albúmina	Globulina	Urea Mg.o/o	Creatinina mg.o/o
1	8.14	6.07	2.07	-	0.98
2	15.75	2.80	12.95	26	1.3
3	-	-	-	13.97	1.1
4	-	-	-	-	-
5	6.47	4.34	2.49	21	1.2
6	7.00	4.30	2.70	16.6	1.1
7	-	-	-	-	-
8	7.21	4.72	2.49	-	-
9	7.00	4.20	2.8	21	1.2
10	-	-	-	-	-
11	5.95	3.85	2.10	17	0.7
12	6.65	4.20	2.56	164	5.58
13	-	-	-	8.13	1.1
14	-	-	-	-	-
15	9.64	1.70	7.94	11.83	1.01
16	7.52	4.44	3.08	12.77	1.03
17	7.1	3.8	3.3	16.7	1.1
18	4.4	2.2	2.2	-	-
19	9.6	3.4	6.2	58.9	3.0
20	6.7	2.4	4.3	30.8	2.4
21	-	-	-	9	1.0
22	10.4	2.3	8.1	31.3	2.8
23	10	2.4	7.6	9	-
24	6.6	3.0	3.6	10.0	1.1
25	7.1	-	-	13.5	1.5
26	14	-	-	35.5	3.7
27	12.5	-	-	104	5.0
28	10.5	-	-	13	1.0
29	-	-	-	-	-
30	11.0	-	-	16	1.5
31	10.7	3.4	7.3	20	1.7

TABLA NUMERO 11

No.	Calcio mgo/o	Fósforo mgo/o	Acido Urico mgo/o
1	-	4.6	4.1
2	9.8	3.9	2.7
3	8.8	4.1	4.88
4	-	-	-
5	9.7	4.5	3.2
6	-	-	3.1
7	-	-	-
8	9.5	3.4	-
9	-	-	-
10	-	-	-
11	11.6	5.2	10.1
12	10.4	3.7	-
13	8.9	3	-
14	-	-	-
15	8.5	5.6	11.2
16	8.9	3	-
17	10.6	3.4	-
18	-	-	-
19	16.0	3.9	-
20	11.5	3.9	10.2
21	-	-	-
22	-	-	7.5
23	10.3	3.6	-
24	9.6	7.3	9.5
25	7.6	3.3	5.7
26	9.6	4.2	12.9
27	10.5	5.2	-
28	8.8	3.2	6.5
29	-	-	-
30	-	-	-
31	-	-	11.0

**TABLA NUMERO 12**

**CLASIFICACION DE ANEMIA FROTE PERIFERICO**

**CLASIFICACION DE ANEMIA:**

Clasificaciones de Anemia Efectuadas	10	32.25 o/o
Anemia Normocítica Normocrómica:	5	50.00 o/o
Anemia Microcítica Hipocrómica:	2	20.00 o/o
Anemia Normocítica:	1	10.00 o/o
Anemia Microcítica Hipocrómica:	1	10.00 o/o
A. Macrocítica Hemolítica Microangiopática:	1	10.00 o/o

**FROTE PERIFERICO:**

Frotes Periféricos Efectuados:	14	45.16 o/o
Rouleaux (sugestivos de mieloma)	9	64.28 o/o
Normales:	2	14.28 o/o
Anemia Macroscítica:	1	7.14 o/o
Anemia Normocítica Hipocrómica:	1	7.14 o/o
Hipocromía:	1	7.14 o/o

**TABLA NUMERO 13**

**MEDULA OSEA**

Pacientes con Médula Osea efectuada:	22	70.96 o/o
Médulas Oseas Positivas Para Mieloma-Plasmocitoma:	20	90.91 o/o
Médulas Oseas Normales.	2	9.09 o/o

TABLA NUMERO 14

BIOPSIAS

No. de Orden

1.		
2.		
3.		
4.	Ganglio Linfático, Mucosa Nasal, Testículo:	Plasmocitoma.
5.		
6.	Biopsia lunar de comisura labial:	Ca. Células basales
7.	Mucosa Nasal	Plasmocitoma
8.	Biopsia de Tibia:	Plasmocitoma.
9.		
10.	Mucosa Nasal:	Plasmocitoma.
11.		
12.	Biopsia de Tibia:	Mieloma Múltiple.
13.	Masa de antro maxilar:	Plasmocitoma.
14.	Mucosa Nasal:	Plasmocitoma.
15.	Reborde alveolar de encía:	Mieloma Múltiple.
16.	Mucosa Nasal:	Plasmocitoma vs. Linfosarcoma.
17.	Tumor de clavícula.	Mieloma Múltiple.
18.	Ganglio Linfático:	Amiloidosis Focal.
19.	Nódulo Axilar:	Lipoma.
20.		
21.	Masa en pierna derecha:	Plasmocitoma.
22.	Ganglio linfático cervical:	Mieloma Múltiple.
23.		

24.	Biopsia de Tibia:	Plasmocitoma.
25.		
26.		
27.		
28.		
29.	Masa en Pectoral:	Plasmocitoma
30.		
31.		

Número de

Número de Pacientes con biopsias:	17	54.8 o/o
Pacientes con biopsias positivas para Mieloma-Plasmocitoma:	13	76.47 o/o
Biopsias sugestivas de Mieloma-Plasmocitoma:	2	11.76 o/o
Biopsias con otro tipo de patología:	2	11.76 o/o

**TABLA NUMERO 15**  
**ENFERMEDADES ASOCIADAS**

No. de Orden

1.	
2.	
3.	
4.	
5.	
6.	
7.	
8.	Paludismo vivax.
9.	
10.	Rinoescleroma.
11.	
12.	Leucemia Mieloblástica.
13.	
14.	
15.	Posible Osteosarcoma Occipital.
16.	
17.	
18.	
19.	
20.	Vitiligo.
21.	
22.	
23.	
24.	
25.	
26.	
27.	
28.	
29.	
30.	
31.	

**TABLA NUMERO 16**

**RADIOTERAPIA**

Pacientes que recibieron Radioterapia:	11	35.48 o/o
No recibieron Radioterapia:	20	64.52 o/o

TABLA NUMERO 17

QUIMIOTERAPIA

Pacientes que recibieron Quimioterapia: 17 54.83 o/o  
 No recibieron Quimioterapia: 14 45.17 o/o

No.	Alkeran	Ciclofosfamida	Oncovin	Prednisona	Uretano
1	X	X	X	X	-
2	X			X	X
3	X	X	X	X	
4	-	-	-	-	-
5		X		X	X
6					X
7	-	-	-	-	-
8	-	-	-	-	-
9	-	-	-	-	-
10	-	-	-	-	-
11	-	-	-	-	-
12				X	
13	-	-	-	-	-
14	-	-	-	-	-
15	X	X	X	X	
16	-	-	-	-	-
17		X			

No.	Alkeran	Ciclofosfamida	Oncovin	Prednisona	Uretano
18	-	-	-	-	-
19		X			
20		X		X	
21	-	-	-	-	-
22	-	-	-	-	-
23		X		X	
24		X			
25		X		X	
26		X		X	
27	-	-	-	-	-
28		X			
29	-	-	-	-	-
30	X	X	X	X	-
31		X			



TABLA NUMERO 18

COMPLICACIONES DE LA ENFERMEDAD

- 1.
2. Bronconeumonía, Diarrea Infecciosa, Uremia Pre-renal.
3. Ulcera Infeccionada en tumoración.
- 4.
5. Infección Urinaria, Insuficiencia Renal.
- 6.
- 7.
8. Ulcera Infeccionada a nivel de M. Inferior Derecho, Conjuntivitis.
- 9.
- 10.
- 11.
12. Diarrea Infecciosa, Neumonía Basal Derecha.
- 13.
- 14.
15. Neumonía.
- 16.
- 17.
18. Diarrea Infecciosa.
19. Bronconeumonía.
- 20.
- 21.
- 22.

23. Hemorragia en masa de maxilar superior.
- 24.
25. Choque Séptico, Insuficiencia Renal.
26. Trombosis Infecciosa con Gangrena en M. Inf. Izquierdo
27. Insuf. Renal Choque Séptico.
28. Bronconeumonía, Septicemia a *S. pneumoniae*.
- 29.
30. Diarrea Infecciosa.
- 31.

COMPLICACIONES DE LA TERAPIA

No. de Orden

- 1.
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.
6. Radiodermatitis.
7. Radiodermatitis.
8. Radiodermatitis.
- 9.
- 10.
- 11.

12.  
13.  
14.  
15.  
16.  
17.  
18.  
19.  
20.  
21.  
22.  
23.  
24.  
25.  
26.  
27.  
28.  
29.  
30.  
31.

Alopecia.

## TABLA NUMERO 19

### ESTUDIOS RADIOLOGICOS

#### Rx. de Tórax

Estudios de Rx. de Tórax Efectuados	19	61.29 o/o
Estudios con hallazgos compatibles con Mieloma:	10	57.89 o/o

Rx. de Tórax Normales:

2

Otro tipo de Patología:

7

#### Rx. de Cráneo

Estudios de Rx. de Cráneo efectuados:	19	61.29 o/o
---------------------------------------	----	-----------

Rx. de Cráneo con lesiones en "Sacabocado":

14

73.68 o/o

Rx. de Cráneo Normales:

3

15.78 o/o

Otras anomalías radiológicas:

2

10.52 o/o

#### Rx. de Columna Vertebral.

Estudios de Rx. de Col. Vertebral:	15	48.38 o/o
------------------------------------	----	-----------

Estudios con hallazgos compatibles con Mieloma:

14

93.0 o/o

**Rx. de Extremidades.**

Estudios de Rx. de Extremidades: 13 48.38 o/o

Estudios compatibles con mieloma: 11 84.61 o/o

**Rx. de Pelvis**

Estudios efectuados: 12 38.70 o/o

Estudios compatibles con mieloma: 9 75.00 o/o

Osteoporosis: 2 16.66 o/o

**Rx. de Huesos de la cara.**

Estudios efectuados: 6 19.3 o/o

Estudios compatibles con Mieloma: 5 83.3 o/o

**TABLA NUMERO 20**

**No. de Orden**

1

2

3

Albúmina: 58.77 o/o

Alfa1 : 5.25 o/o

Alfa2 : 12.28 o/o

Beta : 12.28 o/o

Gamma : 11.40 o/o

Proteínas totales: 6.39 gr/100 ml.

4

Albúmina: 50.66 o/o

Alfa1 : 7.89 o/o

Alfa2 : 15.13 o/o

Beta : 12.28 o/o

Gamma : 11.40 o/o

Proteínas totales: 6.09 gr/100 ml.

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

Albúmina: 36.0 o/o

Alfa1 : 3.0 o/o

Alfa2 : 22.0 o/o

Beta : —  
Gamma : 39.0 o/o

17

18

19

20

21

22

23

Albúmina: 27.3 o/o  
Alfa1 : 0.8 o/o  
Alfa2 : 6.7 o/o  
Beta : 3.3 o/o  
Gamma : 62.0 o/o

Mieloma múltiple Gamma

Proteínas totales: 9.5 gramos/100 ml.

25

Albúmina: 22.0 o/o 2.04 gr./100ml.  
Alfa1 : 6.0 o/o 0.55 gr./100ml.  
Alfa2 : 4.0 o/o 0.37 gr./100ml.  
Beta : 52.0 o/o 4.83 gr./100ml.  
Gamma : 16.0 o/o 1.48 gr./100ml.  
Proteínas totales: 9.3 gr./100 ml.

26

27

28

Albúmina: 23.0 o/o 2.4 gr./100 ml.  
Alfa1 : 15.3 o/o 1.6 gr./100 ml. compa-  
Alfa2 : 15.3 o/o 1.6 gr./100 ml. tible  
Beta : 15.3 o/o 0.2 gr./100 ml. con MM  
Gamma : 38.4 o/o 4.0 gr./100 ml.  
Proteínas totales: 10.3 gr./100 ml.

29

Albúmina: 40.0 o/o 2.28 gr./100 ml.  
Alfa1 : 13.3 o/o 0.75 gr./100 ml.  
Alfa2 : 13.3 o/o 0.75 gr./100 ml.  
Beta : 13.3 o/o 0.75 gr./100 ml.  
Gamma : 13.3 o/o 1.14 gr./100 ml.  
Proteínas totales: 5.67 gr./100 ml.

30

31

## DISCUSION

Se presentan 31 casos de Mieloma Múltiple-Plasmocitoma, en un estudio retrospectivo efectuado en los hospitales General "San Juan de Dios", hospital Roosevelt e Instituto de Cancerología durante un período de 10 años 6 meses comprendidos entre enero de 1968 a junio de 1979.

De los 31 casos estudiados, el 51.60/o fueron investigados en los archivos del hospital General "San Juan de Dios", el 48.40/o fueron investigados en el hospital Roosevelt; en los archivos de el Instituto de Cancerología, se encontraron dos casos, los cuales ya habían sido previamente estudiados en los hospitales Roosevelt y General.

Como se ha reportado en la literatura, el sexo masculino fué el más frecuentemente afectado, en un 67.90/o del total de pacientes, con una relación de sexo masculino: femenino de 2.1: 1.

La edad promedio del grupo estudiado fué de 49.050/o años, lo cual coincide con otros estudios efectuados, ya que se considera a la enfermedad como de adultos viejos; sin embargo, encontramos un 25.80/o de pacientes menores de 40 años, el paciente de menor edad tenía 17 años, presentando un plasmocitoma nasal.

Las lesiones mielomatosas de tejidos blandos o plasmocitomas extramedulares, se han descrito con cierta frecuencia en gente joven y una de las áreas más afectadas es la nasofarínge. Se considera a esta presentación como un estadio inicial de la enfermedad, la cual en el transcurso de los años muy posiblemente evolucionará a mieloma múltiple, incluso después de la administración de terapia.

El 38.710/o de los pacientes estudiados procedían de la zona central del país, (departamento de Guatemala, Sacatepéquez y Chimaltenango); esto probablemente se debió a que los centros



asistenciales investigados eran los más próximos a estos pacientes. El 61.29o/o de los pacientes, procedían de distintos puntos del interior del país, (25.8o/o de la zona oriental del país, 19.35o/o de la zona occidental, 9.67o/o de la zona norte y el 6.45o/o de la zona sur).

El dolor óseo, es uno de los síntomas frecuentes por el cual consultan los pacientes; este puede ser referido a cualquier área ósea del cuerpo, o a varias áreas simultáneamente. Se encontró que el 48.38o/o de los pacientes, consultaron por dolor óseo, y al efectuar el interrogatorio, un 61.29o/o de los pacientes refirieron dolor óseo, acompañado o no a otra sintomatología.

Del total de pacientes que refirieron dolor óseo, el 42.10o/o lo refirieron a nivel de columna dorso-lumbo-sacra; el 26.3o/o, lo refirieron a algún área de las extremidades; el 10.52o/o, refirió dolor a nivel de espinas ilíacas; dolor a nivel de parrilla costal lo refirió un 10.52o/o; dolor localizado a la clavícula, fué referido por el 5.25o/o y dolor reumático? por el 5.25o/o.

El 42.10o/o de pacientes refirieron dolor óseo a nivel de más de un área corporal.

Se encontró, que el 45.16o/o del total de pacientes, presentaron dolor óseo a la palpación y movilización en el examen físico, de ellos, el 50o/o presentaban el dolor a nivel de columna vertebral, uno de estos pacientes, presentó signos por compresión; el otro 50o/o de los pacientes, reveló dolor a nivel de más de un área corporal.

Un 29.03o/o de los pacientes, consultó refiriendo apareamiento y crecimiento de tumefacciones en distintas áreas corporales; el 66o/o de estos pacientes, (6 casos), refirieron tumefacción, crecimiento y "tapazón" de nariz, con dificultad para

respirar, rinorrea, epistaxis recurrente. Dos de estos pacientes habían sido diagnosticados como Rinoscleroma, otro paciente con un pólipo nasal. 5 pacientes (34o/o), refirieron apareamiento de tumefacción, a nivel de región esternal izq., a nivel de región axilar y en el cuello, en ojo derecho, muslo D. y brazo Izq.; y a nivel de maxilar Inf.

A la exploración física, se encontró que el 35.48o/o de paciente presentaban una o más tumefacciones localizadas en algún área, especialmente a nivel de tejidos blandos. Cinco pacientes (45o/o), presentaban tumefacción, deformidad y obstrucción nasal, uno de estos pacientes, tenía además como hallazgo positivo, edema del testículo izquierdo. El otro 55o/o de pacientes, presentaban masas duras en distintas áreas, algunas a nivel de tejidos blandos, y otras parecían estar adheridas a planos profundos. En la literatura, se describen este tipo de lesiones tumorales localizadas a nivel de tejidos blandos, y es a nivel de nasofaringe donde se ha observado cierta mayor incidencia de los plasmocitomas de tejidos blandos, los cuales pueden cursar por muchos años siendo lesiones únicas, sin alteraciones humorales ni celulares a nivel de médula ósea, pueden resolverse con el tratamiento médico o quirúrgico, pero vuelven a presentarse y en muchos de los casos ya no como lesiones solitarias de tejidos blandos.

El 25.59o/o de los pacientes, (5 casos), consultaron por: diarrea, decaimiento-fiebre, dolor-debilidad muscular, debilidades-anorexia, "ardor" de la espalda y del epigastrio; y a uno de los pacientes se les había diagnosticado rinoscleroma con anterioridad.

La sintomatología en los pacientes afectados con Mieloma-Plasmocitoma puede ser muy diversa, dependiendo del área comprometida, del grado de paraproteinemia y/o paraproteinuria, etc. La presencia de fiebre siempre es sugestiva de proceso

infeccioso complicando a la enfermedad, el cual puede estar localizado a cualquier nivel, especialmente a nivel pulmonar; esta marcada susceptibilidad del paciente con mieloma a las infecciones está determinada por una serie de factores de tipo inmunológico que en ellos se encuentra deprimidos.

Al examen físico de estos pacientes, se encontraron signos diversos:

Fiebre estertores crepitantes-matidez basal pulmonar; ascitis-edema severo de miembros inferiores, cardiomegalia, gingivorragia, mal estado general-masas musculares fundidas.

El 29o/o de los pacientes fueron ingresados con impresión clínica de Mieloma Múltiple; 9.67o/o como Rinoscleroma, 9.67o/o, como Desnutrición crónica del adulto-anemia severa secundaria; 6.45o/o, con impresión clínica de tumor nasal; 6.45o/o, como Lmbago; y el otro 38.71o/o (12 casos), fueron admitidos con diversas impresiones clínicas (Osteocondroma, Osteosarcoma, Tumor Blando metastásico (BK), Espondilitis, mialgia dorso-lumbar, Tumor orbitario, Ca. de maxilar inferior, Herniación de Disco, Artritis Juvenil, Fractura de vértebras lumbares, Linfoma subcutáneo, Espasmo muscular).

Algunos pacientes, pueden presentar signos y síntomas bastante sugestivos de Mieloma Múltiple, sin embargo, existe un gran número de pacientes en quienes su sintomatología y signología es muy vaga y es en ellos en donde es más difícil hacer el diagnóstico clínico; muchos pacientes presentan como único hallazgo anemia severa, recurrencia a las infecciones, debilidad generalizada, etc. El diagnóstico clínico se hace más difícil aun, cuando se trata de plasmocitomas de tejidos blandos, ya que es muy amplio su diagnóstico diferencial.

Al 80.7o/o de los pacientes se les efectuó examen de hemoglobina y hematocrito, con un promedio de 9.7 gr/100 ml, 28.5ml/100ml. respectivamente.

Eritrosedimentación globular se efectuó en el 96.7o/o de los

pacientes; con un valor promedio de 63.3 mm/1 hora.

Se describe que los pacientes con mieloma tienden a tener valores bajos de hemoglobina y hematocrito, principalmente cuando la enfermedad se encuentra en un estadio avanzado y más aun si existe compromiso renal manifestado por insuficiencia renal crónica. Los valores de hemoglobina y hematocrito constituyen un factor pronóstico en la enfermedad, pues la hemoglobina por abajo de 9 gramos es de muy mal pronóstico.

La velocidad de sedimentación se encuentra elevada en los procesos mielomatosos, alcanzando algunas veces valores muy por arriba de los 100 mm. en una hora; puede ser el primer indicio para iniciar estudios pensando en hiperglobulinemia.

La proteína de Bence Jones se encontró en un 26.1o/o de las muestras de orina de los pacientes, no se encontró en un 73.9o/o; se efectuó el examen al 74.10o/o del total de pacientes, no se le efectuó la prueba al 25.81o/o.

La presencia de proteína de Bence Jones en orina, orienta mucho más el diagnóstico hacia trastorno proliferativo de células plasmáticas, mielomatosis en primer lugar, pero existen una serie de entidades que pueden cursar con Cadenas ligeras en la orina (proteína de Bence Jones), sin ser necesariamente mieloma-plasmocitoma; se han reportado neoplasias linfoproliferativas, del tracto gastrointestinal, mama, etc. que manifiestan este tipo de paraproteína en la orina, además, existe la llamada gammopatía Monoclonal benigna, que es una entidad en la cual el único trastorno es de tipo humoral, sin existir en ningún área conocida del cuerpo lesión de células plasmáticas, tanto a nivel medular como extramedular.

Existen también las variantes de mieloma, que cumplen otros criterios para ser considerados como tal, pero que no presentan proteinuria de Bence Jones y este es el caso de Mieloma no excretante, cuyo diagnóstico se basa especialmente en la inmunofluorescencia de las células plasmáticas de tejidos medulares y extramedulares afectados. Es en un 20o/o aproximadamente de los mielomas en que se encuentra proteína de Bence Jones, esto dependiendo del tipo antigénico del mismo.

Al 70.96o/o de los pacientes, se les dosificó proteínas totales en sangre, con un valor promedio de 8.82 gr/100ml.

Albumina se dosificó, al igual que globulina al 51.6o/o de los pacientes con valores promedios de 3.52gr/100ml. y 4.72 gr/100ml respectivamente.

La dosificación de proteínas totales, es una prueba de laboratorio de bastante ayuda, ya que puede proporcionarnos los primeros indicios para iniciar la investigación de trastorno de células plasmáticas manifestado por hiperglobulinemia; además es importante conocer la cantidad de albumina de los pacientes con mieloma, pues constituye esta uno de los factores pronósticos, pacientes hipoalbuminémicos tiene peor pronóstico.

A 70.96o/o de los pacientes, se les dosificó creatinina en sangre, al 74.19o/o se le dosificó nitrógeno de urea en sangre, con un valor promedio de 1.86mg/o y 30.54 respectivamente.

Los valores sanguíneos de creatinina y el grado de filtración glomerular, están estrechamente relacionados con relación al grado de compromiso renal, a mayor creatinina y menor filtración glomerular, más severos son los cambios histopatológicos a nivel tubular renal. Se ha observado en grandes series de pacientes, que

aquellos que tenían una filtración glomerular por arriba de 50 mg/ml, no presentaban cambios histológicos renales.

Se efectuó dosificación de calcio al 54.8o/o de los pacientes, fósforo al 58o/o de los pacientes, con un valor promedio de 10.08mg/o y 4.22mg/o respectivamente.

La hipercalcemia que se observa en algunos pacientes con mieloma múltiple es debida a la masiva destrucción ósea, aunque también se ha descrito hipercalcemia incluso con lesiones metastásicas osteolíticas pequeñas, además se cree que las cadenas ligeras asumen una función similar a la paratohormona.

Son importantes los controles periódicos de calcio en los pacientes con mieloma, especialmente si por la enfermedad están condenados a la postración, pues las hipercalcemias mayores de 12 mg. son desfavorables para el pronóstico.

Se efectuó clasificación de anemia a un 32.25o/o de los pacientes, el 60o/o de las anemias fueron normocíticas normocromicas; el 20o/o microcítica hipocromicas, 10o/o era macrocítica hemolítica microangiopática; 10o/o macrocítica normocromica.

En nuestra serie, el tipo de anemia que predominó, coincide con el tipo de anemia reportada en la literatura.

Al 45.16o/o de los pacientes se les efectuó frote periférico, el 64.28o/o de los frotos periféricos efectuados, fueron reportados como muy sugestivos de Mieloma Múltiple.

El 21o/o de los frotos (3 casos), fueron informados con: anormalidades, que no eran mieloma (hipocromía, anemia

narmocítica hipocrómica, macrocitos-cuerpos de Howell Jolly).

En un frote de sangre periférica, puede orientarse el diagnóstico de mieloma múltiple por la presencia de Rouleaux, que se traduce como hipergammaglobulinemia; en raras ocasiones suelen hallarse células plasmáticas en sangre periférica, y cuando esto sucede, generalmente se trata de una diseminación metastásica de la enfermedad, la cual si es masiva, se trataría de una leucemia de células plasmáticas.

Normalmente no se encuentran plasmocitos en sangre periférica, pero pueden hacerse presentes en otras enfermedades que no son mieloma múltiple, tales como: Enfermedad del suero, Rubeola, Mononucleosis Infecciosa, Hepatitis infecciosa.

Estudio de médula ósea por aspiración, se efectuó en el 70.96o/o de los casos (22 pacientes), de las cuales, el 90.90o/o fueron positivas para mieloma-plasmocitoma. 9.1o/o fueron reportadas como normales.

La médula ósea es uno de los métodos diagnósticos más precisos para el diagnóstico de Mieloma-Plasmocitoma, es importante que el infiltrado de células plasmáticas en distintos grados de maduración tengan una marcada predominancia o que la muestra sea netamente monomórfica, es decir, la presencia exclusivamente de células plasmáticas.

El estudio de médula ósea por aspiración puede ser normal en el mieloma solitario del hueso, lesión osteolítica única que con el transcurso del tiempo tiende a generalizarse.

Fueron efectuadas 17 biopsias (54.83o/o), las cuales fueron tomadas de distintas áreas afectadas; el 76.47o/o de estas biopsias

fueron compatibles con Mieloma-Plasmocitoma, el 11.76o/o de estas biopsias fueron compatibles con Mieloma-Plasmocitoma, el 11.76o/o fueron reportadas como sugestivas de mieloma-plasmocitoma (Linfosarcoma Vs. Plasmocitoma, emiloidosis focal).

Dos biopsias fueron reportadas como negativas para mieloma-plasmocitoma (11.76o/o). 30.7o/o de las biopsias positivas para mieloma-plasmocitoma (4 casos), fueron tomadas de la región nasal; uno de los pacientes con plasmocitoma nasal, presentaba además, plasmocitoma en ganglios maxilares y a nivel del testículo; otro de los pacientes con plasmocitoma nasal tenía diagnóstico de Rinoscleroma, hecho 16 años antes de habersele efectuado una nueva biopsia nasal.

En tres pacientes, (23.07o/o), el diagnóstico se hizo por biopsia tomada a nivel de tibia.

En 46.1o/o (6 casos), el diagnóstico se hizo por biopsia tomada de tejidos blandos, de distintas áreas corporales afectadas; (Clavícula, maxilar, ganglio linfático, encía, región pectoral, miembro inferior).

Es la biopsia el método más fidedigno para hacer diagnóstico de plasmocitoma de tejidos blandos; clínicamente es difícil en la mayoría de las veces hacer el diagnóstico, ya que estos se asemejan a una variedad de entidades que se comportan en similares condiciones.

En el 16.1o/o de los pacientes, se observó la presencia de otra entidad clínica simultáneamente con Mieloma-Plasmocitoma; uno de los casos se presentó con leucemia mieloblástica, que es el tipo de leucemia que se ha descrito más frecuentemente relacionada con mieloma.



La coexistencia de una o más enfermedades malignas coexistiendo con mieloma, ha sido frecuentemente observada, se piensa que exista un trastorno en la "vigilancia inmunológica" como coadyuvante para que se manifieste otro tipo de malignidad con mieloma.

35.47o/o de los pacientes recibieron radioterapia. El uso de la radioterapia se ha descrito como de utilidad en aquellos casos de enfermedad localizada (plasmocitoma de tejidos blandos), y en aquellos casos en los cuales existen manifestaciones neurológicas secundarias a compresión del cordón espinal.

54.8o/o de los pacientes recibieron quimioterapia; el 19.35o/o recibieron tratamiento combinado de radioterapia más quimioterapia. Con la introducción de la quimioterapia como principal bastión de la terapéutica en el mieloma, el pronóstico ha mejorado notablemente; y ante todo que ha proporcionado alivio a los pacientes.

La droga que más se utilizó fué la ciclofosfamida, en la mayoría de los casos asociada a prednisona; el melfalan, se administró al 23.5o/o de los pacientes, asociada esta también a prednisona.

Oncovin y uretano también fueron utilizadas.

El 94.1o/o de los pacientes recibieron más de una droga.

El melfalán, es uno de los medicamentos que más se ha utilizado tanto en programas de dosis continua, como en forma intermitente, es la droga que mejores resultados ha dado, especialmente en dosis intermitentes y asociada a prednisona. La ciclofosfamida, es también un medicamento que ha demostrado ser

eficaz en el tratamiento de los pacientes con mieloma, especialmente en aquellos resistentes al melfalan.

El uretano, es un medicamento que se utilizó durante muchos años, sus resultados siempre fueron dudosos.

El 85.7o/o de los pacientes, presentaron complicaciones de la enfermedad, el 35.7o/o presentó más de un tipo de complicación. El tipo de complicaciones lo constituyeron principalmente procesos infecciosos; pulmonares, gastrointestinales, septicemias; otro tipo de complicaciones fueron renales; insuficiencia renal.

Las principales causas de muerte en los pacientes con Mieloma son en orden de frecuencia, Infecciones e insuficiencia renal.

Los procesos infecciosos obedecen a una serie de trastornos presentes en los pacientes con mieloma, tales como una pobre respuesta a anticuerpos debida al aumento del catabolismo de los mismos y a la disminución de la producción de inmunoglobulinas normales por las células plasmáticas, además, está alterada la función leucocitaria por un plasma proteinémico.

Los procesos infecciosos pulmonares a neumococo son los que con mayor frecuencia se venían reportando, sin embargo, en los últimos años se ha visto una incidencia de procesos infecciosos por gérmenes oportunistas como sucede en otros tipos de enfermedades malignas.

La insuficiencia renal, ha sido reportada como una complicación frecuente en los pacientes con mieloma, la cual puede deberse a una serie de causas, principalmente hay insuficiencia renal



secundaria al llamado "riñón de mieloma", lesión tubular inducida por la presencia de material proteináceo dentro de los túbulos, formado este material por cadenas ligeras; otra causa de insuficiencia renal es la hipercalcemia; la nefropatía por ácido úrico, en algunos pacientes que están recibiendo quimioterapia. Cuando la insuficiencia renal en el paciente con mieloma, se acompaña de síndrome nefrótico, lo más probable es que esta sea debida a depósitos de amiloide a nivel glomerular.

#### Complicaciones de la terapia.

Las complicaciones de la terapia, únicamente fueron reportadas en cuatro casos, en tres de ellos se diagnosticó radiodermatitis, y en un paciente alopecia secundaria a la administración de oncovin.

Están bien estudiadas en varios reportes de la literatura las complicaciones inducidas por la terapia en el mieloma, se ha descrito una gran cantidad de casos de apareamiento de una segunda neoplasia después de la administración de quimioterápicos principalmente el melfalan; las leucemias agudas con estadios preleucémicos están bien documentadas, pero una segunda malignidad puede surgir a cualquier nivel después del uso de los agentes alquilantes en el mieloma. A pesar de el alto riesgo en el uso de estas drogas, debe de sopesarse el riesgo en relación al beneficio que podría proporcionarse a los pacientes.

Estudios radiológicos, se efectuaron en el 90.30/o de los pacientes, 61.290/o, estudios de tórax, de los cuales el 57.890/o presentaban lesiones óseas compatibles con mieloma; El 31.570/o de los estudios, revelaban patología no ósea (derrame pleural, enfisema pulmonar, infiltración pleural, cardiomegalia, atelectasias).

10.520/o de los estudios, no revelaron patología a nivel

torácico.

A 19 de los pacientes (61.290/o), se les efectuó estudio radiológico de cráneo, 73.680/o de estos fueron compatibles con mieloma (lesiones líticas, en sacabocado); 15.780/o (3 casos) los estudios fueron reportados como normales, en un estudio se observaron calcificaciones intracraneales anormales (5.250/o), en otro estudio, se observó una deformidad en J de la silla turca (5.260/o).

Estudio radiológico de Columna Vertebral, se efectuó en el 48.380/o de los pacientes, el 930/o de estos estudios manifestaron varios tipos de patología de la que se ha observado en pacientes con mieloma (colapso vertebral, cuerpos vertebrales con densidad ósea disminuida, lesiones osteolíticas de cuerpos vertebrales, desmineralización generalizada, pérdida de la estructuras vertebrales).

Estudios radiológico de extremidades, se efectuó en el 41.930/o de los pacientes; 84.610/o presentaban lesiones compatibles con mieloma, un caso (7.690/o), fué informado el estudio con cambios degenerativos, osteoporosis. Un estudio fué normal.

El 38.700/o de los pacientes tuvieron un estudio radiológico de pelvis, de estos, el 75.670/o presentaron lesiones óseas compatibles con mieloma, un 160/o de los estudios revelaron osteoporosis, un estudio fué reportado como normal, otro estudio revelaba lesiones Osteoblásticas.

Estudio radiológico de huesos de la cara, se efectuó en 6 casos (19.30/o), de estos, el 83.30/o presentaban lesiones osteolíticas.

Al 78.50/o de los pacientes que tuvieron estudio radiológico,

se les efectuó 2 o más de dichos estudios de distintas áreas.

La afectación ósea por el mieloma, es una de las más frecuentes manifestaciones de la enfermedad y una de las más graves, aunque algunas lesiones óseas pueden cursar por varios años "asintomáticas" son las menos frecuentes. La severidad de las lesiones óseas depende en muchos de los casos del tipo antigénico de mieloma.

Las lesiones que se han considerado como clásicas son las lesiones en sacabocado, especialmene si estas se presentan en cráneo, en el presente estudio, fué el tipo de lesión que predominó, solamene en un caso el estudio radiológico de columna fué informado con cambios osteoblásticos, pero en este mismo paciente existían lesiones osteolíticas a nivel del cráneo. El llamado mieloma osteoblástico es un tipo muy poco frecuente, asociado a mieloma IgE, con mayor sintomatología de compresión, la fosfatasa alcalina del suero se encuentra elevada; aparte de las lesiones osteoblásticas, su comportamiento clínico es similar a el resto de los mielomas osteolíticos.

A un 25.8o/o de los pacientes se les efectuó electroforesis de proteínas, 75o.0o/o eran compatibles con mieloma 25o/o del estudio no mostró anormalidades; el 12.5o/o fue informada compatible con carcinomatosis.

La electroforesis de proteínas en el mieloma nos determina la presencia de picos monoclonales, la inmunoglobulina "anormal" o componente M; es necesario efectuar inmunolectroforesis para determinar exactamente el tipo de inmunoglobulina, y esto es importante, pues el pronóstico en el mieloma varía de acuerdo al tipo antigénico de inmunoglobulina presente. No se efectuó inmunolectroforesis de proteínas del plasma ni de orina en

ninguno de los pacientes estudiados.

El presente trabajo, demuestra que el mieloma múltiple se puede presentar con una serie de signos y síntomas diversos, además pone de manifiesto que las lesiones extramedulares de tejidos blandos no son más que parte del espectro de la enfermedad y que casi en ninguno de los casos fué de tipo "solitaria".

Se recalca en que el diagnóstico debe de ser preciso, para mejorar con ello el pronóstico de la enfermedad.

En nuestro medio, el diagnóstico de mieloma múltiple se corrobora por estudios histopatológicos, las técnicas inmunohistoquímicas son poco utilizadas.

## CONCLUSIONES

1. El Mieloma Múltiple se presentó con mayor frecuencia en el sexo masculino.
2. La enfermedad fué mucho más frecuente a partir de la cuarta década.
3. El dolor óseo fué el principal síntoma y signo por el cual consultaron los pacientes.
4. Los valores promedio de Hemoglobina y Hematocrito, estuvieron por debajo de lo normal; así mismo, la eritrosedimentación globular se encontró en valores arriba de los normales.

El tipo de anemia más frecuente fué la Anemia Normocítica Normocrómica.

La Proteinuria de Bence Jones fué positiva en un pequeño porcentaje de los pacientes.

El Rouleaux, fué el principal hallazgo en el frote periférico.

El diagnóstico de Mieloma Múltiple-Plasmocitoma se hizo en base a los hallazgos de la médula ósea por aspiración y biopsias de distintas áreas afectadas.

Mieloma Múltiple asociado a otras entidades tuvo una baja incidencia.

La base del tratamiento fué la quimioterapia, utilizándose en

la mayoría de los pacientes dos o más drogas.

10. Los procesos Infecciosos fueron el tipo de complicaciones más frecuentes.
11. Las áreas óseas más frecuentemente afectadas fueron las del cráneo y tórax.
12. La electroforesis de proteínas, se efectuó en un bajo número de pacientes; y en quienes se efectuó, esta fué compatible con el diagnóstico de Mieloma Múltiple.
13. En ninguno de los pacientes se determinó el tipo antigénico de Mieloma, ya que a ningún paciente se le efectuó Inmunolectroforesis de proteínas en plasma ni orina.
14. No pudo determinarse la sobrevida de los pacientes, debido a la solicitud de egreso de ellos.

## RECOMENDACIONES

1. Efectuar estudios más completos en los pacientes en quienes se sospeche Mieloma Múltiple, para llegar a un diagnóstico más preciso; ya que el pronóstico de los mismos dependerá mucho de ello.
2. Efectuar el seguimiento de los pacientes como parte de un buen manejo integral, además de poder así determinar la sobrevida de la enfermedad en nuestro medio.
3. Instruir debidamente al paciente sobre su enfermedad, la evolución y el pronóstico de la misma.

## BIBLIOGRAFIA

1. Abdou, Nahib I.; Nancy L. Abdou: The monoclonal natura of lymphocytes in Multiple Myeloma.  
Ann. Int. Med. 83, 42-45 Jul. 1975.
2. Alarcon-Segovia, Donato: Las Vasculitis Necrosantes.  
Clin. Med. N. Am. 241-260 Mar. 77.
3. Almer, Larsdof: Acute Myeloma.  
Acta. Med, Scand. 199, 543-544 1976.
4. Archimandrites, A.J.; A. Fertakis;  
S. Bardsokes, G. aAlegakis, K. Melisinos: Eithema Elevatum Diutinum and IgA Myeloma: an interesting association.  
Br. Med, J. 2, 613-614 Sep. 3, 1977.
- Ariza, A.; F. Guilol, G. Rufi y V. Pac: Anomalías de los Lípidos en el Mieloma Múltiple.  
Rev. Clin. Esp. 149(2) 30 abril 1978.
- Bardinas, F.; Rodríguez-Rosin R., Multiple Myeloma with pleural involvement.  
Am. rev. Respo. Dis. 110:82-87, 1978.
- Bell, Richard; John R. Sullivan  
David J. Fone; Thomas Hurley: Carcinoma of breast ocurrence after treatment with



melphalan for Multiple Myeloma.

8. Bernier, George M.; Jack H. Berman and Michael W. Fragner: Plasma Cell leukemia with excretion of half-molecules of immunoglobulin A (gamma 1 lambda 1).  
Ann. Int. Med. 86:572-575 1977.
9. Beutler, Steven M.; David F. Fretzin; Wellington Jao, Richard Desser: Xanthomatosis resembling Scleroderma in multiple myeloma.  
Arch. Pathol. Lab. Med. 102 nov 78 567-71.
10. Bernier, George M.; Vicent Del Duca Jr. Robert Bereton and Richard C. Graham Jr.: Multiple myeloma with intramedullary masses of M-component
11. Balcells, A.: La clínica y el Laboratorio.  
Ed. Marín 10a. Ed. 1974. 82-88.
12. Braugar, Nasham; Raphael Loboshitsky:  
Arch. Int. Med. vol. 137 jul 77 914-16.
13. Bonet, Jonh D.; Myeloma and other paraproteynemias.  
Postgrad. Med. 61(2): 216-220 feb. 1977.
14. Björkhlm, M.; Holm H. Mellstedt and A. Sjögren: Extensive nodular infiltration of extra osseus tissues in human myelomatosis.  
Act. Med. Scand. 200, 139-142 1976.
15. Chicas, G., D. E. Jonhson, A.G. Ayala: Plasmocytoma of testis presenting as primary testicular tumor.  
Urology XI, (1): 90-92, 1 Jan. 1978.
16. Crowley, James W.; Hollowell Churchill James Simon; Absence of lymphocyte immunoglobulin production in chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma.  
Ann. Int. Med. 137: 232-235 1977.
17. Coughlin, Chistoper; Edward S. Greenwald, William C. Scarft, Shirley Grossman: Myelofibrosis associated with multiple myeloma.  
Arch. Int. Med, 38, 590-592 ap. 1978.
18. Clough, Virginia; I.W., Delamore: Multiple myeloma in a young woman.  
Ann. Inte Med. 84; 441-443 1976.
19. Chenais, F.; Virella, C.D. Paul Liu And Thomas Whittle Jr: Atypical B cell dyscrasia sith Bence Jones proteinuria and intracellular repetion of gamma chain.  
Acta Haematol. 58:166-172 1972.
20. Chopra, Deepak Eugene P. Clerkin: Hipercalcemia y enfermedades malignas  
Clin. Med. N. Am. Mar. 1975.
21. Conklin, Richard; Raymond Alexanian: Clinical Clasificacion

- of plasma Cell Myeloma.  
Arch. Int. Med. 135(1):32-36 Jan. 1975.
22. Cohen, Harvey J.; Wayne Rundler: Managing the complications of Plasma cell myeloma.  
Arch. Int. Med. 135(1):177-184 jan 1975.
23. Damacco, Franco; Jan Waldenström: Bence Jones proteinuria in Bening monoclonal gammopathies.  
Acta Med. Scand. 184, 403-409 1968.
24. De franco, Ralph A.; Robert Kooke, John F. Wright and Richardo L. Humpherey: Renal Funtion in patients with multiple myeloma.  
Medicine 57(2):151-166 march 1978.
25. Dalke, Miriam B.; Peter C. Nowell: Chromosomal abnormalities and dyserythropoiesis in the preleukaemic phase of Multiple Myeloma.  
Br. J. Heamatol. 1975 31, 111-116.
26. Erkin, J.G.; R.M. Rowman; J.O.D. Alexander, G.A. Sekoni: Pruritus as a presentation of mielomatosis.  
Br. Med. J. 6062(1):687-688 12 march 1977.
27. Feldstein, C.A., E. Quiroga Micheo: Plasmocitoma Cutáneo.  
Rev. Clin. Esp. 147(5):545-548 15 dic. 77.
28. Frantzen, E.; H. Hertz, J. Matzke: Protein studies in cerebrospinal fluid and neurological symptoms in myelomatosis.  
Acta. Neurol. Scand. 45, 1-17 1969.
29. Feest, T.G.; P.S. Burges; S.L. Cohen: Succsseful treatment of Myeloma kidney by diuresis and plasmapheresis.  
Br. Med. J. 503-504, feb. 28 1976.
30. Grimes, S.M.; P.D. Roberts: Subcorneal pustulosis and IgA myelomatosis.  
Br. Med. J. 6060(1):550 feb. 26 1977.
31. Golggen-Lamping, Chistie; Sigmundo B. Khan: Gastrointestinal polyposis in multiple Myeloma.  
JAMA 239(17):1786-1787 ap. 28 1978.
32. Hobs, J.R.; Evans, O.M. Wrong: Renal tubular obstruction by mucopritein from adenocarcinoma of pancreas.  
Br. Med. J. 2:83-89 1974.
33. Hamburger, Anne; and Sydney E. Salmon: Primary biossay of human myeloma stem cells.  
J. Clin. Inv. vol. 60, 846-853 jun. 77
34. Hayhoe, F.G.J.; Zofia Neuman: Cytologi of myeloma cells.  
J. Clin. Pathol. 29, 916-922 1976.
35. Hoffmann, Klaus, Richard A. Raudden: Multiple myeloma and chronic lymphocytic leukemia.

- Ann. Int. Med. 137:232-235 1977.
36. Hewell, G.M.; R., Alexanian: Multiple myeloma in young persons  
Ann. Int. Med. 84:441-443 1976.
37. Holliday, Douglas; Frederick R. Davey;  
Frank Call; America A. Morucci: Identification of intracellular immunoglobulin in extramedullary myeloma  
Arch. Pathol. Lab. Med. 101, 552-25 77.
38. Jancelewicz, Zysnurt, Kiyosh Takatsuke,  
Susumi Sugai, Waldemar Pruzansky: IgD myeloma.  
Arch. Int. Med 135(1):87-93 Jan 1975.
39. Jones, Susan V.; H. McFarlane: T and B cells in myelomatosis.  
Br. J. Haematol. 31, 545-552 1975.
40. Jacobs, Peter; Danny Dubovsky;  
Helen S. King: Maintenance therapy in Myeloma; risk versus benefit.  
Br. Med, J. 5981(3):490, aug. 1975.
41. Jariwalla, A.G., P.H. Adams: The coexistence of Multiple Myeloma with other neoplasia.  
JAMA vol. 240, 28, dec. 8 1978.
42. Kyle; Robert A.; Lila R. Elveback: Management and prognosis of multiple myeloma.  
Mayo Clin. Proc. 51(11):751-60 nov 1976.
43. Kintzer, John; Edward Rosenox III,  
Robert A. Kyle: Thoracic and Pulmonary abnormalities in Multiple Myeloma.  
Arch. Int. Med. 138, 727-720 may 1978.
44. Kyle, Robert A.; Edward S. Henderson  
Victor L. Randolph, William R. Budge: Multiple Myeloma, acute leukemia and Hodgkin's disease.  
Cancer 37(3):1496-1499 march 1976.
45. Kardinal, Carl G.: Multiple Myeloma in husband and wife.  
JAMA jan 2 1978. 239(1):22-23.
46. Kyle, R.A.; Hoth C.W. Jr.  
Carbone, P.: Multiple myeloma in spouses.  
Arch. Int, Med. 127 944-946 1971.
47. Kohli, Romesh, Adrian Vladutin: Multiple Myeloma in a young person.  
JAMA 239 295-296 jan. 25 1978.
48. Kapodia, Siloob: Cytological diagnosis of malignant pleural effusion in myeloma.  
Arch. Pathol. 101 534-535 oct. 1977.
49. Kozura, Mitsmo; Hideo Benoky  
Hidekatsu, Sugimoto; Kouko Sakai  
and Jiroschi Ilayashi: A case of lambda type tetramer Bence Jones proteinemia.  
Acta Haematol. 57:359-365 1977.

50. Khakeeli M, Keane WM, Lee Gr: Sideroblastic anemia in Multiple Myeloma: Preloukemic change.  
Blood 41:17-25 1973.
51. Leavell, Thorup: Hematología Clínica.  
2a. Ed. Interamericana. 1976.
52. Levin, William C.: Multiple Myeloma.  
Arch Int Med. 135(10:27 Jan 1975.
53. Law, Ivan P.; Herbert S. Plovnich  
David G. Bedow: Multiple myeloma sideroblastic anemia and acute leukemia.  
N. Engl. J. Med. 294(3):164. jan 15 76.
54. Llee, Stanley; L. Fred Rosner:  
William Ruberman and Sideny Gabery: Mu chain Disease  
Ann. Int. Med. 75:407-414 1971.
55. Mancilla, Raul; Gustave L. Davis: Nosecretory multiple myeloma  
Am. J. Med. 63 1015-1022 1977.
56. Mellstedt, H.  
D. Killander and D. Petterson; Bone marrow kinetic studies on three patients with myelomatosis.  
Acta Med. Scand. 202(5):413-417 1977.
57. Mellstedt, H.; M. Björkholm  
adn g. Holm: Interitent melphalan and prednisolona therapy in plasma cells myeloma.  
Acta Med. Scand. 101:5-9, 1977.
58. Meites, Dina: Uri Segsahn  
and Bracha Ramot: Multiple Myeloma with terminal eritroleukemia.  
Acta Haematol. 55:358-362 1976.
59. Mandel, E.M.; D. Lask.  
S. Wiss; L. Kende and M. Djaldtti: Multiple myeloma associated with Kaposi sarcoma.  
Acta Haematol. 58:120-128 1977.
60. Martí, J.; Bort, J.F. Ascaso  
Gimilo, F. alcacer García;  
V. Gimer Marco A. Hernández Mijares: insuficiencia renal crónica como primera manifestación de mieloma múltiple.  
Rev. Clin. Esp. 141(2):145-149 30 ab. 77
61. Mehta, A.D.: Regression of amiloidosis in multiple Myeloma.  
Br. J. Clin Prac. 31(12):358-359 1971.
62. McCarthy, Patrick J.;  
Barry Shmookler, Lawrence E. Pierce: Fatal Bone-marrow pulmonary emboli in Multiple Myeloma.  
Ann. Int. Med. 86,317 mar. 1977.
62. Perillie, Pasquale: Myeloma and pernicious anemia.  
Am. J. Med. Sci. 275(1):93-97 jan-feb 78.
64. Plagieroni, Teresa and  
Malcom R. MacKenzie: Studies on the pathogenesis of an immune defect in multiple myeloma.  
J. Clin. Inv. 59 1120-1132 jun. 1977.

65. Rosen, Barbara J.: Multiple Myeloma  
Clin. Med. N. Am. 1975
66. Rosner, Fred: Secondary neoplasms in multiple  
myeloma  
JAMA 237(2):120 jan. 1977.
67. Robbins, Stephen M.  
Deepak Chopra: Multiple Myeloma and multiple neoplasms.  
JAMA 236(4) oct. 4 1976.
68. Riggs, Shirley A.;  
Andre N. Minuth, Guillermo A. Nottebohn  
Roger D. Rossen, Wadi N. Suki: Plasma cells in urine  
occurrence in multiple myeloma.  
Arch. Int. Med. 135 1245-1247 sep  
1975.
69. Rodríguez, Antonio R.;  
Charles L. Luther, Frandes W. Coleman: Osteosclerotic  
Myeloma  
JAMA 236(16):1852-1874 oct. 18  
1974
70. Rosner, Marshal R.;  
Esteven L. Berk, Peter a. Rice: Pneumococcal bacteremia  
diagnosed by peripheral blood smear  
in multiple myeloma.  
Arch. Int. Med 138, 1720-21 nov.  
78.
- 71; Rapaport, S.I.: Introducción a la Hematología  
Ed. Salvat, 1975.
72. Rogers II, John, S. spahr  
David Judge, Lottie A. Verano  
Alsine Eysler: Myeloma IgE with osteoblastic lesions  
Blood 49, 295-299 feb. 1977.

73. Rubio Rubio, J.M.; C. Leon Romero  
F. Trujillo Rodríguez A. Fernández V.  
A. Aznar Reig: Enfermedad de cadenas ligeras y  
hepatocarcinoma casos clínicos y  
revisión de otras gammopatías  
monoclonales. R. clin. Esp.  
149(6):619-622 Jun. 1978.
74. Robbins, Stanley L.: Patología estructural y Funcional  
Ed. Interamericana 2a. Ed. 1975.
75. Rosner, F. Wrunwald H.: For acute leukemia group B  
multiple myeloma terminating in  
acute leukemia  
Am.J. Med. 57:597- 1976.
76. Rodríguez, José M.  
Steven Lam. Robert Silber: Multiple myeloma with cutaneous  
involvement.  
JAMA 237(24). jun. 1977.
77. Sodeman, Jr. William A.  
William A. Sodeman: Fisiopatología Clínica.  
5a. Ed. Interamericana.
78. Solomon, Alan: Homogeneous (monoclonal)  
immunoglobulins in cancer.  
Am. J. Med. 63(2):169-176 aug.  
1977.
79. Simon, Toby L., Indulal K. Rughani,  
David J. Pearson, Donald W. Hebard: Multiple  
Plasmocytomas with thoracic and  
biliary involvement.  
Arch. Int, Med, 138 Jul. 1978  
1165-66



80. Sánchez Fallos, J. El binomio preleucemia-leucemia. Un desafío a la imaginación hematológica. Rev. Clín. Esp. 151(5):347-355 Dic. 15 78.
81. Tursz, Thomas; Georges Flandrin, Jean-Claude Broner Jean Briere. Narcine Seligmann: Simultaneous occurrence of acute myeloblastic leukemia and multiple myeloma without previous chemotherapy. Br. Med. J. 2, 642-643 1974.
82. Taylor, James; Lens A. Lewes, John D. Battle. Antan Butkur. Abel L. Roberston, Shvad Deoehar Henry H. Roenigk: Plane xantoma and multiple myeloma with lipoprotein-paraprotein complexing. Arch. Dermatol. 14, 425-431 march. 14 78.
83. Turk, J.L.: Inmunología en Medicina Clínica. William Heineman Medical Books ltd. 1972.
84. Tursz, Thomas; Jean-Claude Brouat Georges Flandrin, Françoise Danon Jean-Pierre Calwell, Maxim Soligmann: Clinical and pathological features of Waldenström macroglobulinemia In seven patients with serum monoclonal IgG or IgA. Am. J. Med. 63, 499-502 oct. 1977.
85. Wiltshaw, E.: The natural history of extramedullary plasmacytoma and its relation to solitary myeloma of bone and

myelomatosis. Medicine. 55(3):217-238 may. 1976.

86. Whan-Min, Kyung; Douglas Cain Phillis Jyorkey: Myeloma-like lesions of the kidney occurrence in a case of acine cell adenocarcinoma of the pancreas. Arch. Int. Med. 136:1299-1302 nov. 76
87. Warrington, Richard J. et. al: Insidious rifampin-associated renal failure with light-chain proteinuria. Arch. Int. Med, 173 Jul 1977.
88. White II, Gilbert Robert J. Jacobson, Richard A. Binder Reinhold P. Linke, and George G. Glenner: Immunoglobulin D myeloma and amyloidosis: immunochemical and structural studies of Bene Jones and amyloid fibrillar proteins. Blood. 46(5):713-721 1975.
89. Wintrobe, Maxwell, Clinical Hematology. Published in Great Britain by Henry Kimpton Publisher, London. Printed in U.S.A. Seventh Ed. 1974.

*Br. Liltzy Evelyn Vargas Borja de Anzueto*

*Dr. Rolando Beber Díaz*  
*asesor*

*Dr. Héctor Federico Castro*  
*Revisor*

*Dr. Julio de León M.*  
*Director de Fase III*

*Dr. Raúl A. Castillo R.*  
*Secretario General*

*Vo.Bo.*

*Dr. Rolando Castillo Montalvo*  
*Decano*