

Mieloma múltiple

Una enfermedad subestimada

QFB Rubén Doroteo Alvillar, Manager for Development of Market LATAM, Sebia.

El Mieloma Múltiple (MM) es una neoplasia de células plasmáticas multifocal que afecta a la médula ósea, consecuencia de la proliferación anormal de las células plasmáticas (plasmocitos) en el hueso. Esta enfermedad se caracteriza principalmente por la presencia de anemia, hipercalcemia, insuficiencia renal y lesiones óseas: definición de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Es considerado el segundo tipo de cáncer sanguíneo más frecuente después del Linfoma no Hodgkin, y representa alrededor del 1% de las neoplasias malignas, aproximadamente un 2% de las muertes oncológicas en el mundo y del 10 al 15% de las neoplasias hematológicas.

De acuerdo con las guías mexicanas de Mieloma Múltiple en nuestro país corresponde del 4 al 8% de las enfermedades oncohematológicas. El mieloma múltiple rara vez afecta a sujetos menores de 30 años y 90% de los casos son pacientes mayores de 50 años. El riesgo de padecer mieloma múltiple es 3.7 veces mayor para los individuos con un familiar de primer grado que haya sufrido la enfermedad.

El mieloma múltiple es una enfermedad que suele ser precedida por una condición premaligna denominada Gammopatía Monoclonal de Importancia Incierta (MGUS, del inglés monoclonal gammopathy of undetermined significance), misma que **habitualmente progresa a mieloma múltiple a una tasa de 1% por año.**

En algunos pacientes la enfermedad se manifiesta en un estado intermedio asintomático, pero más avanzado que MGUS, denominado mieloma múltiple indolente (o Smoldering Myeloma). El mieloma múltiple indolente o asintomático progresa a mieloma activo o sintomático, a una tasa de 10% por año durante los primeros cinco años a partir de su diagnóstico.



Desafortunadamente los médicos de primer contacto desconocen o pueden pasar desapercibida la enfermedad por lo que se pierde un tiempo muy valioso antes de diagnosticarla, en términos generales, la persona afectada es referido al médico especialista en un estadio muy avanzado (estadio 2 y 3), lo que deteriora mucho al organismo y se presentan complicaciones muy severas, se considera que existe un periodo promedio de 1 año después del inicio de estos síntomas para que sea referido a un médico hematólogo.

Según recomendaciones del Consenso para el Trabajo de Investigación Estandar: Tercer informe del Taller Internacional sobre el Mieloma, desde el 2011 recomiendan entre otras pruebas para el diagnóstico de mieloma múltiple, evidenciar la existencia en suero u orina de la proteína monoclonal (también denominado proteína M, componente M o paraproteína) mediante:

- Cuantificación de inmunoglobulinas séricas por nefelometría
- Electroforesis de proteínas en orina y suero
- Electroforesis por Inmunofijación en suero y orina
- Determinación de las cadenas ligeras libres exclusivamente en suero

La inmunofijación y la prueba de cadenas ligeras libres en suero están indicadas en pacientes en quienes existe una fuerte sospecha de mieloma, pero la electroforesis de proteína sérica de rutina resulta negativa. **Las pruebas séricas son particularmente útiles para el diagnóstico y vigilancia de mieloma secretor único de cadenas ligeras y de pacientes con mieloma oligosecretor o no secretor.**

La β_2 -microglobulina, la albúmina y la lactato deshidrogenasa sérica son necesarias para el pronóstico.

Respecto al componente M, no existe una concentración específica según la OMS, pero se ha establecido que en la mayoría de los casos la proteína monoclonal es mayor de 30 g/L para IgG y mayor de 25 g/L para IgA o mayor de 1 g/24 horas de cadenas ligeras en orina, aunque algunos pacientes con mieloma sintomático tienen concentraciones menores a éstas.

En cuanto a las células plasmáticas clonales en la médula ósea, generalmente exceden de 10% de células nucleadas, pero la OMS determina que no existe una concentración mínima, porque 5% de los pacientes tienen concentraciones menores a 10%.

	MGUS	Mieloma Múltiple Indolente	Mieloma múltiple
Concentración sérica de proteína M	< 30 g/l	< 30 g/l	Sin valor de referencia
Porcentaje de células plasmáticas anormales en médula ósea	< 10 %	< 10 %	> 10 %
Daño al órgano blanco**	-	-	+

* Al menos presente uno de los dos criterios

** Daño al órgano blanco incluye hipercalcemia, falla renal, anemia y lesiones óseas (criterio CRAB)

El criterio más importante para determinar que se trata de mieloma múltiple sintomático son las manifestaciones de daño a órgano blanco, que incluyen: anemia, hipercalcemia, insuficiencia renal, daño óseo o infecciones recurrentes (también identificados como criterios CRAB por sus siglas en inglés):

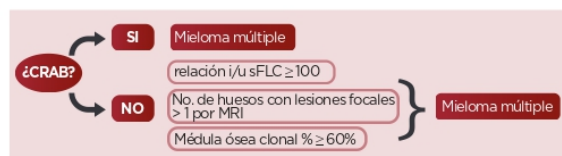
Hipercalcemia	- Ca \geq 11.5 mg/dL; - o nivel de calcio > 1 mg/dL, sobre el límite superior del rango normal
Insuficiencia renal	- Creatinina > 2mg/dL; - o clarificación estimada de creatinina < 40 ml/min
Anemia	- Hb < 10g/dL; - o nivel de Hb > 2 g/dL debajo del límite inferior del rango normal
Lesiones Óseas	Lesiones líticas, osteopenia severa o fracturas patológicas

Los criterios para el diagnóstico de MM fueron actualizados en 2014 por el Grupo Internacional de Trabajo sobre Mieloma con la finalidad de mejorar las opciones de tratamiento, los estudios mostraron una mejor supervivencia para pacientes con SM (Smoldering Myeloma) por su alto riesgo de desarrollar MM y para mejorar los métodos de diagnóstico (pruebas de laboratorio, imagen):

Uno o más de los siguientes marcadores de malignidad:

- Porcentaje clonal de células plasmáticas de la médula ósea \geq 60%
- Relación de cadenas ligeras libres en suero: \geq 100
- Lesiones focales en estudios por imagenología >1

En conclusión, en caso de no presentar las manifestaciones de daño a órgano blanco (CRAB) pero existe una alta probabilidad de que el paciente presente mieloma múltiple se pueden utilizar los anteriores criterios (incluyendo la determinación de cadenas libre y ligeras) para el diagnóstico diferencial.



BIBLIOGRAFÍA

1. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, P. Moreau et al., April 2017
2. Primer Consenso Nacional de Mieloma Múltiple por Hematólogos del ISSSTE, Rev Hematol Mex 2015.
3. The Diagnosis and Treatment of Multiple Myeloma Christian Gerecke, Stephan Fuhrmann, Susanne Striffler, Martin Schmidt-Hieber, Hermann Einsele, Stefan Knop, 2016
4. Consensus recommendations for standard investigative workup: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 3, Dimopoulos M et al. 2011