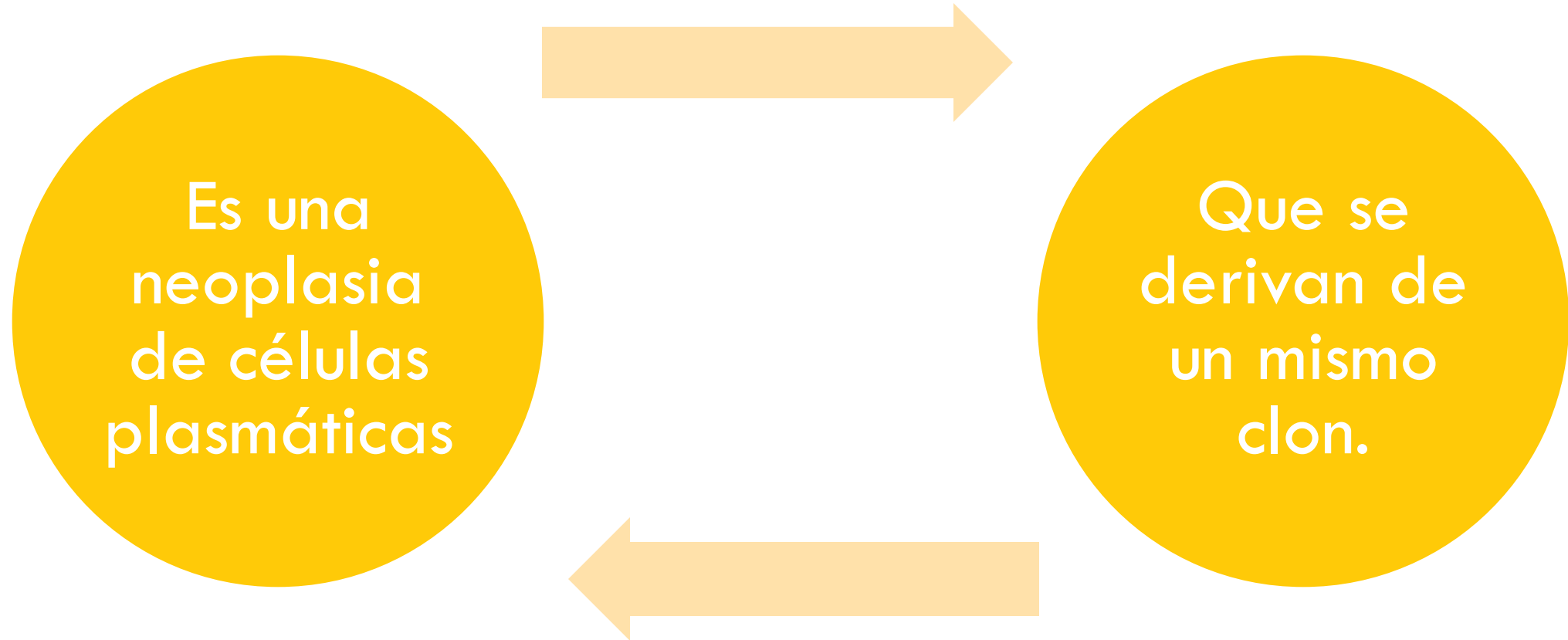


MIELOMA MÚLTIPLE

Daniela García Penagos

CONCEPTO



EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia aumenta con la edad, siendo los 68 años la mediana de edad en el momento del diagnóstico.

Afecta más a varones que a mujeres

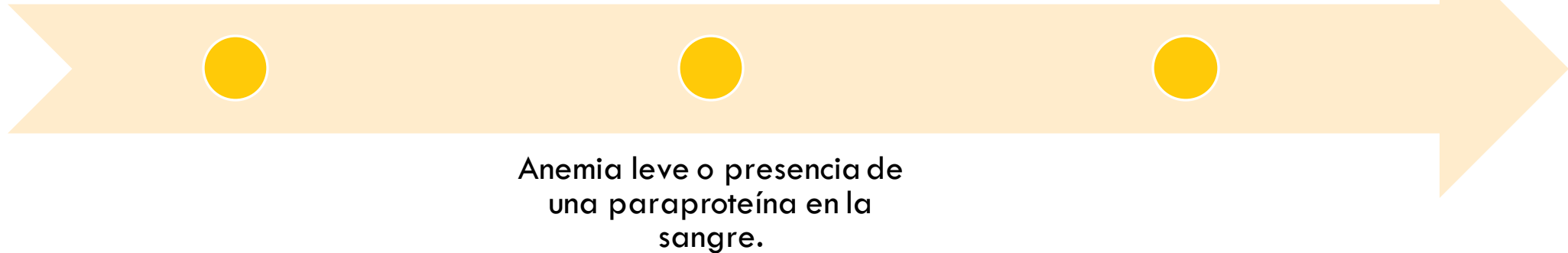
Representa el 1% de todos los cánceres

Es el 13% de neoplasias hematológicas.

PATOGENIA Y CLÍNICA

Entre el 20-30% de las personas con mieloma están asintomáticas y su diagnóstico es casual, al encontrarse velocidad de sedimentación globular (VSG) elevada

En algunos casos el mieloma no progresa con el paso del tiempo y se denomina mieloma indolente o quiescente.



PATOGENIA Y CLÍNICA



Enfermedad ósea

Se debe a la aparición de lesiones osteolíticas.

La osteólisis se produce como consecuencia de la proliferación de células tumorales y de la destrucción del hueso por parte de los osteoclastos activados por la acción de factores estimulantes de los osteoclastos segregados por las propias células tumorales.

PATOGENIA Y CLÍNICA/ ENFERMEDAD ÓSEA

El dolor óseo es el síntoma más frecuente del MM

Se manifiesta como dolores de espalda y costillas que empeoran con los movimientos

Las lesiones osteolíticas del mieloma predominan en huesos hematopoyéticos, tales como cráneo, costillas, vertebras, pelvis y epífnis.

Ante un dolor localizado y persistente en un paciente con mieloma, hay que sospechar una fractura patológica

PATOGENIA Y CLÍNICA

Infecciones



Como consecuencia de la alteración de la inmunidad humoral, disminución de la concentración de inmunoglobulinas normales y tratamiento con corticoides



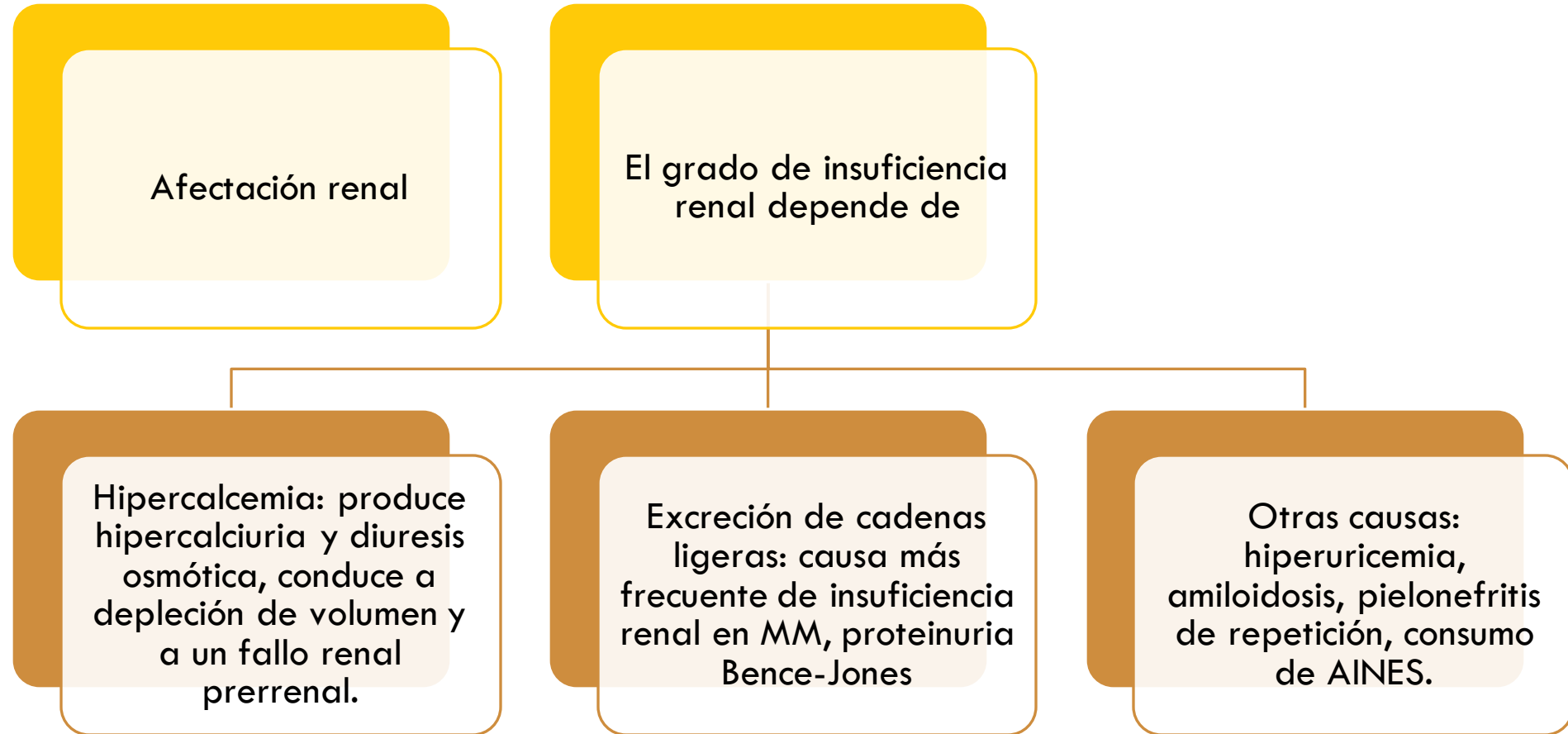
Por gérmenes encapsulados fundamentalmente de neumonía y pielonefritis.

Patógenos habituales:

Pulmón: *S. pneumoniae*,
Staphylococcus aureus,
Klebsiella pneumoniae.

Riñón: *E. coli* y otros Gram (-)

PATOGENIA Y CLÍNICA



PATOGENIA Y CLÍNICA

Insuficiencia de médula ósea

Se produce anemia como consecuencia del proceso de ocupación de la médula ósea por las células plasmáticas

Hipercalcemia

Hasta en el 30% de los mielomas, siempre con gran masa tumoral.

Produce síntomas como: astenia, anorexia, náuseas, vómito, poliuria, polidipsia, etc.

Hiperviscosidad

Aparece en mielomas IgM, mielomas de tipo IgG 3, y con menor frecuencia IgA

Síndrome de hiperviscosidad: presencia de alteraciones neurológicas.

Plasmocitomas extramedulares

Masas tumorales que aparecen fuera de la médula ósea.

Frecuentes en el tejido linfóide ORL.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Hemograma y frotis de sangre periférica.

Es característica la anemia normocítica normocrómica con gran elevación de la VSG

Aparecen células plasmáticas en sangre periférica (leucemia de células plasmáticas)

En fases avanzadas, como consecuencia de la mieloptisis, se producen leucopenia y trombocitopenia.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Estudio de la hemostasia

- Pueden existir alteraciones de coagulación, como prolongación del tiempo de hemorragia por alteración plaquetaria por la paraproteína (enfermedad de Von Willebrand adquirida)

Aspirado/ biopsia de médula ósea

- La médula ósea presenta un porcentaje de células plasmáticas superior al 10% siendo criterio mayor cuando es más del 30%

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Estudio del
componente
monoclonal:

Estudios en sangre:

Electroforesis de proteínas séricas. Se obtiene proteinograma que objetiva una banda densa que corresponde a la paraproteína (pico monoclonal) o componente M

Inmunofijación

Cuantificación de las inmunoglobulinas

Cuantificación de cadenas ligeras y componente monoclonal

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS/ESTUDIO DEL COMPONENTE MONOCLONAL



Estudio en orina:

- Detección del componente monoclonal mediante electroforesis en orina de 24h
- Detección de cadenas ligeras, lo que recibe el nombre de proteinuria de Bence-Jones. Se realiza mediante electroforesis
- Cuantificación de cadenas ligeras libres en orina.

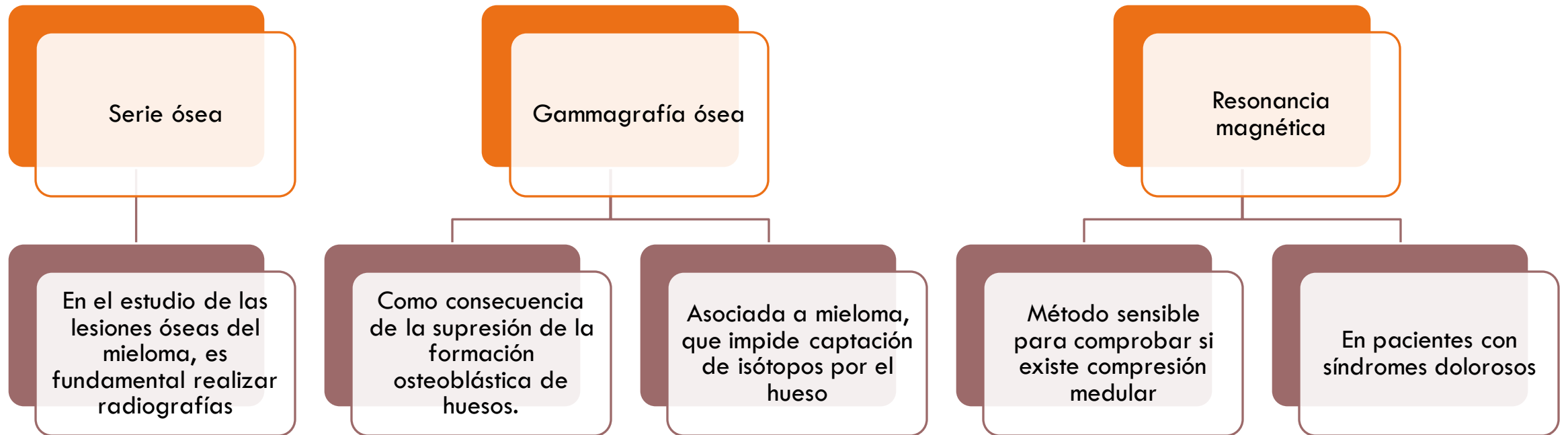
BIOQUÍMICA SÉRICA

Puede existir hipercalcemia, hiperuricemia y elevación de la viscosidad sérica

Parámetro fundamental: elevación de la B2-microglobulina, cuya concentración refleja directamente la masa tumoral de mieloma.

La proteína no es patognomónica del MM y aparece también en otras neoplasias

ESTUDIO RADIOLOGÍCO



DIAGNÓSTICO

Criterios de SWOG



Se considera diagnóstico de mieloma cuando se reúne criterio A o el criterio B con criterios menores.

Cuando existe aisladamente el criterio C

O cuando se reúnen criterios menores entre sí.

Criterios de Kile



Se exige presencia de más de 10% de células plasmáticas en médula ósea

Componente M en suero: IgG > 3g/dl, IgA > 2g/dl

Cadenas ligeras en orina > 1g/24h

Lesiones osteolíticas.

CRITERIOS DEL SWOG

Criterios del SWOG		
Criterios mayores	A	Plasmocitoma en biopsia tisular
	B	Células plasmáticas en médula ósea superiores al 30%
	C	<ul style="list-style-type: none">• Pico monoclonal sérico superior a 3,5 g/dl si es IgG• Pico monoclonal sérico superior a 2 g/dl si es IgA• Proteinuria de cadenas ligeras superior a 1 g al día
Criterios menores	1	Celularidad plasmática en médula ósea entre el 10% y el 30%
	2	Pico monoclonal inferior al considerado como criterio mayor
	3	Lesiones osteolíticas radiológicas
	4	Disminución de inmunoglobulinas normales

CRITERIOS DEL KYLE

Criterios de Kyle	
1	Más de 10% de células plasmáticas en médula ósea
2	Demostración de plasmocitoma
3	Componente M en suero: IgG > 3 g/dl, IgA > 2 g/dl
	Cadenas ligeras en orina >1 g/24 h
	Lesiones osteolíticas

Tabla 15.1. Criterios diagnósticos de mieloma múltiple

ESTADIFICACIÓN ESTADIOS MIELOMA SEGÚN DURIE-SALMON

Estadio	Condiciones	Masa tumoral
I	Todas las enumeradas: 1. Hemoglobina > 10 g/dl 2. Calcemia < 12 mg/dl 3. Radiología ósea normal o con lesión única 4. Paraproteína poco elevada: a) IgG < 5 g/dl b) IgA < 3 g/dl c) Cadenas ligeras en orina < 4 g/día	Baja
II	No cumple I ni III	Intermedia
III	Uno o más de: 1. Hemoglobina < 8,5 g/dl 2. Calcemia > 12 mg/dl 3. Lesiones osteolíticas intensas 4. Paraproteína muy elevada: a) IgG > 7 g/dl b) IgA > 5 g/dl c) Cadenas ligeras en orina > 12 g/día	Alta

Subclasificación. A: creatinina sérica < 2 mg/100 ml; B: creatinina sérica > 2 mg/100 ml

VARIANTES CLÍNICAS DEL MIELOMA MÚLTIPLE

Mieloma smoldering (quiescente o indolente)

- Forma poco frecuente de mieloma en estadio I, asintomático, lenta evolución.
- No requiere tratamiento.

Mieloma no secretor

- Representa el 3% de los mielomas.
- Existe ausencia de proteína M

Leucemia de células plasmáticas.

- Se caracteriza por la presencia de más del 20% de células plasmáticas del total de leucocitos en sangre periférica
- Puede ser primaria o aparecer en evolución de un mieloma. Enfermedad agresiva con corta supervivencia.

TRATAMIENTO

Cuando hay manifestaciones clínicas, debe empezarse tratamiento quimioterápico

Pacientes mayores de 70 años que no van a recibir autotrasplante

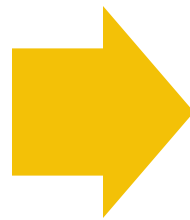
Melfalán o ciclofosfamida con prednisona.

Este tratamiento debe mantenerse un mínimo de 1 año en pacientes que hayan conseguido una fase plateau (enfermedad estable)

TRATAMIENTO

Cuando hay manifestaciones clínicas, debe empezarse tratamiento quimioterápico

Pacientes <70 años: la inducción se realiza con poliquimioterapia tipo bortezomib (inhibidor de la proteasoma), + dexametasona a dosis altas.



Talidomida más dexametasona o lenalidomida más dexametasona para pasar la fase de consolidación con autotrasplante de progenitores hematopoyéticos.

TRATAMIENTO



ALTERACIONES PLAQUETARIAS

Hematología

TROMBOCITOPENIA

Se
considera
así

La disminución del número de plaquetas por debajo, de aproximadamente, 100.000 plaquetas/mm³

debido a:

Disminuciones inferiores a 50.000 plaquetas/mm³ facilitan el sangrado postraumático

Por debajo de 20.000 plaquetas se facilita la aparición del denominado sangrado espontáneo.

ETIOPATOGENIA

Hipoproducción
de plaquetas

Trombocitopenias centrales

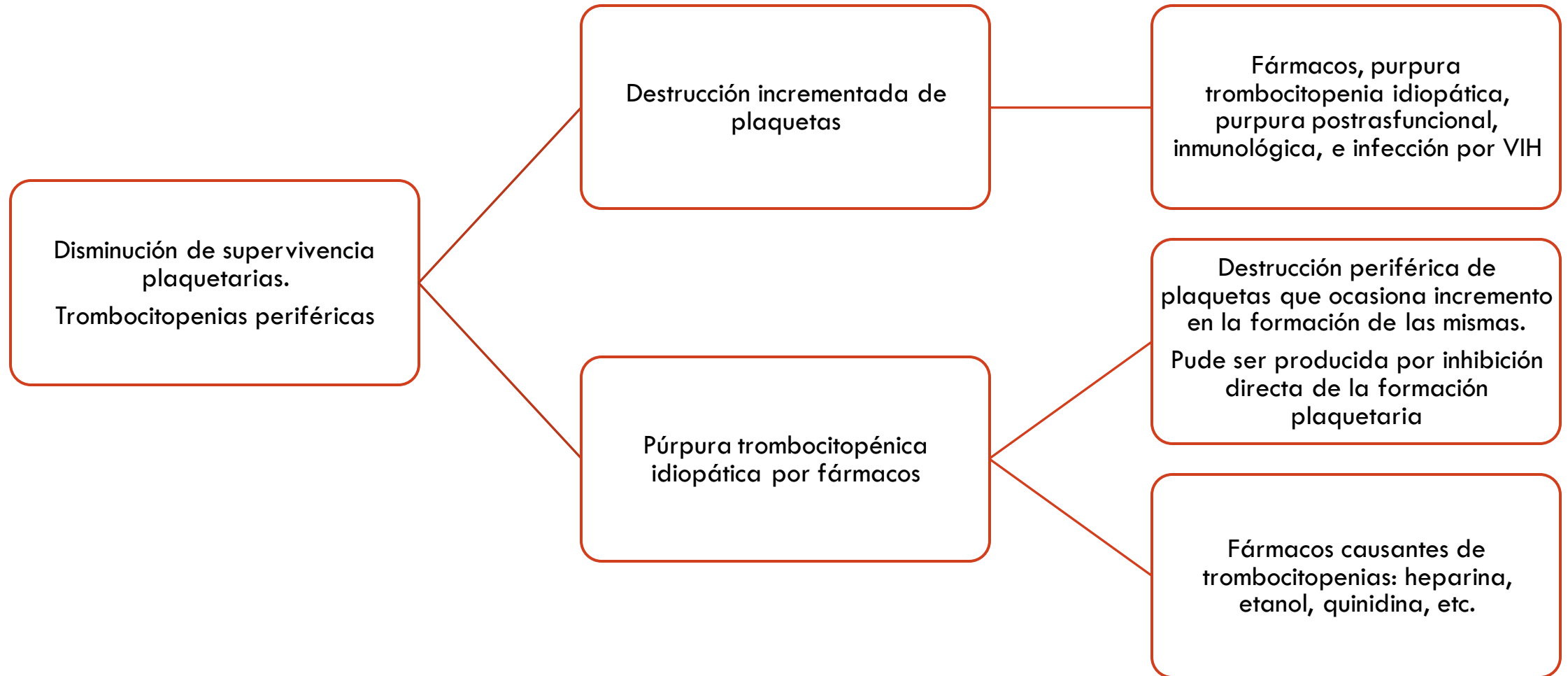
Disminución del número de megacariocitos

Infiltración de la médula ósea, aplasia, enfermedad de Fanconi, síndrome de TAR, trombocitopenia cíclica y rubéola congénita

Trombopoyesis ineficaz

Enfermedad de Wiskott-Aldrich, anemias megaloblásticas y síndrome mielodisplásicos

ETIOPATOGENIA



ETIOPATOGENIA

Disminución de supervivencia plaquetarias.
Trombocitopenias periféricas

Hiperconsumo plaquetario: púrpura trombocitopénica trombótica, coagulación intravascular diseminada, hemangioma cavernoso, síndrome hemolítico urémico e infecciones agudas.

Secuestro plaquetario.

Hiperesplenismo

ETIOLOGÍA DE LAS TROMBOCITOPENIAS

Trombocitopenia	Causa más frecuente de trastorno hemorrágico	
Central	↓ Producción de plaquetas	<ul style="list-style-type: none">• ↓ N.º megacariocitos• Trombopoyesis ineficaz
	Etanol. Fármacos: tiazidas, estrógenos, QT	
Periférica	<ul style="list-style-type: none">• ↑ Destrucción: fármacos, VIH, autoinmunitaria, esplenomegalia• ↑ Consumo: CID, PTT, SHU• Secuestro: esplenomegalia	

TIPOS DE TROMBOCITOPENIA

Trombocitopenia central.	Trombocitopenia periférica
No aumentan los megacariocitos en la médula ósea.	Si aumentan los megacariocitos
	Presencia de esquistocitos si es por consumo.

TROMBOCITOPENIA AUTOINMUNITARIA PRIMARIA

FORMAS CLÍNICAS

Púrpura trombocitopénica inmunitaria aguda



Duración < 6 meses. Enfermedad infantil, afecta ambos sexos.



Aparece tras procesos víricos de vía respiratoria alta.

Púrpura trombocitopénica inmunitaria crónica.



Duración > 6 meses. Típica de adultos jóvenes (mujeres).



Recuperación espontánea y suelen existir recidivas de la enfermedad.

PATOGENIA

Aparición de anticuerpos de tipo IgG sobre la membrana plaquetaria, ya que van dirigidos a antígenos de dicha membrana, como la glucoproteína Ib y IIb/IIIa

Destrucción de las plaquetas que ocurre en los macrófagos esplénicos, como consecuencia de la presencia de receptores para la fracción constante de IgG en la membrana

Las pruebas para detección de anticuerpos antiplaquetarios tienen una sensibilidad del 49% al 66% y una especificidad del 78% al 92%.

DIAGNÓSTICO

Se basa en la demostración de trombocitopenia de origen inmunológico

En la actualidad es importante siempre descartar la infección por VIH, ya que produce cuadro clínico similar.

Descartando otras causas posibles de trombocitopenia autoinmunitaria.

TRATAMIENTO

Se inicia cuando existe sangrado activo independientemente del número de plaquetas.

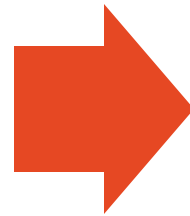
Plaquetas $< 15.000/mm^3$ sin sangrado.

Entre 15.000-30.000 plaquetas/ mm^3 , se valora la función de la edad del paciente, preferencias, ocupación laboral y comorbilidades asociadas.

Otra indicación de tratamiento es si > 30.000 plaquetas/ mm^3 sin sangrado y el paciente necesita terapia anticoagulante o antiagregación y previo a cirugías o parto.

TRATAMIENTO

Esteroides



Suelen administrarse a 1 mg/kg/día de prednisona, produce disminución de fagocitosis por los macrófagos y en la síntesis de autoanticuerpos

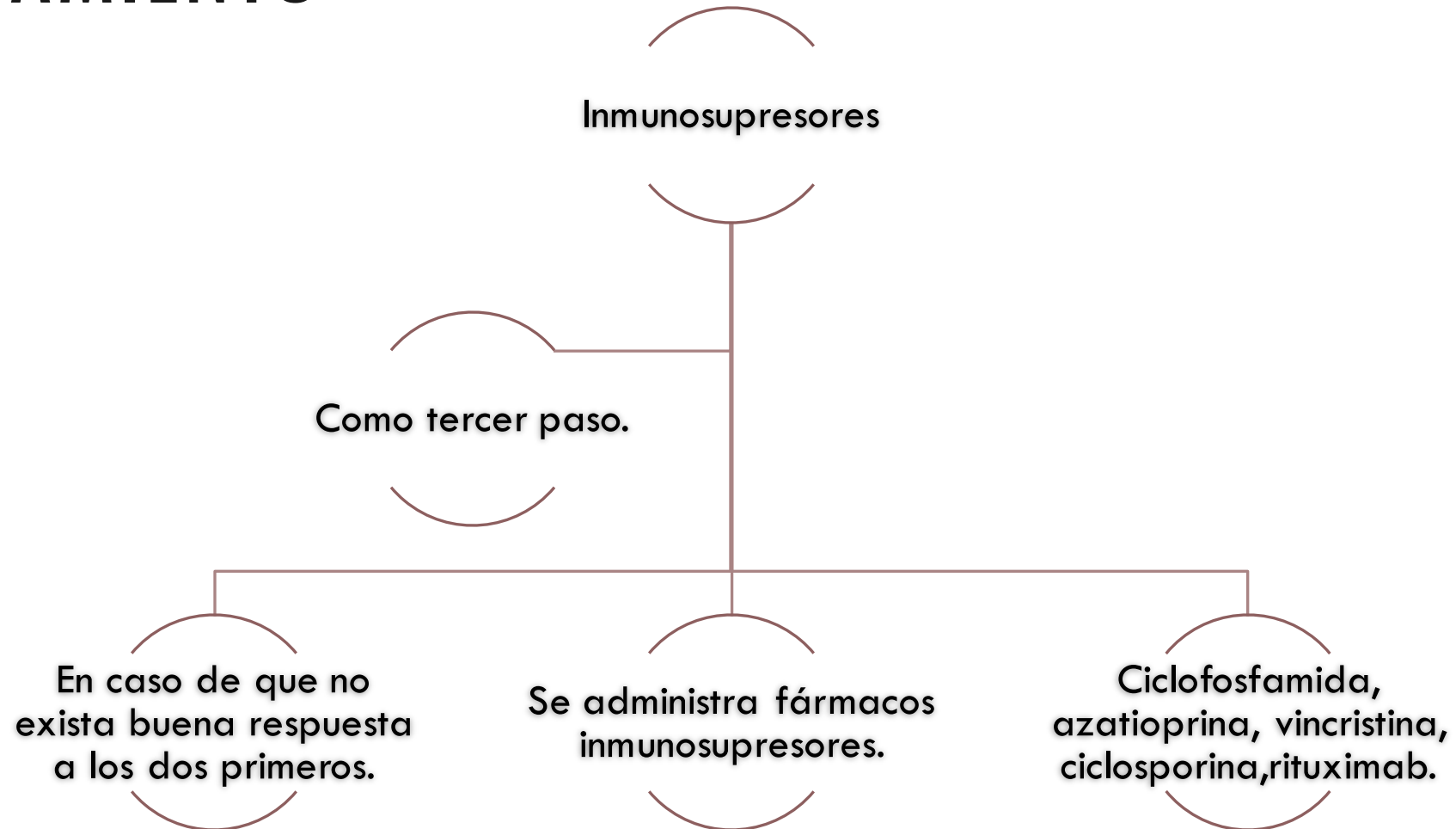
TRATAMIENTO

Esplenectomía

Si no existe respuesta a esteroides. Produce eliminación del principal lugar de destrucción plaquetaria y de síntesis de anticuerpos.

Hasta el 80% de los pacientes obtienen una gran mejoría.

TRATAMIENTO



OTROS TRATAMIENTOS

Gammaglobulina intravenosa en dosis elevadas.

Realiza bloqueo de los receptores de la fracción constante de inmunoglobulina G

Consiste en aumento plaquetario más rápidamente.

Danazol

Disminución de la destrucción plaquetaria.

Al disminuir expresión de receptores de la fracción constante de inmunoglobulina G.

Plasmaféresis

Elimina los autoanticuerpos.

PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA TROMBÓTICA O SÍNDROME DE MOSCHCOWITZ

Es de causa desconocida, cursa con característica pentada.

Trombocitopenia con sangrado

Anemia hemolítica microangiopática (presencia de esquistocitos en la sangre periférica).

Fiebre, afección neurológica transitoria y fluctuante.

Disfunción renal

PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA TROMBÓTICA O SÍNDROME DE MOSCHCOWITZ



ANATOMÍA PATOLÓGICA

Se muestran trombos hialinos en arteriolas y capilares de cualquier tejido, sin reacción inflamatoria asociada.

Diagnostico: se utilizan biopsias de médula ósea, piel, encías, o músculo.

Existe una forma localizada, sin alteración neurológica, con predominio renal e hipertensión arterial.

Fundamentalmente aparece en niños conocido como el síndrome hemolítico urémico

El síndrome puede estar desencadenado por gastroenteritis asociadas a shigella o E. Coli productor de verotoxina

TRATAMIENTO

De elección

- Plasmaféresis con recambio plasmático
- Elimina grandes multímeros del factor vW, liberados por las células endoteliales.

Otros tratamientos alternativos.

- Esplenectomía
- Esteroides
- Antiagregantes plaquetarios
- Citostáticos
- Rituximab

TROMBOCITOPATÍAS

Enfermedad de Bernard-Soulier

Enfermedad de plaquetas gigantes. Trastorno autosómico recesivo

Alteración de las plaquetas para adherirse al endotelio vascular, por ausencia de la glucoproteína Ib.

Como prueba existe ausencia de adhesión plaquetaria con ristocetina.

No se corrige con administración de plasma normal.

TROMBASTENIA O ENFERMEDAD DE GLANZMAN

Trastorno autosómico recesivo, con morfología plaquetaria normal.

Fracaso de la agregación de una plaqueta con otra, por ausencia del complejo de membrana GPIIb/GPIIIa, receptor para el fibrinógeno.

Adhesión plaquetaria con ristocetina, pero no agregación con ADP, adrenalina o tromboxano.

OTRAS ENFERMEDADES DE LA HEMOSTASIA PRIMARIA

Hematología

ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND

Es la diátesis hemorrágica hereditaria más frecuente.

Debido a anomalías cuantitativas y/o cualitativas del factor vW

En laboratorio existe alteración de la adhesión plaquetaria con ristocetina, se corrige al administrar plasma normal.

FORMAS CLÍNICAS

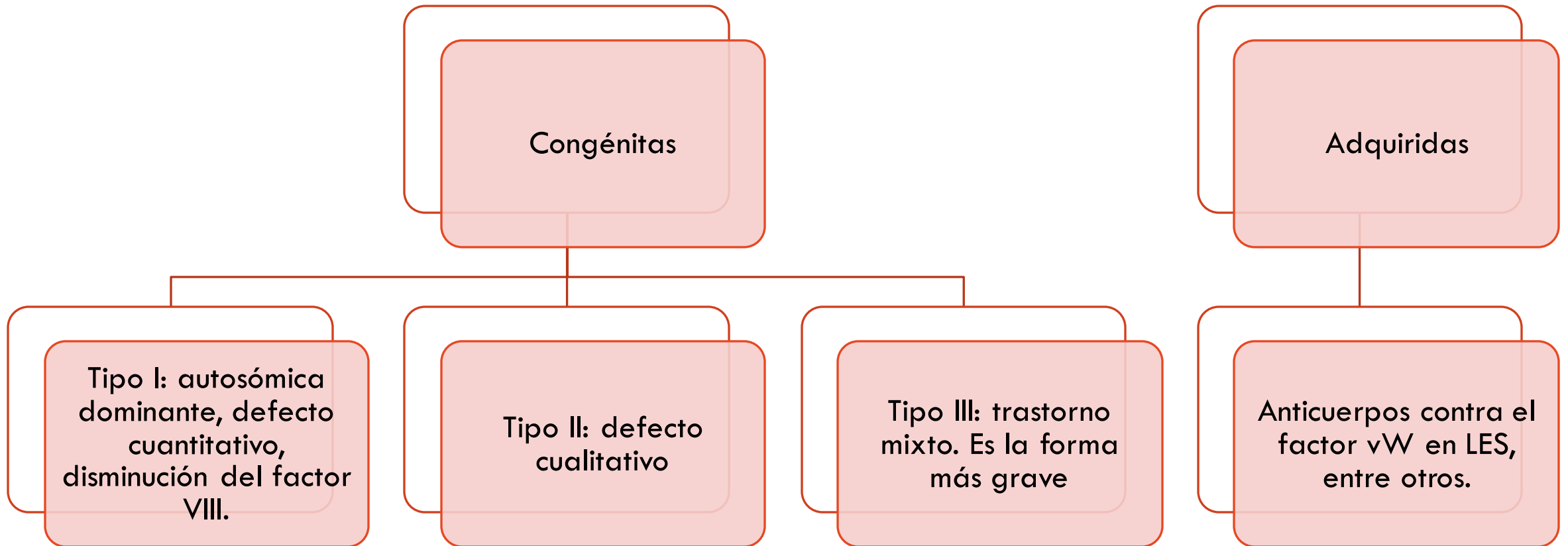
En casos leves:

La hemorragia solo aparece tras cirugía o traumatismo.

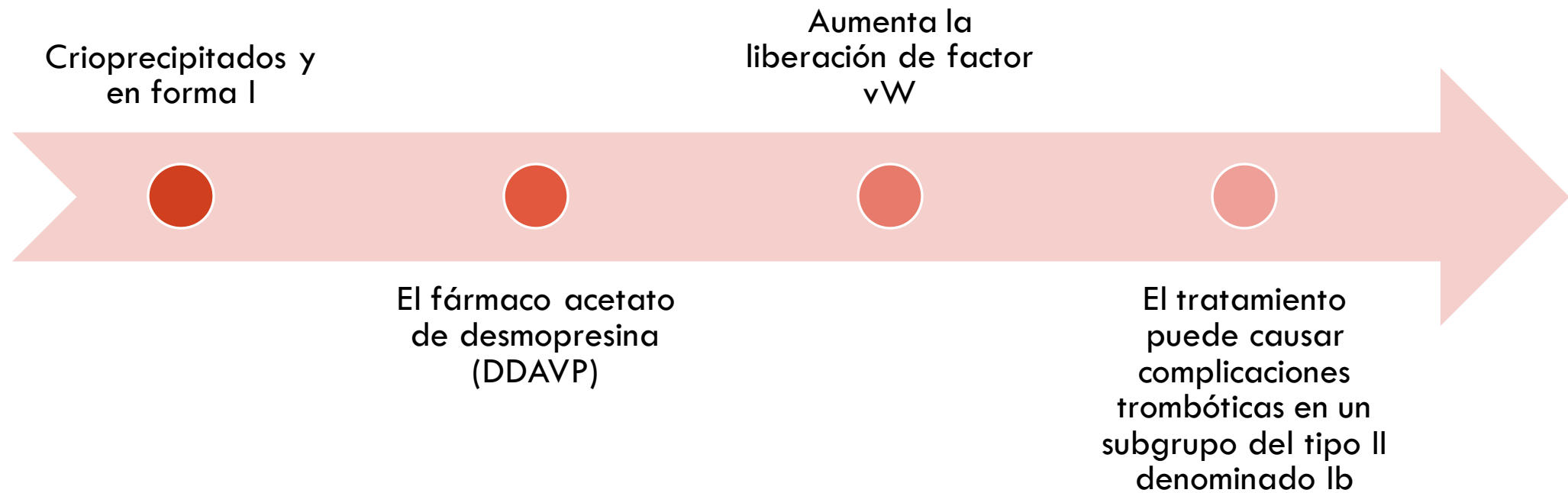
Siendo característico tiempo de sangría prolongado con plaquetas normales

Disminución de la concentración de factor vW y actividad reducida del factor VIII

FORMAS CLÍNICAS



TRATAMIENTO



TELANGIECTASIA HEMORRÁGICA HEREDITARIA ENFERMEDAD DE RENDU-OSLER-WEBER

Trastorno autosómico dominante

Malformación vascular congénita,
con vasos reducidos a un simple
endotelio

Como consecuencia se producen
dilataciones vasculares,
telangiectasias y fistulas
arteriovenosas que sangran
espontáneamente.

Se caracteriza por sangrados
múltiples de repetición se
manifiesta como anemia
ferropénica



BIBLIOGRAFÍA

Toledo, C. B. (2017). Manual CTO de Medicina Y Cirugía: CTO Editorial.
Hematología