

TRABAJOS ORIGINALES

Mieloma Múltiple

DR. OSCAR FERRARO**

DR. CARLOS PEREIRA***

Las finalidades que se persiguen en la elaboración de este trabajo son la recopilación de los hallazgos clínicos, anatomopatológicos, de laboratorio y gabinete de este padecimiento en Costa Rica.

Para realizar este estudio se tuvo a disposición los archivos de los laboratorios de Anatomía Patológica, Laboratorio Clínico, Estadística, Rayos X, Fotografía y Biblioteca del Hospital San Juan de Dios y la colaboración de los miembros de los Departamentos de Anatomía Patológica y Hematología del mismo Hospital.

MATERIAL Y METODOS

Se revisaron 5.300 protocolos de autopsia de los archivos de Anatomía Patológica y los casos clínicos detectados en el Laboratorio Bacteriológico. Posteriormente se estudió por separado cada caso.

De la revisión de los protocolos de autopsia se obtuvieron 11 casos y del Laboratorio Clínico 7. Estos últimos diagnosticados por medio de mielograma. Seguidamente se tabularon en cada caso los hallazgos de historia clínica, laboratorio, gabinete y los datos consignados en el protocolo de autopsia.

EXPOSICION DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS

Los resultados obtenidos de la revisión de nuestros casos se expone a continuación en forma gráfica.

El análisis de ellos, se hace en el capítulo correspondiente a comentarios.

COMENTARIO

Los casos que en los cuadros aparecen como "Sin Autopsia", corresponden a los pacientes que en alguna oportunidad fueron estudiados en el Hospital San Juan de Dios y que fueron dados de alta, todos diagnosticados como Mieloma

* El presente trabajo es un resumen de la tesis presentada por el Dr. O. Ferraro para su graduación como Médico y Cirujano.
** Ex-Interno Universitario, Hospital San Juan de Dios.
*** Departamento de Anatomía Patológica Hospital San Juan de Dios.

Múltiple por estudio de médula ósea. Los casos anotados como "Autopsia" se obtuvieron en los archivos del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital San Juan de Dios.

Como aparece en los cuadros, el presente trabajo se basa en el estudio de 18 casos de Mieloma Múltiple.

Debemos aclarar que de los 11 pacientes autopsiados, únicamente a 3 de ellos se les hizo diagnóstico en vida, por lo que la mayoría de ellos están incompletamente estudiados.

La edad de nuestros pacientes osciló entre los 33 y 77 años. Jaffe reporta que el 75% de los pacientes de una serie tuvieron entre 50 y 70 años, y el 25% restantes entre 30 y 50 años. Son muy raros los casos en pacientes menores de 30 años (3-4).

De acuerdo con nuestra casuística encontramos que hubo 15 pacientes de raza blanca y 3 de raza negra. Tomando en cuenta que la población negra en Costa Rica es de 1.9% del total de los habitantes, podemos concluir que, por lo menos en nuestra serie de pacientes, el padecimiento fue más frecuente en la negra (12). (Cuadro N° 1).

La evolución de los pacientes "Sin autopsia" no la consideramos, puesto que muchos de ellos al ser dados de alta se han perdido y desconocemos su estado actual.

Llama la atención que en el Cuadro N° 1 se menciona la evolución de los pacientes con autopsia de 4 días a 20 meses. Debemos aclarar que la primera cifra corresponde a una paciente que ingresó con diagnóstico de Fractura Patológica del Fémur y murió a los 4 días de internada, sin haber en su cartulina una historia clínica detallada.

La evolución del resto de nuestros pacientes es semejante a la reportada por la mayoría de los autores (4-11).

El dolor es el síntoma por el que la mayoría de los pacientes consultan al Médico. Las características de este dolor son muy diversas; puede ser constante o intermitente y presentar variaciones de intensidad (13), puede dar sensación en cinturón e irradiarse a las piernas. Es generalmente producido por el tumor, (5) y en general su desencadenamiento se atribuye a algún movimiento o compresión, y en los primeros estadios puede ser de tipo reumático errátil o intermitente, para luego en etapas posteriores de la evolución del padecimiento, localizarse (1). En ocasiones puede comprometer la médula espinal o las raíces nerviosas, ya sea por compresión o por la destrucción de los cuerpos vertebrales produciendo las más variadas manifestaciones neurológicas (13). También en nuestros casos el dolor fue un síntoma bastante constante y se presentó por orden de frecuencia en región lumbar, tórax y miembros inferiores, y más raras veces en miembros superiores, articulaciones y abdomen; en mucha menor escala se presentaron los dolores óseos difusos (Cuadro N° 2).

La pérdida de peso, que en algunos pacientes fue tan marcada que los llevó a un verdadero estado de caquexia, asociada a la palidez, fueron los signos más llamativos que se presentaron en nuestros pacientes y aparecieron en la mayoría de los casos en las primeras etapas del padecimiento.

La fiebre se presentó en 12 de nuestros pacientes. Creemos que su presencia está ligada a complicaciones de tipo respiratorio que tan fácilmente desarrollan los pacientes con Mieloma Múltiple, ya que las defensas orgánicas están disminuidas y son un buen terreno para la instalación de infecciones de otra etiología (1).

Las tumoraciones se presentaron en seis de nuestros pacientes, todas fueron dolorosas y de tamaño regular, sin mostrar predilección por ninguna área del cuerpo. Estas tumoraciones generalmente fueron múltiples.

La anemia la observamos en todos los pacientes de nuestra serie. Los valores de hemoglobina oscilaron entre 2.6 y 10.8 gramos por 100 ml. de suero; igualmente obtuvimos una disminución en la determinación cuantitativa de eritrocitos y del hematocrito. Se encuentran resultados semejantes en la mayoría de las publicaciones (3-4-16). Esta anemia generalmente es normocítica-normocrómica, y ocasionalmente es macrocítica (17). La anemia que se presenta en estos casos puede explicarse por la deficiente respuesta de los mecanismos compensatorios usuales que actúan sobre el Sistema Hematopoyético en la fijación del hierro. La baja concentración del hierro puede ser parte de la historia natural del padecimiento, o puede también explicarse por la pérdida yatrogénica, y en otros casos por pérdida sanguínea en el tracto gastrointestinal. De cualquier manera esto refleja que la eritropoyésis está afectada en gran parte por la lesión de la médula ósea producida por el Mieloma Múltiple (18), y que se extiende progresivamente (4). Otras causas que se mencionan son la acelerada destrucción de los eritrocitos, la insuficiencia renal, los efectos de la radioterapia y la quimioterapia, asociados a infecciones y factores nutricionales etc. Esta anemia es refractaria al tratamiento con hierro y vitamina B12 (17).

Los leucocitos en nuestros casos estuvieron apenas elevados. La mayoría de los autores citan valores normales como lo frecuentemente observado y excepcionalmente se presentan cifras de 50.000/mm³. en fases terminales. Igualmente la fórmula diferencial se encuentra dentro de límites normales (3-4-16). La "depleción" por irritación de la médula leucopoyética en el Mieloma Múltiple está reflejada por la aparición en los frotis de sangre de unos pocos mielocitos o mieloblastos, y ocasionalmente estos leucocitos inmaduros aparecen en gran cantidad, semejando un cuadro leucemoide. El Mieloma Múltiple algunas veces, especialmente cuando se presenta tendencia purpúrica puede simular, al comienzo, una leucemia Mieloide (19). Los niveles de plaquetas son en la gran mayoría de los casos normales y sólo por excepción se encuentran ligeramente aumentados o disminuidos (1) (Cuadro N° 4).

La formación de rouleaux fue positiva en 5 y negativa en 4 de los casos en que se practicó este examen. Este fenómeno, igual que la autohemoaglutinación, la viscosidad anormal de la sangre, la rápida velocidad de sedimentación, el agrupamiento en solución de Hayem, el fracaso de la retracción del coágulo, se atribuye a la hiperglobulinemia (4-13) (Cuadro N° 4). Algunos autores relacionan la viscosidad anormal de la sangre con macroglobulinas de peso molecular elevado. Por estudios recientemente realizados se menciona que las globulinas del Mieloma interfieren en la coagulación de la sangre. Este hallazgo se explica como el resultado de un complejo proteína-proteína entre las globulinas anormales y uno o más de los factores de coagulación incluyendo el fibrinógeno, Factor V, Factor VII y de la protrombina. Además se ha reportado actividad fibrinolítica aumentada. El fracaso de la retracción de coágulo se explica, en presencia de niveles normales o elevados de fibrinógeno y de plaquetas por la inhibición de la conversión del fibrinógeno en fibrina o al uso de los cofactores necesarios, posiblemente calcio, por las proteínas anormales (17). Debe ponerse especial interés en confirmar o descartar el diagnóstico de Mieloma Múltiple cuando se presenten cualquiera de estos hallazgos.

Los niveles de fosfatasa alcalina en nuestra serie fueron elevados en algunos casos, aunque en la mayoría se mantuvieron dentro de límites normales. El nivel más alto obtenido fue de 18.4 U.B./100 ml. de suero, en un paciente que era además portador de Cirrosis hepática post- necrótica (Cuadro N° 5).

El fósforo inorgánico, la urea, el nitrógeno ureico y la creatinina tuvieron niveles elevados en los pacientes en que se realizó este análisis. Se explican por la existencia de insuficiencia renal, aunque es posible que también intervinieron en la elevación de algunos de estos elementos, en forma secundaria, un componente febril, hemorrágico, de deshidratación o desnutrición (20) (Cuadro N° 5).

El calcio estuvo elevado en pocos de los casos estudiados en esta serie, y en los pocos en que se presentó hipercalcemia siempre fue moderada (Cuadro N° 5). Este hallazgo se explica por la movilización del calcio de los huesos en los procesos de reabsorción de los tejidos óseos por el crecimiento del tejido tumoral (3). La hipercalcemia refleja, asimismo, la reabsorción lítica de los huesos y la tendencia a la insuficiencia renal. Esta hipercalcemia es independiente de la hiperproteinemia. Algunos autores mencionan que los niveles elevados de calcio puede deberse a una hiperplasia secundaria de las paratiroides producto de la insuficiencia renal crónica (4-16). La hipercalcemia de ningún modo es característica del Mieloma, puesto que puede presentarse en muchos otros padecimientos, pero, si se presenta asociada a proteinuria de Bence Jones y a hiperproteinemia se torna muy sugestiva de Mielomatosis (Cuadro N° 5).

La proteinuria de Bence Jones se apreció únicamente en uno de los 15 pacientes en que se practicó este análisis; (Cuadro N° 8). La mayoría de los autores mencionan que se encuentra en el 50% de los casos (16), otros dan cifras del 40% (3), y del 65% (4). Winthrobe dice que se puede presentar el 8 al 87% de los casos, Jaffe y Lichtenstein dan como causas de la variabilidad en la presentación de la proteinuria de Bence Jones, los siguientes: 1.—Puede no aparecer en una muestra aislada, pero hacerse evidente en un espécimen de 24 horas. 2.—La presencia puede ser más bien intermitente que continua. 3.—Puede no presentarse al principio del padecimiento y hacerse evidente al final del mismo y 4.—Pueden hacerse repetidas investigaciones en un mismo caso y nunca detectarse. Esta proteinuria se presenta además, en casos de leucemia y procesos benignos y malignos de la médula ósea (3-4-16). El peso molecular de la proteína de Bence Jones es de 35.000 a 37.000 (21).

Los valores de proteínas en el suero que se hallan en la mayoría de las publicaciones, van de 7.5 a 23.3 gramos por 100 ml. de suero (16). Nosotros obtuvimos cifras que oscilaron entre 5.7 y 14.2 gramos%. Con respecto al bajo nivel de las albúminas en algunos de nuestros casos debemos tomar en cuenta el estado de desnutrición crónica que sufren la mayoría de los pacientes que acuden a los hospitales de caridad. Podemos agregar que la hipo-albuminemia es frecuente en casos de daño renal (4). También se menciona que cuando los niveles de globulinas en la sangre son normales, la fracción albúmina no se modifica, pero cuando se presenta hiperglobulinemia esta fracción disminuye (3-4). Gutman demostró utilizando el método de fraccionamiento de Howe que, probablemente la hiperglobulinemia se deba a un incremento de las fracciones euglobulinas y pseudoglobulinas. Sin embargo hiperglobulinemia asociada a un incremento de estas fracciones globulínicas pueden presentarse en enfermedades infecciosas crónicas; pero cuando la hiperglobulinemia es muy pronunciada y se asocia con euglobulinas y pseudoglobulinas elevadas, habla más en favor de Mieloma Múltiple que de infección crónica. Debe pensarse en Mieloma Múltiple siempre que se presente hiperglobulinemia sin aumento de las euglobulinas. En

ocasiones, por medio del método anteriormente mencionado, se pone de manifiesto algunas peculiaridades de estas proteínas, que se relacionan con la presencia de proteína de Bence Jones y de otras proteínas anormales. Si es posible comprobar la existencia de estas proteínas se hace el diagnóstico definitivo de Mieloma Múltiple (3-4) (Cuadro N° 8).

Las crioglobulinas son proteínas que precipitan el frío y que se presentan en pacientes con Mieloma Múltiple. Pueden demostrarse en casos de Lupus Eritematoso Diseminado, Artritis Reumatoide, Periarteritis Nodosa, Leucemia Linfocítica Crónica, Linfossarcoma, Kala-azar, Endocarditis Bacteriana subaguda. Enfermedad de las Arterias Coronarias, Cirrosis hepática, y se asocia a fenómenos atípicos de Raynaud, púrpura hemorrágica de la retina, sensibilidad al frío, cianosis marmórea e inclusive a gangrena de los miembros inferiores. La concentración de crioglobulinas varía de acuerdo con la evolución del padecimiento. Las que con mayor frecuencia se observan pertenecen a la fracción gamma, pero tanto esta fracción como la beta y la intermedia entre ambas, tienen esta propiedad. Su peso molecular oscila entre 165.000 y 600.000 (5).

Las macroglobulinas son proteínas de peso molecular elevado y que únicamente pueden demostrarse por ultracentrifugación (5). Se cree que están relacionadas con las globulinas normales de peso molecular elevado y con las 7 S globulinas (22). Las macroglobulinas tienen movilidad electroforética de beta y gamma globulina o bien son intermedias entre ambas. Se presentan además en Síndrome Nefrótico, Cirrosis, tumores malignos y Sífilis Congénita (5).

La paraproteinemia y la disproteinemia son alteraciones de las proteínas del plasma, debidas a la presencia de una proteína anormal específica del Mieloma Múltiple (22-23). Otros autores mencionan que la disproteinemia es una alteración de las proteínas normales caracterizada por aumento de sus moléculas y que la paraproteinemia se debe a una aberración en la síntesis de esas proteínas (5).

Las piroglobulinas se observan raras veces en casos de Mielomatosis, y actúan diferente de las crioglobulinas puesto que se precipitan cuando el suero es calentado a 56°C, descubrimiento accidental al estar preparando sueros inactivos para pruebas serológicas (16).

Ninguna de estas globulinas que hemos comentado en los últimos cuatro párrafos fueron dosificadas en nuestros casos. Se mencionan únicamente porque creemos que es interesante citarlas en un padecimiento en que pueden presentarse y que sería incompleto el comentario sin su mención.

MIELOGRAMA

Este análisis se practicó en 10 de los pacientes por nosotros estudiados; 7 de ellos corresponden a los pacientes "sin autopsia", en el Cuadro N° 11 aparecen los resultados obtenidos.

La médula ósea es rojiza, gelatinosa o de aspecto hemorrágico. Microscópicamente el tumor aparece formado por la típica célula de Mieloma, que vista en extensiones de médula ósea teñida con Wright (27) es moderadamente grande, de 15 a 30 micras de diámetro, el núcleo colocado excéntricamente y que contiene uno o dos nucléolos. La cromatina no es tan fina como el mieloblasto, pero tampoco tan gruesa como la de la célula plasmática normal. No se ve la disposición en "rueda de carreta" del plasmocito. El citoplasma es muy abundante aun en células muy inmaduras y siempre la relación núcleo-citoplas-

ma está en favor del último. El color es azul claro y puede contener cuerpos de Auer (1). La médula ósea se encuentra reemplazada desde el 3% hasta más del 90% de sus elementos por células de Mieloma, y cualquier porcentaje mayor de 3% de estas células es considerado anormal (88). En nuestros casos las células de Mieloma fueron del 5,0 al 91.0%.

Por medio del microscopio electrónico se ha observado que las células plasmáticas normales y las de Mieloma exhiben abundantes ribosomas (gránulos de Palade), además se ha comprobado, que el citoplasma vacuolado y los cuerpos de Russel, que se presentan en las células plasmáticas normales y neoplásicas, está compuesto de agregados de glicoproteínas específicas; también se describen células multinucleadas en los plasmocitos neoplásicos y no neoplásicos (17) (Fig. 1-2 y 3).

La médula ósea está afectada en varias formas (25):

- 1.—Mieloma Solitario correspondiendo a una lesión única de tipo osteolítico.
- 2.—Mieloma Múltiples con focos diseminados a varios huesos y grado variable de infiltración medular. Los sitios más comúnmente afectados son la columna, el cráneo, las costillas, y la pelvis (Fig. 4, 5, 6, 7).
- 3.—Mielomatosis difusa, en la infiltración de la médula ósea por células anormales, es uniforme sin tendencia alguna a circunscribir tumoraciones.
- 4.—Mieloma extramedular, es de tipo más raro y está constituido por un foco primario de proliferación anormal de células plasmáticas que se desarrollan a partir de células reticulares fuera de la médula ósea, formando un tumor de tejido blando. Tumores de este tipo se han encontrado en ganglios linfáticos, hígado, bazo, riñones, páncreas, estómago, glándulas suprarrenales, pericardio, pleura, músculo estriado, tejido subcutáneo, tracto respiratorio alto, corazón, pulmones, tiroides, etc. (25-29-30).

Muchos de estos tumores tienen un curso insidioso durante varios años, hasta que desarrollan un Mieloma Múltiple de pronóstico fatal (29).

RIÑÓN DE MIELOMA

En los casos de autopsia revisados se encontraron 3 con riñón de Mieloma (en estos no se investigó la proteína de Bence Jones), lo que da una frecuencia de 16.6% en contraste con lo mencionado por la mayoría de los autores que dan cifras de 70% (31).

Macroscópicamente los riñones son normales y solo por excepción son pequeños y pálidos debidos a cicatrices extensas de Pielonefritis (Fig. 8). Histológicamente se encuentran cilindros proteináceos en los túbulos, especialmente la porción distal, de color rosado o azulado, y que llenan y distienden la luz tubular. El epitelio vecino es a veces necrótico, y muchos de los cilindros están parcial o totalmente rodeados de células gigantes multinucleadas. El tejido intersticial vecino generalmente contiene neutrófilos, linfocitos y macrófagos. En glomérulos se puede ver ocasionalmente engrosamiento de la membrana basal de los capilares (31) (Fig. 8, 9, 10).

El deterioro de la función renal caracterizado por retención nitrogenada se presenta en el 50% de los casos. En ocasiones el daño renal puede relacio-

narse directamente con la excreción de proetina de Bence Jones de peso molecular bajo y con efectos dañinos de estas proteínas sobre el túbulo renal, y finalmente sobre todo el riñón; otras veces pueden presentarse ambos mecanismos asociados (6). Algunos autores sugieren como responsables de la instalación de insuficiencia renal, los siguientes mecanismos: inclusión vacuolada de los túbulos o cilindros formados por la proteína de Bence Jones, taponamiento glomerulocapilar y nefritis crónica (7). La hipercalcemia o presencia excesiva de calcio en el riñón pueden producir daño tubular irreversible; además, la anemia puede comprometer la función renal y al estar incrementada la viscosidad sanguínea, se reduce el flujo renal efectivo. Raras veces se encuentra infiltración difusa del riñón por células de Mieloma, y con menos frecuencia el daño resulta de la infiltración por paramiloidosis (6). Aunque la proteína de Bence Jones es fácilmente filtrada en el glomérulo y reabsorbidas en el túbulo, inicialmente las células del epitelio tubular se encuentran hinchadas y el citoplasma está lleno de gotas hialinas pálidas; al avanzar la lesión se encuentran cristales fundidos en las células epiteliales del túbulo, presencia de cilindros, que frecuentemente exhiben laminación concéntrica, circundados principalmente por células gigantes multinucleadas y que parecen originarse de la coalescencia del epitelio tubular. Todos estos cambios llevan a la atrofia y distensión tubular y en gran parte son consecuencia del daño producido por la acumulación de proteínas anormales (6).

Allen (8) describe 4 componentes histológicos del riñón de Mieloma; los cilindros, reacción del epitelio tubular alrededor del cilindro, atrofia tubular y nefrocalcinosis parenquimatosa o calcificación metastásica. Describe los cilindros como acidófilos, densos y que ocasionalmente aparecen en anillo concéntrico de espesor variable con la porción central fragmentada, dando aspecto granular y con cavidades de pequeños lóculos y calcificaciones desiguales. Se localizan principalmente en la porción distal de los túbulos contorneados y no toman las coloraciones metacromáticas. Los cristales generalmente se encuentran en la porción distal del túbulo, solos o asociados a los cilindros; son cortos o largos, hexagonales, romboideos o prismáticos, generalmente acidófilos y no son birrefringentes. Uno de los hallazgos que puede considerarse específico del riñón de Mieloma es el sincicio de las células epiteliales alrededor de los cilindros, que comúnmente son células gigantes de cuerpo extraño, y que probablemente consisten en la fusión del epitelio tubular cercano a los cilindros. La atrofia tubular es independiente del grado de esclerosis vascular y está en íntima relación con la obstrucción producida por los cilindros. Es posible encontrar moderada fibrosis intersticial con leve infiltración inflamatoria. Es importante mencionar que la atrofia tubular atribuida a los cilindros proteicos causa disminución de la luz tubular y de los espacios de Bowman y no dilatación. La nefrocalcinosis ocurre en los túbulos y no es raro que los cilindros y el epitelio tubular cercano a ellos se calcifiquen. Esta lesión es consecuencia principalmente de la lesión lítica de los huesos aunque en ocasiones no guarda relación con ellas. En los glomérulos puede observarse un engrosamiento de la membrana basal, pero los hallazgos que en ellos se encuentran no son específicos de Mieloma Múltiple (8).

PARAMILOIDOSIS

La paramiloidosis o amiloidosis primaria que aparece en el Mieloma difiere de la amiloidosis secundaria o amiloidosis verdadera, que complica padecimientos supurativos crónicos, en que las localizaciones son especialmente en los tejidos mesodérmicos; bazo, hígado, riñón, piel, páncreas, ganglios linfáticos,

larínge e intestino. Las masas de paramiloide encontradas en el Mieloma Múltiple son firmes y al corte tienen una coloración amarillenta grisácea o rosada, al microscopio son amorfas y poco celulares, con agregados eosinófilos rodeados de células gigantes de tipo cuerpo extraño (1). Los infiltrados de paramiloide no toman la coloración metacromática y tienen poca o ninguna afinidad por el rojo congo.

RAYOS X

Con respecto a las imágenes radiológicas características del Mieloma, éstas dependen del tipo y tiempo de evolución. El foco solitario da ocasión a una osteolisis circunscrita sin la menor neoformación reactiva del hueso. En los casos de evolución lenta el hueso enfermo se expande por obra de las masas tumorales y la delgada cortical sufre una desviación excéntrica cada vez mayor. En la fase de generalización la imagen radiológica es muy característica; pueden observarse cambios radiológicos de control que muestran multiplicación inusitada de focos, que en los huesos planos y cortos y en las epífisis rara vez sobrepasan el tamaño de una habichuela, reduciéndose a un agujero redondeado en el hueso sin reacción marginal (32). El hallazgo radiológico típico de Mieloma Múltiple son las imágenes osteolíticas en sacabocado, de límites y contorno bien definidos (13); con menor frecuencia se observan imágenes que sugieren osteoporosis y de fracturas patológicas (5).

La imagen en el cráneo se caracteriza por los defectos redondeados de bordes precisos, a veces dispuestos en grupos. En ocasiones los innumerables focos dispersos tienen borrosos los contornos y se produce una osteolisis macromaculosa, como de polilla. Este cuadro no puede distinguirse de una metástasis cancerosa en la bóveda craneal (32) (Fig. 11-12).

En las vértebras es peculiar la falta de imágenes en sacabocado, encontrándose una atrofia regular, simple e hipertrófica con trabeculación axil o reticulada. Las más frecuentes son la atrofia simple o hipertrofia con dibujo axil en madeja de la esponjosa. La atrofia hipertrófica con trama locular se encuentra sólo en vértebras aisladas. Cuanto más manifiesta sea la atrofia del hueso, tanto más a menudo se hundén algunas vértebras. Observamos vértebras aplanadas, cuneiformes y de pez, en combinación con xifosis plana y xifoesciosis. Las pequeñas articulaciones vertebrales se mantienen intactas (4-32) (Fig. 13 y 14).

En las costillas se aprecian alternando numerosos agujeros redondeados con quistes y abultamiento en huso de la cortical. Son frecuentes las fracturas espontáneas de segundo orden.

La fosa articular del homoplato y la extremidad de las clavícula son frecuentemente asiento de metástasis. Se ven estructuras unilaterales semejando una pompa de jabón asociada a ensanchamiento de la cavidad cotiloidea y abultamiento en masa del extremo de la clavícula (Fig. 15).

En el fémur, el húmero, el radio y el cúbito, se aprecian agujeros en sacabocados; pocas veces, abultamientos poliquísticos de epífisis y metafisis. Es muy característica la alteración diafisaria; y se presenta osteolisis alveolar con notable regularidad en los tercios proximales y a veces en la diáfisis. La cara interna de la compacta presenta muchos desgastes falciformes, aplanados; las crestas óseas intermedias producen en la proyección vertical una imagen en cadena, alineadas según el eje, de alveolos cuyo tamaño oscila entre el de un grano de arroz y una judía, solo se observan con tanta regularidad en casos de Mieloma Múltiple (32) (Fig. 16).

En los casos estudiados por nosotros se presentaron las imágenes osteolíticas en 8. Estas imágenes fueron vistas con mayor frecuencia, en la columna lumbar, en las costillas, en el cráneo, en las rodillas, en el fémur y en la tibia. Se observaron deformaciones óseas en uno de los casos anotados como "Sin Autopsia", y hubo imágenes metastásicas en un caso de "Autopsia" (Cuadro N° 12).

TRATAMIENTO

Son muchos los agentes terapéuticos que existen, sin que ninguno sea curativo.

Las remisiones que se han observado en un porcentaje de casos después de la radioterapia, del uso de quimioterápicos, o de ambos, debe considerarse como el resultado de una u otra acción supresiva directa o indirecta de estos agentes sobre las células plasmáticas tumorales o sus precursores, y la respuesta obtenida debe adjudicarse a la diferencia cualitativa o cuantitativa en los requerimientos metabólicos de los diferentes poblados celulares, a las diferentes dosis programadas, o más probablemente a la combinación de estos o de otros factores poco definidos dependientes de la relación tumor-huésped. La mayoría de las lesiones mielomatosas son relativamente radiosensibles, y la irradiación es de valor establecido en el manejo de infiltraciones esqueléticas localizadas o de grandes masas tumorales. El alivio del dolor, la disminución del tamaño de la masa tumoral y ocasionalmente la recalcificación de áreas osteolíticas son atribuidas a la irradiación. Se han probado varios isótopos radioactivos en el tratamiento de este padecimiento; estos son: fósforo (P 32), calcio (Ca 45), estroncio (Sr89), radio idionato (I 131) y más recientemente, el Ytrio (Yt 90).

El uretano fue introducido por Alwall. Con él se obtiene más o menos de un 20 a un 40% de remisiones subjetivas y objetivas. Los signos objetivos consisten en mejoramiento del cuadro hematológico, disminución de la proteína de Bence Jones y de la concentración sérica de las globulinas anormales, disminución del porcentaje de células plasmáticas en el mielograma y en menor escala, mejoría radiológica, con aminoramiento de las lesiones osteolíticas y recalcificación. El dolor puede ceder a la semana de iniciado el tratamiento con uretano, los signos objetivos no aparecen sino hasta la cuarta o quinta semana. El período de remisión es variable, desde algunos meses hasta varios años. No se sabe si los efectos con esta droga son mejores si se administra continuamente o en forma intermitente; pero los efectos tóxicos obligan a usarla durante unas cuatro o seis semanas hasta que vuelvan a instalarse los signos de recurrencia. Se dan de 3 a 4 grs. diarios, o en forma de elixir al 25% o en supositorios. Debe observarse el nivel de leucocitos y suspenderse si llegan a 1500 o 2000/mm³. En una de las publicaciones revisadas por nosotros se presentó un caso de necrosis hepática fulminante, en un paciente tratado con uretano (18).

Se dice que los esteroides adrecorticales y la HACT producen una mejoría objetiva, aunque no tienen la misma especificidad del uretano. La stilbamidina y los compuestos antiamoniacaes relacionados, se han abandonado por la toxicidad que tienen. La mostaza ntirogenada y los agentes alquilantes, son aparentemente ineficaces. Los antimetabolitos del ácido fólico son inefectivos y las purinas antagonistas, 6 mercaptopurina son de efecto dudoso.

Se recomienda además el uso de sangre, en casos de sangramiento o de anemia intensa, rehidratación, reducción de fracturas y el tratamiento sintomático (1, 6, 32, 33, 34).

CUADRO N° 1

	Sin Autopsia	Autopsia
Número de casos	7	11
Raza	6 B 1 N	9 B 2 N
Sexo	5 M 2 H	6 M 5 H
Evolución	—	4 días-20 meses

CUADRO N° 2

D O L O R

	Sin Autopsia	Autopsia
Lumbar	5	3
En Miembros Inferiores	2	3
Torácico	—	5
Abdominal	1	3
En Miembros Superiores	1	3
En Articulaciones	1	3
Oseo Difuso	1	1

CUADRO N° 3

SINTOMAS GENERALES

	Sin Autopsia	Autopsia
Baja de Peso	7	8
Palidez	7	5
Fiebre	7	5
Malestar General	2	5
Debilidad	2	4
Tumoraciones	3	3
Parálisis		
Parestesias	2	3
Incapacidad		
Muscular	1	3
Edema	—	4
Equimosis		
Hiperpigmentación	—	4
Astenia	1	2
Adinamia	1	2
Cefalea	—	3
Exitabilidad	1	2
Neuritis	—	2
Deshidratación	—	2
Adenopatías	2	2
Temperatura	36.5 - 38°C	36.5 - 38°C

CUADRO N° 4

HALLAZGOS EN SANGRE

	Sin Autopsia	Autopsia
Hemoglobina	2.6-10.8	5.9-10.2
Hematocrito	11-39	16-31
Eritrocitos	1.040.000 2.900.000	2.150.000 3.100.000
Leucocitos	4.500 11.000	3.560 11.000
C.M.H.C.	29.6-34	—
Eosinófilos	—	1.17
En Banda	—	3-20
Segmentados	—	30-75
Linfocitos	—	19-50
Monocitos	—	1-3
Plaquetas	205.000 506.000	420.000
T. Coagulación	3-12'	4'40
Rouleaux	3(+)-4(-)	2(+)

CUADRO N° 5

QUIMICA SANGUINEA

	Sin Autopsia	Autopsia
Fosfatasa Alcalina	1.6-5.10	2.2-18.4
Fósforo Inorgánico	3-3.8	2.9-9.8
Urea	13.9-41	25-68.5
Creatinina	1.1-5.8	2.2-10
Nitrógeno Ureico	—	11.7-96.5
Calcio	6.7-12.1	8.7-11.9
Colesterol	165	128-152

CUADRO N° 6
HALLAZGOS DE ORINA

	Sin Autopsia	Autopsia
Albúmina	5	8
Leucocitos	4	7
Eritrocitos	2	2
Cilindros	2	4
Glucosa	1	1

CUADRO N° 7

	Sin Autopsia	Autopsia
Proteinuria Bence Jones	1(+)-6(-)	8(-)*
Proteínas Totales	5.7-14.2	7.15-11.5
Albúminas	1.1-3.0	1.3-1.5
Glubulinas	2.7-12.6	5.15-9.8
Relación A/G	0/1-1/1	0/1-0/3

* En 3 casos no se investigó.

CUADRO N° 8
MIELOGRAMA

	Valores Normales	Valores Encontrados (a)
Blastos	0.3-5.0	0.0-5.0
Granulocitos Jóvenes	19.8-67.5	0.0-39.0
Granulocitos Adultos	7.5-34.7	3.0-42.0
Eosinófilos	—	0.0-1.0
Células Plasmáticas	0.0-2.0	5.0-91.0
Linfocitos	3.0-17.0	0.0-23.0
Monocitos	0.5-5.0	0.0-0.5
Megacariocitos	0.0-3.0	0.0-0.0
Eritroblastos	8.0-40.0	0.0-30.6
Otros (b)		0.0-40.5

(a) Todos los valores se expresan en %.

(b) Incluyen: Células destruidas, basófilos, núcleos de células rotas y células desintegradas.

CUADRO N° 9

R A Y O S X

	Sin Autopsia	Autopsia
Lesiones Osteolíticas	4	4
Columna Lumbar	4	1
Costillas	—	3
Cráneo	2	2
Rodillas	1	1
Fémur Tibia	—	1
Deformaciones	1	—
Imágenes metastásicas	—	1

CUADRO N° 10

T R A T A M I E N T O

	Sin Autopsia	Autopsia
Uretano	3	3
Radioterapia	2	2
Corticoides	2	2
Sangre	4	1
Antibióticos	2	3
Sintomático	7	11

En nuestros casos el uretano se usó en 6 de los pacientes. El tratamiento con radioterapia y corticoides se usó en cuatro pacientes. Además en otros de ellos, se aplicaron transfusiones y en todos se dio tratamiento sintomático (Cuadro N° 13).

BIBLIOGRAFIA

- 1.—WINTROBE.
Clinical Hematology, 5th Ed. Editorial Lea & Febiger, Philadelphia.
- 2.—MARTIN.
The Incidence of Multiple Myelomatosis. *Lancet* 1:237, Febr. 1961.
- 3.—JAFFE, H.
Tumors and Tumorous Conditions of the Bones & Joints. Año 1958, p. 369-95. Editorial Lea & Febiger, Philadelphia.
- 4.—LICHTENSTEIN 1.
Bone Tumors. Second Edition, p. 255-289.
- 5.—OSSERMANN E. F., M. D.
Plasma Cell Myeloma. *The New England Journal of Medicine*; Vol. 261, N° 20, p. 1006-14. Nov. 12, 1959.
- 6.—L. M. SÁNCHEZ, M. D. AND C. A. DOMY, M. D., F. A. C. P.
Renal Patterns in Myeloma. *Annals of Internal Medicine*, vol. 52, p. 44-54, 1960.
- 7.—ALLEN, A. C.
The Kidney. p. 416. 2ª Ed. Editorial Grune & Stratton, New York, N. Y. 1962.
- 8.—GESCHICTER, COPELAND.
Multiple Myeloma. *Arch. Surg.* vol. 16, N° 4, 1928.
- 9.—ACKERMAN, J. V. AND SPJUT, H. J.
Tumors of Bone and Cartilage. Armed Forces Institute of Pathology, p. 152-6. American Registry of Pathology, National Academy of Sciences, National Research Council Washington D. C., Section II. Fascicle 4, 1962.
- 10.—DAVIDSON, BALSER.
Myeloma and Its Neural Complications. *Arch. Surg.* 35:913, 1937.
- 11.—MIALE, J. B.
Laboratory Medicine Hematology 2ª Ed. p. 667-673. St. Louis. The C. V. Mosby Company, 1962.
- 12.—OSSERMAN E. F., M. D.
Plasma-Cell Myeloma. *The New England Journal of Medicine*: 261, N° 19. 952-960. Nov. 5, 1959.

- 13.—MARTIN J. CLINE, M. D. AND NATHANIEL J. BERLIÑ, M. D.
Studies of the Anemia of Myeloma Multiple. *The American Journal of Pathology*, 33:510-25, 1962.
- 14.—Clinical and Pathological Finding in Myelomatosis and Plasma Cell Leukemia;
Acta Med. Scan.: 123, 101, 1945.
- 15.—ADAMS, LAWRENCE.
Multiple Myeloma. *Am. J. Med.* 6:141, 1949.
- 16.—PUTMAN, F. W.
Plasma Cell Myeloma and Macroglobulinemia. *The New England Journal of Medicine*: 261, N° 18, 902-908. Oct. 29, 1959.
- 17.—SHOCKMAN AND MALASKOM.
A New Simple Screening Test form Serum Paraproteins in Multiple Myeloma. *Clin. Chem. Acta*: 7, N° 3, 383, May 1962.
- 18.—PARASBOVAS, HEREMANS AND WÄLDENSTROM.
Cytology and Electrophoretic Pattern in Via (B 2 A) Myeloma. *Acta Med. Scand*: 170, fase 5, 575, 1961.
- 19.—INNES, NEWALL, LANCET.
Myelomatosis: 1:293, Febr. 1961.
- 20.—LEONHARD KORNGOLD PH.D., AND ROSE LIPARI, B. A.
Multiple Myeloma Proteins. *Cancer*: 9, 183-192, 1956.
- 21.—ADAMS, ALLING, LAWRENCE.
Multiple Myeloma. *Am. J. Med.* 6. 141, 1946.
- 22.—HELLWING.
Extramedullary Plasma Cell Tumors Observed in Various Locations. *Arch. Path*: 36, 95, 1943.
- 23.—ROENTGENDIAGNÓSTICO.
Diagnóstico 5º Ed. Tomo N° 1, 941. Editorial Salvat Editores S. A., 1953.
- 24.—BERGSAGEL, SPRAGUE, AUSTIN, GRIFFIN, ROSS.
Evaluation of New Chemotherapeutic Agents in Treatment of Multiple Myeloma. *Cancer Chem. Rpt.*: 21, Aug. 62.
- 25.—MALONEY AND HOGAN.
The Management of Multiple Myeloma. *Cl. of N.A.*: 46, N° 5, 1379, 1962.

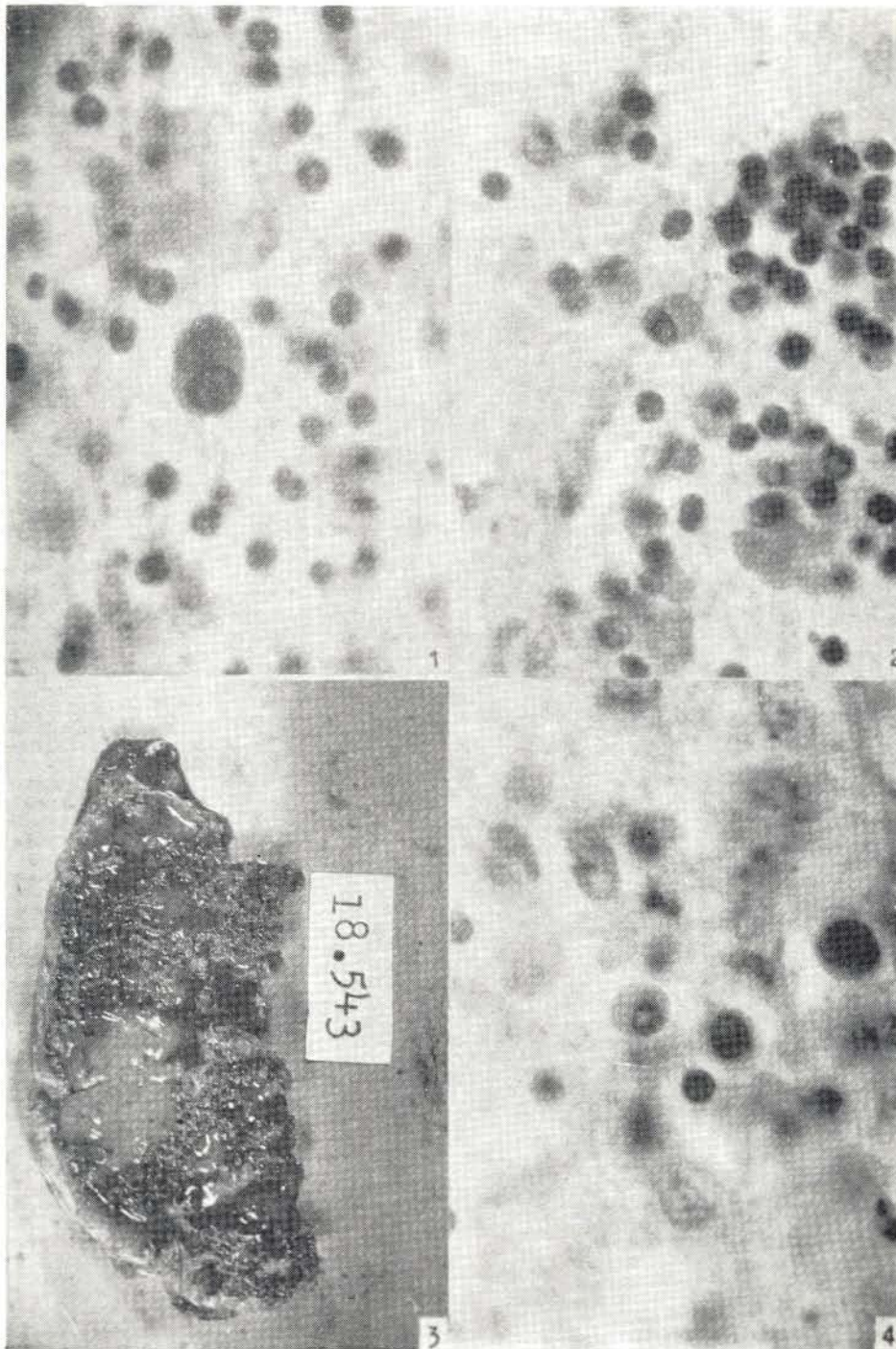


Figura 1.—Cédula plasmática binucleada.

Figura 2.—Frotis de médula ósea que muestra la gran infiltración por células plasmáticas en un caso de Mieloma Múltiple.

Figura 3.—Vértebra lumbar con gran destrucción del hueso por masas tumorales con grandes áreas de necrosis en un caso de Mieloma Múltiple.

Figura 4.—Células plasmáticas de mayor tamaño que lo normal y con núcleos atípicos. Frotis de médula de un paciente con Mieloma múltiple.

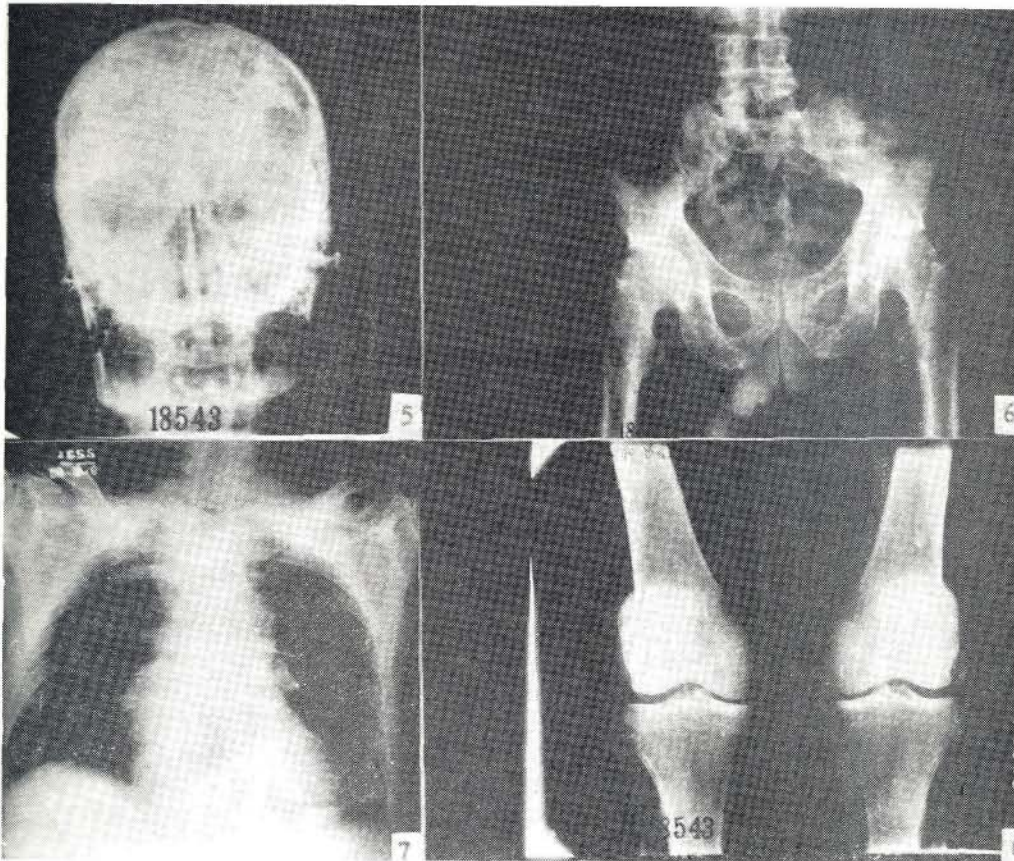


Figura 5.—Vista radiológica frontal del cráneo de un paciente con Mieloma múltiple en el que se aprecian las típicas "lesiones" de este padecimiento.

Figura 6.—Lesiones de la pelvis y la columna vertebral en una radiografía tomada a un paciente con Mieloma múltiple.

Figura 7.—Lesiones osteolíticas en clavícula, escápulas y costillas en radiografía tomada a un paciente con Mieloma Múltiple.

Figura 8.—Radiografía de miembros inferiores de un paciente con Mieloma Múltiple en la que se aprecian lesiones osteolíticas en fémur.