

Estudio sobre Mieloma Múltiple

Hospital San Juan de Dios

San José, Costa Rica

DR. JORGE ELIZONDO CERDAS*

DR. EDUARDO RODRÍGUEZ ARAYA**

La frecuencia de Mieloma Múltiple es de 2,5 casos nuevos por año en cada 100.000 habitantes. (1)-(2)-(3).

La información que existe en el país sobre su importancia proviene de la documentación presentada por Ferraro en 1964 (4) en el que analiza el problema a partir del material del Laboratorio de Patología. En los 5.300 protocolos de autopsia, revisados por el autor, detectó 11 casos a los que sumó 7 sacados de los registros del Laboratorio Clínico con los que totalizó 18 casos estudiados. El doctor Salas J., en su trabajo sobre tumores linforreticulares en Costa Rica (5) menciona el hallazgo de 11 mielomas en cinco años, 1960-1964, al estudiar 3.935 autopsias y 47.650 biopsias realizadas en el Hospital San Juan de Dios; afirma ahí que la verdadera frecuencia del problema no es ésta, ya que muchos de los mielomas se diagnostican en el Laboratorio de Hematología sin que lleguen a autopsia, señala que en dicho laboratorio fueron adecuadamente diagnosticados 34 pacientes con mieloma de 1966 a 1970.

Nos hemos interesado en tratar de establecer la magnitud del problema en el Hospital y de definir las principales características clínicas de los pacientes; con este propósito hemos revisado nuestros archivos para seleccionar los pacientes con diagnóstico seguro de mieloma en un período de diez años, 1966 a 1975.

MATERIALES Y METODOS

De los archivos clínicos del Hospital San Juan de Dios, se tomaron los casos con diagnóstico de egreso de mieloma múltiple en un lapso de 10 años, en ese mismo período, egresaron de la institución 312.875 pacientes, 1965 a 1975.

* Jefe Servicio de Hematología, Hospital San Juan de Dios. Catedrático asociado de la Facultad de Medicina, Universidad de C. R.

** Residente de Hematología.

La revisión cuidadosa de estos documentos, permitió catalogar con el diagnóstico de *mieloma múltiple* a 58 pacientes. El criterio que se siguió para calificarlos como tales fue el siguiente:

- a. Cuadro medular con células plasmáticas atípicas.
- b. Presencia de una banda monoclonal en la electrofóresis del suero y/o un examen de orina con positividad de la proteinuria de Bence Jones por métodos electroforéticos o químicos.
- c. Existencia de lesiones osteolíticas detectadas por procedimientos radiológicos.
- d. Ausencia de otra entidad clínica similar a mieloma.

No todos los pacientes cumplían los cuatro criterios enunciados antes, pero todos tenían por lo menos tres de ellos.

Las cartulinas se tabularon para definir características clínicas radiológicas, de laboratorio y evolución.

El grupo total se revisó en los archivos estadísticos del país, para precisar la fecha de la muerte y constatar la evolución desde el momento del diagnóstico hasta la defunción.

RESULTADOS

1. Características generales del grupo:

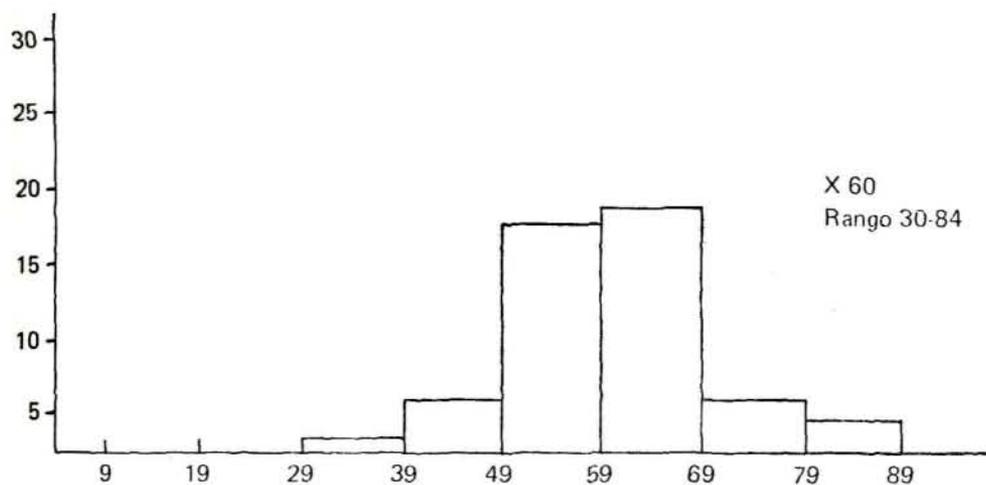
- a. El número total de pacientes fue de 58 casos; 39 del sexo masculino y 19 del femenino, con una relación de 2:1 entre ambos sexos. Hubo 55 casos en individuos de raza blanca, 2 en pacientes de raza negra y 1 en la raza china. Cuadro 1.

CUADRO N° 1

DISTRIBUCION DE PACIENTES POR SEXO Y RAZA

TOTAL	SEXO		RAZA		
	m	f	blancos	negros	chinos
58	39	19	55	2	1

- b. La edad de los enfermos promedio fue de 60 años con un rango de 30 a 84 años de edad. Gráfica 1.



Gráfica No. 1 Distribución por edades

- c. Los sitios de procedencia se especifican en el cuadro 2. La mayoría proviene del Cantón Central de San José.

CUADRO N° 2

LUGAR DE PROCEDENCIA

Provincia o país	N° de OBS
San José	24
Heredia	2
Cartago	5
Puntarenas	9
Guanacaste	9
Alajuela	5
Limón	2
Nicaragua	1
China	1

- d. El diagnóstico de ingreso que se consignó en 50 casos se anota en el cuadro N° 3, en un elevado número de casos, el diagnóstico no se sospechó hasta que estudios adecuados permitieron su caracterización.

CUADRO N° 3

DIAGNOSTICO DE INGRESO EN 50 CASOS CONSIGNADOS

Diagnóstico	N° de OBS
Insuficiencia cardíaca	3
Sangrado digestivo	1
Mieloma Múltiple	13
Anemia severa	5
Tumor	6
Fractura dorsal	6
Gastroenteritis	1
Poliartralgias	1
Paraplejia	1
Hematurias	1
Epistaxis	1
Lumbalgia	5
Lesiones líticas	1
Tuberculosis	2
Neumonía	2
Neurolues	1
Sepsis Urinaria	1
Litiasis Vesicular	1

2. Síndromes clínicos que fueron observados en los pacientes analizados:

- a. Dolor óseo: presente en 37 de los 58 casos vistos. La localización del dolor y su frecuencia se especifica en el cuadro N° 4.

CUADRO N° 4

DOLOR OSEO

Localización	N° de Observaciones
Costal	3
Vertebral	25
Múltiple	6
Pélvis	2
Articular	1
Total:	37/58

- b. Infección: Presente en 22 de los 58 casos consignados; en lugar de la infección y el germen en los casos en que éste se aisló, se señala en el Cuadro N° 5.

CUADRO N° 5
INFECCION 22/58

Tipo de infección	N° de Observaciones	Bacteria
Meningea	1	Meningococo
Neumónica	6	
Urinaria	11	Estrep. E. Coli, Proteus
Piel	1	
Viral	1	
Bronquial	1	
Tuberculosa	1	

- c. Fracturas: Observadas en 22 de los 58 casos, algunas de estas lesiones fueron hallazgos radiológicos, la localización y el número visto se detalla en el Cuadro N° 6.

CUADRO N° 6
FRACTURAS 22/58

Localización	N° de Observaciones
Vertebral	4
Femural	4
Humeral	2
Costal	6
Cúbito radial	2

- ch. Las lesiones osteolíticas fueron observadas por rayos X, en 45 de los 58 casos. Las localizaciones más comunes de las lesiones se observan en el Cuadro N° 7.

CUADRO N° 7

ALTERACIONES Y LOCALIZACION DE LESIONES OSTEOLITICAS

Características	N° de Observaciones
Sin información	3
Sin lesiones	6
Con osteoporosis sola	4
Con lesiones osteolíticas	45
a. en cráneo	29
b. en huesos largos	19
c. en columna	16
d. en pelvis	15
e. en costillas	14
f. en clavícula	3

- d. Plasmocitomas: Presentes en 7 de 58 pacientes, la localización de los mismos se anota en el Cuadro N° 8.

CUADRO N° 8

PLASMOCITOMA 7/58

Síndromes	N° de Observaciones
Lumbar	1
Esternal	1
Gingival	1
Retroauricular	1
Clavicular izquierda	2
En piel	1

- e. En el Cuadro N° 9, se anotan otros síndromes clínicos cuya frecuencia fue menor. Resalta el hecho de que insuficiencia cardíaca y uremia son relativamente frecuentes y que hipertensión arterial es poco importante si se tiene en cuenta que es una población con promedio de edad de 60 años. Nos llamó la atención que 3 de los pacientes con sangrado tenían úlcera péptica gástrica y un caso más del grupo tuvo también úlcera gástrica que no sangró. La insuficiencia renal aguda es rara pero se observa por obstrucción bilateral tubular por proteínas de mieloma.

CUADRO N° 9

OTROS SINDROMES CLINICOS

Localización	N° de Observaciones
Insuficiencia cardíaca	8/58
Angor	3/58
Hipertensión	1/58
Sangrado digestivo	6/58
Síndrome urémico	9/58
Síndrome hipercalcémico	2/58
Insuficiencia renal aguda	1/58

- f. Del grupo total, 5 pacientes tuvieron esplenomegalia, 10 hepatomegalia y 1 púrpura. Cuadro N° 10.

CUADRO N° 10

VISCEROMEGALIA Y PURPURA

Esplenomegalia	5/58
Hepatomegalia	10/58
Púrpura	1/58

3. Análisis de las pruebas de laboratorio de los casos estudiados.
- a. Citología Hemática: en el Cuadro N° 11 se anota la frecuencia de anemia plaquetopenia, leucopenia y ruleaux. Todos los pacientes vistos fueron anémicos.

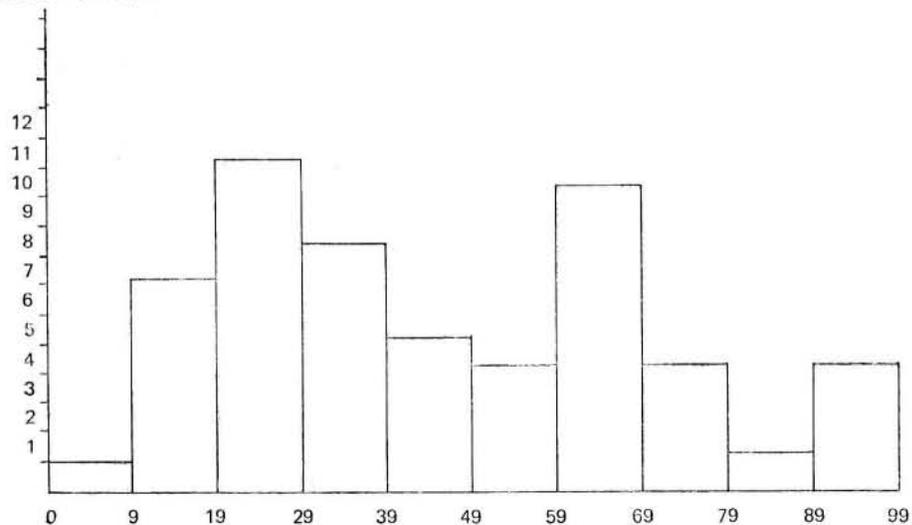
CUADRO N° 11

CITOLOGIA HEMATICA

Característica	Frecuencia
Anemia	58/58
Plaquetas menos de 150.000	5/58
Leucocitos menos de 5.000	12/58
Ruleaux	20/58

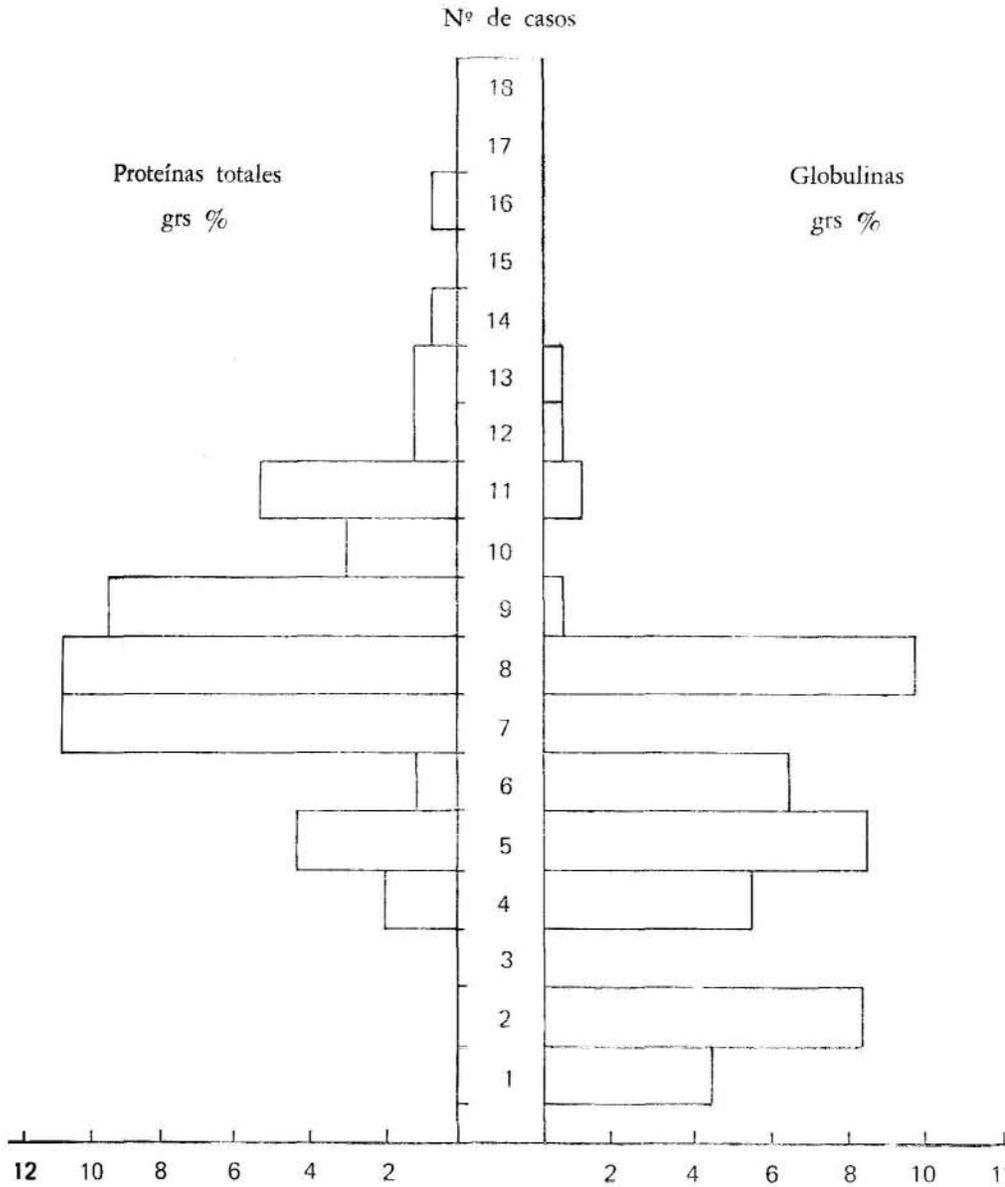
- b. En 55 estudios de médula ósea, la proporción de células plasmáticas vistas se anotan en la Gráfica 2.

CASOS OBSERVADOS



Gráfica No. 2 - Células Plasmáticas en Médula Osea

c. La cuantificación química de proteínas y el grado de hiperglobulinemia se aprecia en la Gráfica N° 3. Se puede observar como la mayoría de nuestros pacientes son hiperproteinéuticos e hiperglobulinémicos.



Gráfica No. 3 - Proteínas

- ch. 22 pacientes de los 50 examinados para análisis de calcio, tuvieron determinaciones altas. Cuadro N° 12.

CUADRO N° 12

CALCEMIA

Alto (+10.5 mq %)	22/50
-------------------	-------

- d. Los registros de nitrógeno ureico, creatinina y ácido úrico, se encontraron altos o normales en el grupo analizado en relación al número de pacientes cuantificados. Cuadro N° 13.

CUADRO N° 13

UREA-CREATININA-ACIDO URICO

Nitrógeno ureico	Creatinina	Acido úrico
Alto-más de 20 mg. 21/56	Alto-más de 1.3 mg. 21/52	Alto-más de 7 mg. 12/15
Normal 26/56	Normal 31/52	Normal 3/15

- e. El análisis de los procedimientos electroforéticos en suero y la determinación de proteinuria de Bence Jones electroforética y química se revela en el Cuadro N° 14. Se anotan aquí dos pacientes sin demostración de banda monoclonal ni proteinuria de Bence Jones que puede razonablemente poner en duda el diagnóstico de mieloma, sin embargo el resto de la información clínica y radiológica permitió excluir otras entidades nosológicas y apoyar el diagnóstico en cuestión.

CUADRO N° 14

ANALISIS DE PROCEDIMIENTOS ELECTROFORETICOS EN SUERO Y PROTEINURIA DE BENICE JONES

Pico M Sérico			Bence Jones Urinario			
			Electroforesis		Química	
N°	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo
32	32	—	11	—	2	—
4	—	4	4	—	—	4
2	—	2	—	2	—	2

- f. De los 32 casos en electroforesis que definía un pico monoclonal, se revisaron 28 de estos estudios hechos en el Laboratorio de Hematología. La localización del pico M se anota en el Cuadro N° 15.

CUADRO N° 15

LOCALIZACION ELECTROFORETICA PICO M.

Posición	N° de Observaciones
α 2	2
β	2
γ	22
Intermedia $\beta\gamma$	2

4. Análisis de los registros de defunción.

- a. De los 59 pacientes de la serie, 17 no tienen registro de defunción en los archivos nacionales donde obligatoriamente se registran todos los fallecidos del país, por lo que presumiblemente este grupo es de pacientes que están vivos en la actualidad; no todos ellos mantienen control en la consulta externa. La evolución de estos casos es variable: hay dos con 9 años de sobrevida, dos con 6 años, tres con 3 años y el resto tiene un año o menos de estar bien. En dos casos no pudo precisarse el inicio del problema y en 39 casos, en los que existe registrada la fecha de defunción, la sobrevida desde el momento del diagnóstico a la muerte es también variable como se anota en el Cuadro N° 16.

CUADRO N° 16

CASOS CON REGISTRO DE DEFUNCION

Tiempo de evolución	N° de Observaciones
6 meses	18
12 meses	8
18 meses	8
24 meses	3
30 meses	0
36 meses	2
Total	39

COMENTARIO

El objetivo fundamental de este análisis es señalar la frecuencia del problema en nuestro hospital y dar una idea de la magnitud, a juzgar por la frecuencia de la enfermedad ocurrida por 100.000 egresos hospitalarios, de lo que puede significar la condición a nivel nacional.

Si de acuerdo con el trabajo hay 18 casos por cada 100.000 egresos en un período de 10 años, y siendo nuestra población al censo de 1974 (6) de 1.965.338 habitantes, el dato se puede calcular a población general en forma aproximada como de 1,8 casos nuevos por año por cada 100.000 habitantes. Esta cifra es ligeramente menor que la informada por Waldestron (7) y Martin (3), en la que se afirma una frecuencia de 2.5 casos nuevos de mieloma por año por cada 100.000 habitantes.

En este grupo de enfermos la relación de la enfermedad con respecto a su presentación en ambos sexos es ligeramente superior en el masculino con una relación de 2:1 como se acepta generalmente.

Siendo la media de edad de 60 años y no observándose casos en pacientes menores de 30 años y manifestándose todos nuestros casos con anemia, un 60% con dolor óseo; y un 38% con fracturas óseas y con infección; estos datos clínicos obligan a sospechar la existencia del proceso en especial en pacientes hombres de más de 50 años de edad.

Si estos elementos, se tienen presentes al analizar un paciente probablemente el índice del diagnóstico presuntivo de mieloma puede ser mayor al observado en el Cuadro N° 3.

Otros síndromes clínicos son menos frecuentes, pero puede verse en el trabajo que uremia, insuficiencia cardíaca de causa no obvia, hipercalcemia y sangrado digestivo gástrico, pueden ser los indicadores de un mieloma oculto. La hepatoesplenomegalia se encontró en un porcentaje menor, siendo más frecuente la hepatomegalia. La presencia de púrpura fue rara.

De los exámenes de laboratorio y gabinete, sin duda alguna, los más importantes son los rayos X que nos pueden demostrar las lesiones osteolíticas típicas y los signos de fractura, el cuadro medular con discrasia de células plasmáticas y los estudios electroforéticos de las proteínas.

Es importante señalar que no todos los pacientes presentan lesiones osteolíticas; 6 de los nuestros no tenían lesión y en 4 más solo se informó como llamativa la osteoporosis. Cuando la lesión existe hay que buscarla en cráneo, huesos largos, columna, pelvis y costillas; predominando las lesiones en el cráneo. Por el contrario, el plasmocitoma como tumor se evidenció en 7 de nuestros casos con localización en columna lumbar, esternón y clavícula, o bien de localización en encía o piel. Las fracturas diagnosticadas más frecuentemente fueron las costales. La gran mayoría de nuestros enfermos tenían proliferación discrásica de células plasmáticas debiendo consignarse como un dato de observación que en el grupo de mielomas nuestro el 86,2% mostró una cuenta de células plasmáticas en médula ósea superior al 20%. De los estudios electroforéticos de nuestro material se desprende como es de esperar, que casi todos tienen hiperproteinemia con hiperglobulinemia. De 38 casos con electroforesis, 32 tuvieron pico M en suero y 11 proteinuria de Bence Jones, 4 que fueron negativos en cuanto al pico M sérico tuvieron proteinuria de Bence Jones y hubo dos casos en que no se demostró ni pico M ni proteinuria de Bence Jones en los exámenes registrados. La mayoría de los picos M registrados migraron en posición se registraron además dos casos de posición dos de β_2 y 2 intermedios entre β_2 y ∞_2 . No todos los pacientes tienen estudios inmuno-electroforéticos ni se especificaron la inmunología del tipo de cadenas por lo que esto no se consigna en este trabajo y será motivo de una presentación ulterior.

Es relativamente común observar retención nitrogenada y elevación de ácido úrico en pacientes con mieloma provocados por varios mecanismos: deshidratación, excreción de proteínas de bajo peso molecular que afectan la función tubular, hipercalcemia o infiltración amiloide. En nuestro material un 42% tenían retención nitrogenada evidente; en la literatura se señala que el compromiso renal ocurre regularmente en el 50% de los casos de mieloma; sólo un paciente presentó insuficiencia renal aguda con anuria total; dos pacientes tuvieron hiperuricemia y 17 de 50 presentaron hipercalcemia, seguramente como manifestación secundaria de insuficiencia renal y del trastorno metabólico sistémico.

Por último nos interesa señalar que de acuerdo con este estudio, solo un 15.5% del total de pacientes tienen una evolución de más de dos años.

De los pacientes fallecidos solo dos tienen una evolución mayor de dos años y ninguno de más de tres años desde el momento del diagnóstico.

Es más difícil el análisis de los pacientes teóricamente vivos, ya que no todos ellos tienen consulta regular y algunos han perdido el control hospitalario. Del grupo de 17 teóricamente vivos por no tener el registro de defunción, 10 tienen un año o menos de seguimiento y tres, 3 años tratados con quimioterapia cíclica según protocolo de mieloma en uso en nuestra institución (Alkevan, Procarbamicina, Prednisona y Oximetazona) y acuden regularmente a consulta externa; hay dos pacientes que tienen 6 años de sobrevida y dos con 9 años cuyos controles a la consulta se han perdido, pero que teóricamente están vivos y pueden corresponder al tipo de mieloma que responde al tratamiento señalado por Alexanian (8). El mismo autor señala que el período medio de sobrevida para todos los pacientes tratados es de 23 meses y para los que responden al tratamiento la media de vida se alarga a 41 meses, por lo que asumimos que estos cuatro pacientes con sobrevidas largas pueden haber sido enfermos de esta categoría, sin embargo, los criterios que se siguen para calificarlos como que van a responder, no se han realizado en ellos.

R E S U M E N

Se hizo un análisis retrospectivo de los casos diagnosticados como mieloma múltiple en el Hospital San Juan de Dios en un período de 10 años (1965-1975). Se logró catalogar cuidadosamente como mieloma múltiple a 58 pacientes que son el motivo de esta revisión. En este mismo período, egresaron de la Institución 312.875 pacientes, lo que da un promedio de 18 pacientes con mieloma, por cada 100.000 egresos hospitalarios.

Se analizan las características clínicas, radiológicas, de laboratorio y la evolución de estos casos. Se hace una discusión sobre la frecuencia del problema en nuestro medio y de los elementos de mayor utilidad para sospechar y precisar el diagnóstico.

S U M M A R Y

A retrospective study of the diagnosed cases of multiple myeloma was carried out at the San Juan de Dios Hospital, covering a period of ten years (1965-1975). During this period, fifty eight patients were carefully classified as suffering from multiple myeloma. In the same period, 312.875 patients were released from the hospital, giving rise to a ratio of 18 myeloma patients for every 100.000 patients leaving the hospital.

The clinical and radiological characteristics, as well as the laboratory findings and the evolution of these patients, are presented in this paper. The authors also discuss the frequency of this problem in Costa Rica and point out the most important parameters in the study of this pathological condition.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—MAH, MAHON, CLARK, D. W.
The incidence of Multiple Myeloma J. Chronic Dis. 4: 508, 1956.
- 2.—KYLE, R. A., NOBREGA, F. T., AND KURLAND, L. T.
Myeloma Multiple in Olmsted County, Minnesota, 1945-1946, Blood 33, 739, 1964.
- 3.—MARTIN, N. H.,
Incidence of Myelomatosis, Lancet 1: 337, 1961.
- 4.—FERRARO, DOBLES.
Mieloma Húltiple, Tesis Profesional, México 1964.
- 5.—SALAS, J.
Lymphoreticular tumors in Costa Rica, J. of the Nat. Canc. Inst., 30, 1657, -973.
- 6.—Población de la República de Costa Rica por provincias, cantones y distritos. Estimación al 1º de enero de 1974. Dirección General de Estadística y Censos.
- 7.—WALDESTON, J.
The Incidence and Cytology of Different Myeloma Types, Lancet, 1147, 1961.
- 8.—RUIZ, V. G., ALEXANIAN, R.,
Multiple Myeloma and Macroglobulinemia, Advances in Treatment, Postgraduate Medicine 55 N° 5, 179, Mayo 1974.