



CASO CLÍNICO

Gammapatía monoclonal tipo Kahler asociado a preeclampsia severa, en gestante joven, asociación poco frecuente

A. Juárez^{a,*}, A.M. Rivera^a, S.E. Tellez^a, M.A. Durán^a, L.P. Islas^a y R. Buitrón^a

^a Centro de Esterilidad y Ginecología Integral, Facultad de Medicina UNAM, Hospital General de México, México DF, México

Recibido el 10 de marzo de 2010; aceptado el 19 de marzo de 2010

PALABRAS CLAVE

Mieloma;
Embarazo;
Inmunoglobulinas

KEYWORDS

Myeloma;
Pregnancy;
Immunoglobulins

Resumen El mieloma múltiple es una neoplasia maligna clonal derivada de células plasmáticas, que da como resultado la sobreproducción de inmunoglobulinas monoclonales es decir, electroforéticamente e inmunológicamente homogéneas. Estas células plasmáticas inicialmente crecen en la médula ósea y, posteriormente, pueden invadir el hueso adyacente o esparcirse a distancia; sin embargo, su forma de presentación típica son las lesiones óseas secundarias a la proliferación de células tumorales y por la activación de osteoclastos que producen la destrucción. Es una enfermedad que afecta a pacientes en la sexta y séptima década de la vida por lo cual su presentación en edad reproductiva es excepcional, se presenta un caso de enfermedad de Kahler, en gestante joven, que se complicó con enfermedad hipertensiva tipo preeclampsia severa. Se hace una revisión de esta entidad en la literatura mundial.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Kahler's disease in a young pregnant woman with severe preeclampsia: A rare association

Abstract Multiple myeloma is a malignant neoplasm derived from clonal plasma cells, resulting in the overproduction of (electrophoretically and immunologically) homogenous monoclonal immunoglobulins. These plasma cells initially grow in the bone marrow and may invade adjacent bone or spread to distant sites; however, the typical presentation consists of bone lesions secondary to tumor cell proliferation and activation of osteoclasts, causing destruction. This disease affects patients in the sixth and seventh decade of life and its presentation in reproductive age is exceptional. We report a case of Kahler's disease in a young pregnant woman, which was complicated by severe preeclampsia. We also provide a review of this entity in the world literature.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: arjuaz@yahoo.com.mx (A. Juárez).

Introducción

En 1889 Otto Kahler publicó una revisión sobre la enfermedad que se dio a conocer como «*Enfermedad de Kahler*». Sin embargo, los italianos la suelen llamar «enfermedad de Bozzolo», en honor de su compatriota Camillo Bozzolo (1845–1920). El primer caso publicado en EE.UU: fue el de los Dres. Herrick y Hektoen en 1894. El término de «*célula plasmática*» fue utilizado por primera vez por el patólogo alemán Wilhelm von Waldeyer–Hartz (1836–1921).

Al mieloma múltiple también se le conoce como mieloma de células plasmáticas, mieloma plasmocítico y Enfermedad de Kahler. Resulta de la proliferación clonal de células plasmáticas derivadas de las células B. Es una enfermedad maligna y sistémica y se considera la neoplasia más frecuente después de las leucemias y el linfoma no Hodgkin, afectando principalmente a pacientes entre la sexta y séptima década. Es un hallazgo extraordinario verlo en edad reproductiva y más aun asociada a una paciente embarazada^{1,2,8}.

Presentación del caso

Se trata de paciente de sexo femenino de 35 años de edad con los siguientes antecedentes de importancia. Ambos padres con antecedentes de diabetes mellitus, niega antecedentes oncológicos. Refiere el diagnóstico de mieloma múltiple a la edad de 30 años con reporte de biopsia de médula ósea compatible con mieloma. Acude a consulta de ginecología de primera vez, cursando con amenorrea de 25 semanas, sin control prenatal previo, presenta ecsonografía obstétrica que confirma edad gestacional sin presentar anomalías fetales. A su ingreso se practica estudios los cuales reportan: biometría hemática con datos de anemia, ácido úrico, pruebas de función hepática y fosfatasa alcalina normales. Electroforesis de proteínas en suero y orina que reportan isótopo de mieloma Ig M. No se practica estudios radiológicos, ni de resonancia magnética. Continúa con control prenatal hasta la semana 34 que inicia con elevación de cifras tensionales compatible con enfermedad hipertensiva tipo preeclampsia severa, sin mejoría a la instalación de terapia con hidralazina. Se decide interrupción mediante operación cesárea a la semana 35,3, obteniéndose recién nacido de sexo femenino, peso de 2.000 g, Apgar 8/9. Puerperio quirúrgico sin alteraciones. Recibió esquema con talidomida, evolución adecuada, así como postnatal a 6 meses normal al binomio.

Comentario

El mieloma múltiple o enfermedad de Kahler es una neoplasia maligna compuesta exclusivamente por células plasmáticas, que tiene su asiento en la médula ósea y es de carácter multifocal. Las lesiones, y por tanto el cuadro clínico, dependen tanto del propio tumor como de las consecuencias de la secreción en exceso de inmunoglobulinas por la neoplasia en cantidad excesiva y con características bioquímicas anormales.

La célula de origen del mieloma múltiple es en realidad una célula precursora de las células plasmáticas. En su génesis intervienen varias citocinas, algunas segregadas

por las propias células plasmáticas. Se ha mencionado especialmente la IL-6, que es capaz de inducir una proliferación policlonal e hipergammaglobulinemia en sujetos normales. El crecimiento tumoral de estas células provoca focos de destrucción ósea por reabsorción del hueso por osteoclastos como respuesta a factores segregados por el tumor, que sobre todo afectan huesos planos y esponjosos como el cráneo, columna vertebral, costillas y pelvis principalmente, aunque puede afectarse cualquier hueso.

Habitualmente los mielomas múltiples segregan inmunoglobulinas. Dado el carácter clonal del tumor todas las moléculas son idénticas, por lo que en el suero se detecta una paraproteína monoclonal o pico M en la electroforesis, que típicamente es mayor de dos gramos y se resuelve en una banda estrecha. Estas alteraciones del proteinograma se acompañan de disminución de las demás inmunoglobulinas, cuya causa no está totalmente aclarada. La mayor parte de los mielomas segregan IgG seguidos por los de IgA, aunque se conocen casos de mieloma múltiple para cada tipo de cadena ligera o pesada. Estas inmunoglobulinas carecen de función de anticuerpo y son anormales. En la mayor parte de los casos se produce un exceso de cadenas ligeras, que por motivos no del todo aclarados, atraviesan el filtro renal y aparecen en la orina, constituyendo la proteína de Bence-Jones. Las cadenas ligeras son nefrotóxicas, especialmente algunos tipos de cadena lambda, y producen lo que se denomina riñón de mieloma o nefropatía del mieloma, caracterizado por la presencia de cilindros tubulares por precipitación de la proteína, lesiones del epitelio tubular con aparición de células gigantes multinucleadas originadas en macrófagos intersticiales, atrofia tubular y fibrosis intersticial³.

Estas células plasmáticas inicialmente crecen en la médula ósea y, posteriormente, pueden invadir el hueso adyacente o esparcirse a distancia; sin embargo, su forma de presentación típica son las lesiones óseas secundarias a la proliferación de células tumorales y por la activación de osteoclastos que producen la destrucción ósea. Sus cuatro formas de presentación imagenológica incluyen: lesión solitaria (plasmocitoma óseo solitario), afectación ósea difusa (mielomatosis), osteopenia esquelética difusa y mieloma esclerosante^{4,5}.

El aspecto radiológico de las lesiones es la de defectos osteolíticos de borde definido sin esclerosis (lesiones en sacabocados). El aspecto de la calota craneal es la de un hueso con múltiples focos osteolíticos que le confieren aspecto apollado. El tumor está compuesto histológicamente en su totalidad por células plasmáticas que pueden mostrar buena diferenciación citológica o por el contrario presentar aspecto blástico o incluso anaplásico. El hueso está destruido por el crecimiento tumoral y el resto de la médula ósea no afectada es normal. La destrucción ósea provoca dolor y fracturas espontáneas así como hipercalcemia, que en ocasiones alcanza un alto nivel y provoca síntomas neurológicos. En algunos casos, en especial aquellos mielomas incapaces de secretar inmunoglobulinas, se deposita en el propio tumor una sustancia amiloide compuesta por residuos de cadenas de inmunoglobulinas y en el 10% de los casos puede producirse una auténtica amiloidosis sistémica de tipo AL. Pueden, en fases terminales, desarrollarse tumores en tejidos blandos, siendo especialmente relevantes las

lesiones infiltrativas en el espacio medular y raíces nerviosas que producen compresiones radiculares y medulares.

La edad de presentación es la 5.^a y 6.^a década de la vida, su predilección es el sexo masculino, por lo tanto es excepcional su presentación en la edad reproductiva, y su presencia en paciente gestante es extraordinaria. En el presente caso el embarazo cursó con una buena evolución hasta el tercer trimestre, en donde se presentó una complicación por alteración en el endotelio vascular observándose preclampsia severa, la cual motivó la interrupción del embarazo. El puerperio quirúrgico, así como la evolución postnatal fue adecuada. Hoy la paciente ha demostrado mejoría a la utilización de talidomida, sin repercusión alguna.

Dentro de las modalidades del tratamiento existen áreas de investigación que incluyen inmunoterapia, agentes antiangiogénicos y tratamientos dirigidos al microambiente de la médula ósea. En la actualidad destaca la talidomida como droga que induce respuestas adecuadas en esta enfermedad, por sus múltiples mecanismo de acción: a) efecto antiangiogénico; b) bloqueo de la secreción de algunos factores de crecimiento de la célula del MM (IL-6, factor de crecimiento de endotelio vascular); c) efecto sobre las moléculas de adhesión que regulan el contacto entre el estroma y las células del MM; d) producción de interferón gama y linfocitos NK que a su vez destruyen a la célula del MM. Se han observado resultados favorables en pacientes refractarios, incluso en aquellos pacientes que recaen tras el trasplante (32% de respuestas globales).

El uso de talidomida+dexametasona en pacientes de reciente diagnóstico se encuentra en evaluación en varios centros en todo el mundo. Las drogas inmunomoduladores

parecidas a talidomida (Amid CC 5013) tiene un mecanismo de acción similar; sin embargo, se han observado respuestas objetivas, aún en pacientes sin respuesta a talidomida^{6,7}.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Segovia J, Duarte M, Restrepo JG, Saavedra CE, Andrade RE. Mieloma múltiple en el Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá (1983–2006). *Acta Med Colomb.* 2008;33.
2. Anderson K, Alisina M, Bensinger W, Blemann JS, Chanan-Khan A, De Castro C. NCCN Multiple Myeloma Practice Guidelines Panel. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology-V.1.2006. [consultado 3/2009] Disponible en: <http://www.nccn.org/>
3. www.seap.es/congresos/2003/cursomedulaosea/acevedo.pdf
4. Mouloupoulos LA, Granfield CA, Dimopoulos MA, Kim EE, Alexanian R, Libshitz HI. Extraosseous multiple myeloma: imaging features. *AJR Am J Roentgenol.* 1993;161:1083–7.
5. Patlas M, Khalili K, Dill-Macky M, Wilson S. Spectrum of imaging findings in abdominal extraosseus myeloma. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;183:929–32.
6. Davies FE, Raje N, Hideshima T. Thalidomide and immunomodulatory derivatives augment natural killer cell cytotoxicity in multiple myeloma. *Blood.* 2001;98:210.
7. Vela O. Actualidades en Linfomas y mielomas. *Gac Med Mex.* 2002;138:114–5.
8. Días MJ. Historia del Mieloma múltiple. *Rev Med Biom.* 2003;17:1–4.