

CASO CLÍNICO

PACIENTE EN HEMODIÁLISIS (HD), QUE DESARROLLA MIELOMA MÚLTIPLE (MM), TRATADA CON AUTOTRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA (TMO).

PACIENTE EN HEMODIÁLISIS (HD), QUE DESARROLLA MIELOMA MÚLTIPLE (MM), TRATADA CON AUTOTRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA (TMO).

Fernando Segovia, Sandra Marlene Ríos, Yeison Rubén Pérez Ibarra, Carlos R. Vavich, Alicia H. Marini
División Nefrología y Medio Interno. Hospital de Clínicas "José de San Martín" CABA

Nefrología, Diálisis y Trasplante 2013; 33 (3) Pág. 166 - 171

Paciente de 55 años, en tratamiento en HD desde 3 años antes. En evaluación pre-trasplante se detectó hipergamaglobulinemia con banda monoclonal en el proteinograma electroforético, asociado a anemia resistente al tratamiento habitual para dializados y leve hipercalcemia. Se realizó biopsia de médula ósea diagnosticándose MM. Se inició tratamiento de inducción para Mieloma, luego del cual se envía a nuestra institución para completar el tratamiento con TMO.

Antecedentes:

- Insuficiencia renal (IR) diagnosticada en abril 2010 por presentar Síndrome urémico con requerimiento de diálisis de urgencia. En dicha ocasión se encuentra Proteinuria de 240 mg/día, Proteinograma electroforético con hipoalbuminemia y ecografía renal con riñones hiperecogénicos y disminuidos de tamaño. Se establece el diagnóstico de IR crónica, de etiología desconocida, continuando con tratamiento dialítico trisemanal.
- Mieloma Múltiple IgG Kappa diagnosticado en abril 2011 con una biopsia de MO que muestra infiltración del 40% de células plasmáticas. No presentaba lesiones osteolíticas.
- Internación en noviembre del 2011 por cuadro de disnea súbita y derrame pleural. Se diagnosticó tromboembolismo pulmonar (TEP), probablemente secundario a Talidomida. Tratamiento del MM y evolución desde su diagnóstico en 2.011:
- Se inicia tratamiento el 18/04/11 con Tali

domida 100 mg día y dexametasona 40 mg los días 1, 8, 15 y 22 y profilaxis con aspirina.

- Presenta TEP en noviembre de 2.011 por lo que recibió tratamiento anticoagulante con Acenocumarol. En diciembre del 2011 se observa normalización del proteinograma, con Inmunoglobulinas en bajo rango y cadenas livianas oligoclonales, observándose en punción aspirativa de MO (PAMO) infiltración del 4% de células plasmáticas. Estando en remisión de enfermedad se plantea el trasplante autólogo.

Evolucion:

Previo al procedimiento de TMO, se realiza:

- Biopsia de médula ósea el 7/8/12, que mostró celularidad global del 30%, con elementos de las tres series y maduración normal.
 - Espirometría normal, exámen bucodental sin alteraciones, radiológicamente senos paranasales libres y ausencia de lesiones líticas en huesos largos.
 - Ecocardiograma dentro de parámetros normales. Uro y Coprocultivo negativos. Espujo negativo para gérmenes comunes y BAAR.
- El resto de la batería infectológica mostraba:
- HIV, HBsAg, AntiHBsAg, HVC y Ac Anticore HB: NEGATIVOS.
 - CMV Ig G > 250 U/ml (hasta 15 U/ml), CMV IgM: NEGATIVO, IFI EBV IgM: NEGATIVO, Herpes Simplex I-II IgG: 1/250, Herpes Simplex I-II IgM: NEGATIVO.

-Herpes Zoster IgG: POSITIVO.
VDRL, HAI Chagas, Reacción de Huddleson y
PPD: NEGATIVOS.

Toxoplasmosis IFI Ig total: 13 UI/ml (hasta
3 UI/ml)

Tabla 1:

Muestra los laboratorios previos. Se observa, desde el diagnóstico de MM hasta su derivación, la mejoría de la albúmina y el descenso de gama globulinas.

FECHA	01/04/2010	feb-11	may-12	sep-12
Hcto	25%	24,30%	37,30%	31%
Hb		8,10 g/dl	11,40 g/dl	9,60 g/dl
GB		5700 mm ³	7200 mm ³	3800 mm ³
Urea	216 mg/dl		76mg/dl	128mg/dl
Creat.	14,2 mg/dl		5,17mg/dl	8,56mg/dl
Na				134 mEq/L
K	5,2 mEq/L			5,3 mEq/L
Prot totales	6,7g/dl	8,4g/dl	7,3g/dl	6,9g/dl
Alb.	3,1g/dl	3,79g/dl	4,14g/dl	4,4g/dl
Alfa 1 glob.			0,22g/dl	0,27g/dl
Alfa 2 glob.			0,43g/dl	0,64g/dl
Beta glob.			0,89g/dl	0,59g/dl
Gamma glob.		3,16g/dl	1,62g/dl	0,94g/dl
Ig A		20 mg/dl	21 mg/dl	
Ig M		25 mg/dl	61 mg/dl	
Ig G		1629 mg/dl	1176 mg/dl	

El día 3/9/12 se chequean las células CD34 en sangre periférica, encontrando un 0,15%, equivalente a 46 CD34/ μ L (valor adecuado para extracción de células progenitoras). No se administró G-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos) para estimular movilización de CD34.

El día 4/9/12 se recolectan Stem Cells de sangre periférica. Se extraen 80 ml, que contenían Células Totales $6,08 \times 10^8$ /kg, Células Mononucleadas $2,29 \times 10^8$ /kg y Células CD34 $7,17 \times 10^6$ /kg. Se las criopreserva.

La paciente ingresa el 7/09/12 a Sala de Internación de Oncología.

El 8/9/12 se coloca catéter triple lumen en yugular derecha (para infusión en vena central

y hemodiálisis en periodo de plaquetopenia). Recibió quimioterapia de acondicionamiento (para generar la aplasia medular) con Melfalan 140 mg/m^2 dosis total (repartida en días -3 y -2 del TMO) y Dexametasona 8 mg cada 8 horas. El día 9/9/12 se cubre con Aciclovir 250 mg IV / día como profilaxis.

Se realiza TMO autólogo el 11/09/12. Se infunden los 80 ml conteniendo las células progenitoras. Se transfunde 2 UGR.

Desde el día +1 (del TMO) con Neutropenia y anemia. Plaquetopenia desde el día +4.

Día +5 (16/09/12) inicia con mucositis grado I hasta el 18/09/12. Se pasa el aporte de calcio a vía IV por intolerancia al calcio oral. Deposiciones diarreas y registros subfebriles de hasta 37,5°,

por lo que recibió tratamiento antibiótico con Piperacilina- Tazobactam más Metronidazol.

Día +9 (20/09/12) se transfundió 1 Unidad de plaquetas; se suspende aporte de Ca por presentar Ca sérico de 10 mEq/l. Se suspende quelante por hipofosfatemia.

Día +10, intercorre con fiebre diaria sin descompensación hemodinámica, por lo que se cambia esquema antibiótico a Imipenem-Vancomicina. Se realizó TC de tórax, abdomen y pelvis y ecocardiograma no encontrándose foco infeccioso. Se transfunden 2 Unidades de plaquetas.

Día +12 (23/09/12) inicia con deposiciones líquidas, se mantiene subfebril. Se transfunden 2 Unidades de plaquetas. 4 Unidades más los días 24 y 25.

Día +15 (26/09/12) presentó registro febril y persiste con diarrea. Se realiza TAC de abdomen (normal); se toman hemocultivos, retrocultivos y se ingresa muestra de materia fecal para pesquisar Toxina de Clostridium difficile. Se rota tratamiento antibiótico a Imipenem más Vancomicina. Se transfunden 2 Unidades de GR.

Día +16 (27/09/12) ecocardiograma normal. Hipofosfatemia severa (P_s 1 meq/dl) con dolores musculares, que se controló mediante aporte dietético rico en fósforo; asimismo presentó hipocalcemia (Ca_s 7,5 meq/dl) y tendencia a la hipocalemia. Se suplementa por vía parenteral con Gluconato de Ca y Cloruro de K. Se transfunde 1 Unidad de plaquetas.

Día +19 (30/09/12) presenta registros hipertensivos (hasta 170/90) que se controlan incrementando la dosis de enalapril a 5 mg cada 12 hrs. y mayor ultrafiltración en hemodiálisis.

Día +20 (1/10/12) repite episodios de deposiciones diarreas con 5 a 6 deposiciones por día

Día +21 (2/10/12) cumplió 16 días en total de antibioticoterapia, con evolución favorable, sin desarrollo bacteriológico en hemocultivos, urocultivos y retrocultivos, Ag y toxina para C. difficile negativa.

Como tratamiento de sustitución renal, siguió con

diálisis trisemanales, mediante catéter transitorio triple lumen. Al normalizar las plaquetas continuo las sesiones por FAV autóloga.

Por buena evolución clínica es dada de alta en fecha 5/10/12 y se derivó a su centro de origen.

El Laboratorio a los 8 meses (24/6/13) mostró: Hto: 28% Hb: 9,1 g/dl

Proteinograma electroforético: 8,2 g/dl, albumina: 4,7 g/dl, alfa1: 0,21 g/dl alfa 2: 0,56 g/dl, β 0,98 g/dl, Gama: 1,77 g/dl. Relación A/G: 1,35. IgM: 83 mg/dl, IgG: 1820 mg/dl, IgA: 93 mg/dl, ERS: 52 mm/hora. Hepatograma normal, Calcio sérico: 8 mg/dl

Discusión:

El Mieloma Múltiple es una neoplasia de células plasmáticas que presenta una banda monoclonal en el proteinograma electroforético, infiltración de la médula ósea por células plasmáticas clonales y daño de órgano blanco; se caracteriza principalmente por la presencia de anemia, hipercalcemia, insuficiencia renal y lesiones óseas.

Corresponde al 1% de las neoplasias y al 13% de las hemopatías malignas. Es rara antes de los 35 años. El 90% de los casos se presenta en pacientes mayores de 50 años, la edad promedio en las mujeres es 61 años y en varones 62.

En tabla 3: se observa la actual clasificación de las alteraciones que cursan con producción monoclonal de gamaglobulinas. La paciente se diagnosticó como MM sintomático y se estadificó como grado I (baja tasa tumoral) según criterios de Durie y Salmon.

El daño renal se consideró previo, ya que no presentaba ninguna evidencia de alteración de células plasmáticas a su ingreso a diálisis un año antes, con un proteinograma con hipoalbuminemia (habitual en IRC por desnutrición) sin banda monoclonal, escasa proteinuria y riñones de tamaño disminuido.

Tabla 2.

Muestra los laboratorios durante el periodo de aislamiento pre y post-trasplante. Se realizó acondicionamiento el día 8 y TMO autólogo el día 11. Se observa el descenso de las 3 series sanguíneas con la posterior recuperación celular a partir de los 15 días aproximadamente del autotrasplante. Se destaca la hipokalemia en dicho periodo de recuperación celular, atribuida a la rápida e importante regeneración de células y captación por las mismas de dicho ion. Paralelamente, hecho no referido en la literatura, observamos una severa y riesgosa hipofosfatemia sintomática, la cuál también se interpretó secundaria a la captación por la regeneración de las estructuras celulares.

Fecha	07-sep	10-sep	11-sep	13-sep	16-sep	20-sep	26-sep	27-sep	28-sep	29-sep	05-oct	09-oct	
Hto%	31	25	23	27	31	23	22	28	28,4	31	27	22	
Hb (g/dl)	9,6	8	7,7	8,6		7,8	7,3	9,6	9,7		9	8	
GB (xmm3)	7.300	©9.000	1.930	710	100	<100	1.003			2200	3300	3700	
Neutrófilos			81%	640									
Pla. (xmm3)	123.000	133.000	140.000	147.000	78.000	21.000	36.000	24.000	45.000	44.000	40.000	49.000	
Urea (mg/dl)	78	181	107	106	164	74	86			87	134	171	
Creat. (mgdl)	4, 64	8,53	4,3	4,64	6,86	5,9	6,9			6,09	6,97	9,38	
Bil. T. (mgdl)	0,3	0,3					1				0,9		
TGP(UI/l)	28	18					50				24		
TGO (UI/l)	28	13					30				11		
FAL (UI/l)	163	101					129				131		
LDH(UI/l)	659	447	646	524			615				677		
Na (mEq/l)	140		139	137	135	144	136	137	138	140	136	136	
K (mEq/l)	3		4,8	5,7	6,4	5	2,6	3,5	4,6	4,7	4,9	4,9	
Ca(mg/dl)	6,4		6,7	9,1	9,4	10	7,5	7,9	7,8	9,1	8,9		
P(mg/dl)	2,7		2,7	5,1	4,9	2,2	1,6	1,0	1,9	2,2	3,1		
Mg(mg/dl)	1,9		2	2	2	1,8	1,5	1,6	1,7	1,7	1,8		

En tabla 3:

Se observa la actual clasificación de las alteraciones que cursan con producción monoclonal de gamaglobulinas. La paciente se diagnosticó como MM sintomático y se estadificó como grado I (baja tasa tumoral) según criterios de Durie y Salmon.

Clasificación de las Discrasias de Células Plasmáticas

Gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI)	1. Proteína M sérica < 3 g/L 2. Plasmocitos clonales en M/O < 10% 3. Ausencia de daño de tejido u órgano terminal
Mieloma asintomático (indolente, quiescente o "smouldering")	1. Proteína M en el suero > 3 g/L 2. Infiltración en médula ósea > 10% de células plasmáticas 3. Ausencia de síntomas o daño de órgano terminal
Mieloma múltiple sintomático	1. Proteína M en el suero y/o orina 2. Infiltración en médula ósea > 30% de células plasmáticas o Plasmocitoma 3. Daño de órgano terminal (CRAB: hipercalcemia, compromiso renal, anemia y lesiones óseas, según siglas en inglés)
Mieloma no secretor	1. Ausencia de paraproteína en el suero y/o en la orina por inmunofijación 2. Células plasmáticas mayor o igual al 10% en médula ósea 3. Daño de órgano terminal (CRAB)
Plasmocitoma óseo solitario	1. Ausencia de paraproteína en el suero y orina 2. Área única de destrucción ósea secundario a las células plasmáticas 3. MO no infiltrada por células plasmáticas 4. Control óseo normal 5. Ausencia de compromiso terminal de órganos (CRAB)
Plasmocitoma extramedular	1. Ausencia de paraproteína en suero y orina 2. Tumor extramedular de células plasmáticas 3. MO normal 4. Control óseo normal 5. Ausencia de compromiso terminal de órganos (CRAB)
Plasmocitomas solitarios recurrentes	1. Ausencia de paraproteína en el suero y orina 2. Más de una lesión ósea destructiva o tumor extramedular de células plasmáticas 3. MO normal. 4. Gammagrafía ósea normal 5. Ausencia de compromiso terminal de órganos (CRAB)

Para pacientes con mieloma asintomático no hay evidencias que el tratamiento temprano prolongue la sobrevida comparada con la iniciación del tratamiento en el momento de la aparición de los síntomas.

El tratamiento inicial (Inducción) será evaluado teniendo en cuenta la edad, las características clínico evolutivas del mieloma, la condición general del paciente, factores pronósticos, la

calidad y expectativa de vida y su preferencia.

Evitar fármacos como el Melfalán durante el tratamiento de inducción en los pacientes que serán sometidos a un trasplante para no comprometer la recolección de células hematopoyéticas.

En Tabla 4 se enumeran los distintos tratamientos recomendados por la NCCN (National Comprehensive Cancer Network)

Tabla 4.

TRATAMIENTO (Esquemas recomendados en las Guías de Cáncer de la National Comprehensive Cancer Network)

	Primera línea	Esquema opcional
Pacientes candidatos a tranplante	Bor/Dex Bor/Cic/Dex Bor/Dox/Dex Bor/Len/Dex Bor/Ta/Dex Len/Dex	Dex Liposomal: Dox/Vin/Dex Ta/Dex
Pacientes no candidatos de tranplante	Bor/Dex Len/dosis baja Dex Me/Pre/Bor Me/Pre/Len Me/Pre/Ta	Dex Liposomal: Dox/Vin/Dex Me/Pre Ta/Dex Vin/Dox/Dex
Terapia de Mantenimiento	Bor Len Ta	Interferón Esteroides Ta/Pre

Bor: Bortezomib Dex: Dexametasona Cic: Ciclofosfamida
Len: Lenalidomida Me: Melfalán Ta: Talidomida Pre:Predenisona
Dox:Doxorubicina Vin: Vincristina

INDICACIONES DE TMO EN MM.

Indicaciones:

El Trasplante autólogo debe considerarse de primera línea luego del tratamiento de inducción, en pacientes menores de 65 años, con buena calidad de vida. En MM con respuesta completa (RC) o parcial (RP), descenso del pico monoclonal más del 50%, disminución de la infiltración medular > del 50% con el tratamiento de 1ª línea de quimioterapia. Se puede realizar un segundo trasplante autólogo en pacientes con respuesta parcial o en recaída

después de los 2 años de remisión.

Se recomienda realizarlo precozmente, luego del 3er o 4to ciclo de quimioterapia para disminuir el daño de la stem cell

Contraindicaciones:

Los pacientes mayores de 65 años o que no alcanzan dicha edad y tienen importantes co-morbilidades no son pasibles de un trasplante autólogo.

No se recomienda en pacientes en recaída con enfermedad progresiva o refractaria.

La obtención de la RC en la primera línea de tratamiento, incluido el trasplante, es un elemento pronóstico significativo de valor.

PRONOSTICO:

La quimioterapia en altas dosis, basada en Melfalán 200mg/m², seguida de TMO se vio que mejoraría la sobrevida libre de enfermedad. La mortalidad relacionada al procedimiento es muy baja (1 a 2%) y la sobrevida libre de eventos oscila entre 25 y 42 meses, que representa una prolongación de 9 a 12 meses comparada con la quimioterapia estándar. Se adjunta en tabla 5 los criterios de respuesta de la European Bone Marrow Transplantation.

Insuficiencia renal terminal y trasplante:

La afectación renal en el Mieloma se relaciona con menor sobrevida. El 50% de los pacientes

con MM tienen algún grado de afectación renal y se estima que el 9 % requiere tratamiento de sustitución de la función renal. La información sobre población que progresa a Insuficiencia Renal Terminal es limitada a serie de casos y limitado número de pacientes. Sin embargo hay estudios que demuestran que altas dosis de quimioterapicos asociados a TMO mejorarían la salida de diálisis y remisión de la Insuficiencia Renal (aunque asociado a mayor toxicidad y mayor mortalidad), en los pacientes que desarrollan IR secundaria al MM.

No se han encontrado referencias de pacientes dializados crónicos, que desarrollan MM y son tratados con autotrasplante de MO, como es el caso presentado.

La mejoría en la calidad de vida de los pacientes dializados, observada en las últimas décadas, los convierte en candidatos para este tipo de tratamiento.

CRITERIOS DE RESPUESTA (European Bone Marrow Transplantation -EBMT)

Remisión Completa (todos)	Ausencia la proteína monoclonal en suero y orina por inmunofijación, por 6 sem. Menos de 5% de células plasmáticas en la médula ósea y en la biopsia ósea. El tamaño y el número de las lesiones líticas no deben aumentar. Desaparición de plasmocitomas de tejidos blandos.
Remisión Parcial (todos)	↓ de >50% de la proteína monoclonal en suero, por un mínimo de 6 semanas. ↓ de >90% en la excreción de cadenas livianas en orina de 24 Hs (o < de 200mg/24hs), por 6 sem. En M no secretor, ↓ de >50% de células plasmáticas en el medulograma o en la biopsia, por 6 sem. ↓ de 50% en el tamaño de los plasmocitomas de tejidos blandos El tamaño y el número de las lesiones líticas no deben aumentar.
Respuesta minima (todos)	↓ del 25 al 49% de la proteína monoclonal en suero, por 6 semanas. ↓ del 50 al 89% en la excreción de cadenas livianas en orina de 24 Hs por 6 semanas. En M. no secretor, ↓ del 25 al 49% de cél. plasmáticas en medulograma o en la biopsia ósea, por 6 sem. ↓ de 25 al 49% en el tamaño de los plasmocitomas de tejidos blandos El tamaño y el número de las lesiones líticas no deben aumentar
Enf. estable	Valores estables, cambios <del 25% sobre el dato documentado en el momento de la valoración de respuesta mantenido un mínimo de 3 meses.
Recaída (1 criterio)	Reaparición de paraproteína sérica o urinaria por inmunofijación o en electroforesis rutinaria. Plasmocitosis medular >5% en aspirado de MO o en biopsia ósea. Nuevas lesiones líticas o plasmocitomas en tejidos blandos o aumento de lesiones óseas residuales Desarrollo de hipercalcemia
Progresion (todos)	↑ del nivel de paraproteína monoclonal sérica >25%. ↑ del 25% en el nivel de excreción de cadenas livianas por la orina de 24 horas. ↑ superior al 25% en la cifra de células plasmáticas en aspirado o biopsia de MO ↑ de las lesiones líticas o de plasmocitomas de tejidos blandos existentes previamente Aparición de nuevas lesiones líticas o plasmocitomas de tejido blando. Desarrollo de hipercalcemia

BIBLIOGRAFIA

- Attal M, Moreau P, Avet-loiseau H, Harousseau JL. Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma. *Hematology* 2007; 311-316.
- Badros A, Barlogie B, Siegel E, Roberts J, Langmaid C, Zangari M, Desikan R, Shaver M J, Fassas A, McConnell S, Muwalla F, Barri Y, Anaissie E, Munshi N, Tricot G., Results of autologous stem cell transplant in multiple myeloma patients with renal failure. *Br. J Haematol.* 2001 Sep;114 (4):822-9.
- Dimopoulos MA, Terpos E, renal Insufficiency and Failure Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2010; 2010: 431 -6.
- Dimopoulos MA, et al. Renal impairment in patients with multiple myeloma: a consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol.* 2010 Nov 20;28 (33):4976-84.
- Imrie K, Rumble RB, Crump M. Stem Cell Transplantation in Adults. The Advisory Panel on Bone Marrow and Stem Cells Transplantation, and the Hematology Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-base Care. January 30, 2009: 23-28.
- Spitzer TR et al. Long-Term Follow-Up of Recipients of Combined Human Leukocyte Antigen-Matched Bone Marrow and Kidney Transplantation for Multiple Myeloma with End-Stage Renal Disease. *Transplantation.* 2011 March 27; 91(6):672-676.
- Tsakiris DJ et al. Incidence and outcome of patients starting renal replacement therapy for end-stage renal disease due to multiple myeloma or light-chain deposit disease: an ERA-EDTA Registry study. *Nephrol Dial Transplant* (2010) 25: 1200-1206.

Recibido en su forma original: 03 de Septiembre de 2013

En su forma corregida: 19 de Septiembre de 2013

Aceptación Final: 30 de Septiembre de 2013

Dr. Fernando Segovia.

División Nefrología y Medio Interno. Hospital de Clínicas "José de San Martín"

Ciudad Autónoma de Buenos Aires – Argentina

E-mail: dr.fernandosegovia@gmail.com