

**UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO**

**Colegio de Postgrados**

**Macroglobulinemia de Waldenstrom presentada como un  
síndrome de Hiperviscosidad**

**Grace Paulina Salazar Vega**

Tesis de grado presentada como requisito para la obtención del título de  
Especialista en Hematología

Quito, octubre de 2013

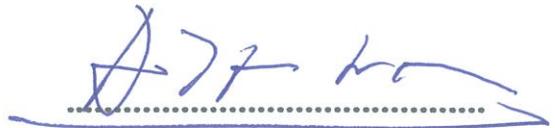
**UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO**

**Colegio de Postgrados**

**HOJA DE APROBACIÓN DE TESIS**

**Dra. Grace Paulina Salazar Vega**

**Dr. Juan Francisco Fierro Renoy**  
**Director del Programa de Postgrados en**  
**Especialidades Médicas**



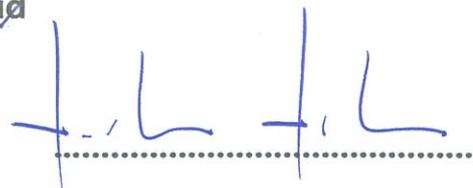
**Dr. José Páez Espín,**  
**Director del Postgrado de Hematología**



**Dr. Gonzalo Mantilla Cabeza de Vaca**  
**Decano del Colegio de Ciencias de la Salud**  
**USFQ**



**Victor Viteri Breedy, Ph. D.**  
**Decano del Colegio de Postgrados**



**Quito, Octubre de 2013**

# UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO

## Colegio de Postgrados

### **PUBLICACIONES EN REVISTA MÉDICA**

- 1) Salazar G, Soria J. Macroglobulinemia de Waldenström presentada como un síndrome de hiperviscosidad. Rev. MetroCiencia. 2013. (in press).
- 2) Salazar G, Vela J. Linfoma subcutáneo de células T tipo paniculitis con síndrome hemofagocítico, Rev. MetroCiencia. 2013. (in press).
- 3) Luján F, Salazar G, Páez J. Mieloma Múltiple en el Hospital Carlos Andrade Marín estadio clínico al diagnóstico y mortalidad. CAMBIOS. 2012; 12: 5-8.

### **CONFERENCIAS EN CONGRESOS**

- “Emergencias en Leucemias Agudas”. 4to. Curso de Actualización de Medicina y Enfermería en Salud Pública, Trauma y Emergencias del paciente adulto y pediátrico. Ibarra, 22 al 26 de Octubre 2012-10 al 14 de Diciembre 2012- 21al 25 de Enero 2013. Aval Universidad Técnica del Norte.

**Dra. Grace Paulina Salazar Vega**

**Trabajo de titulación presentado como requisito para la obtención del título de Especialista en Hematología**

## **JUSTIFICACIÓN DE LOS TRABAJOS REALIZADOS**

**DRA. GRACE PAULINA SALAZAR VEGA**  
**POSTGRADO DE HEMATOLOGÍA**

### **PUBLICACIONES EN REVISTA MÉDICA**

#### **TEMA: MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTRÖM PRESENTADA COMO UN SÍNDROME DE HIPERVISCOSIDAD**

Se realizó la revisión y publicación de este caso por ser un raro desorden con una incidencia de 3 personas por millón y por año, y porque en el Ecuador, no se tiene un registro adecuado y exacto de los casos que se han presentado. Se prepondera la importancia de que la presentación de la hiperviscosidad puede ser desde sutil hasta muy florida, pero si se sospechara a tiempo permite llegar a un trastorno de base e instaurar el tratamiento adecuado, de lo contrario las consecuencias son mortales.

#### **TEMA: LINFOMA SUBCUTÁNEO DE CÉLULAS T TIPO PANICULITIS CON SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO**

Se consideró importante dar a conocer este caso clínico, tomando en cuenta que constituye el 1% de los linfomas no Hodgkin a nivel mundial y dada la escasez de casos publicados en nuestro país, pues únicamente se registran 3 casos, que son solamente similares, pues se tratan de paniculitis eosinofílica, una variante no maligna. Además se resalta la importancia de un buen estudio histopatológico, pues se supone un diagnóstico difícil y en ocasiones de descarte, pero cuando es acertado, especialmente en pacientes pediátricos, el tratamiento puede ser curativo.

#### **TEMA: MIELOMA MÚLTIPLE EN EL HOSPITAL CARLOS ANDRADE MARÍN ESTADIO CLÍNICO AL DIAGNÓSTICO Y MORTALIDAD**

Es importante señalar que los únicos datos con que se cuenta sobre frecuencia de presentación de mieloma y mortalidad corresponden al registro nacional de tumores, publicado por última vez con datos de 2003 a 2005, por lo que se vuelve necesario dar a conocer las características demográficas de una patología de gran morbilidad en los servicios de Hematología, tomando en cuenta que en el Hospital Carlos Andrade Marín se cuenta con la mayor parte de casos del país, considerando que por la edad de presentación, afecta principalmente a la población económicamente activa, asegurados por el estado y a adultos mayores, por tanto, jubilados.

## **CONFERENCIAS EN CONGRESOS**

### **TEMA: EMERGENCIAS EN LEUCEMIAS AGUDAS**

Se apreció como importante el tema de emergencias en Leucemias agudas, pues no todo el tiempo los pacientes con las complicaciones secundarias a estas enfermedades se presentan en hospitales de tercer nivel en donde se cuenta con profesionales y recursos necesarios para manejarlas, por ello, reconocer los síndromes de principal descompensación en leucemias agudas y aprender la estabilización de tales pacientes se vuelve primordial.

## **RESUMEN DE LOS TRABAJOS REALIZADOS**

**DRA. GRACE PAULINA SALAZAR VEGA**  
**POSTGRADO DE HEMATOLOGÍA**

### **PUBLICACIONES EN REVISTA MÉDICA**

#### **TEMA: MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTRÖM PRESENTADA COMO UN SÍNDROME DE HIPERVISCOSIDAD**

La Macroglobulinemia de Waldenström es una rara enfermedad que se refiere a la producción de proteína monoclonal IgM acompañada de linfoma linfoplasmocitario demostrado en la médula ósea. Los pacientes pueden presentarse con síntomas relacionados a la infiltración de los tejidos hematopoyéticos o los efectos de la proteína IgM en la sangre.

Se reporta el caso de un paciente de 86 años que se presenta con cuadro de sangrado digestivo alto, síndrome anémico, con adenomegalias al examen físico en quien eventualmente se diagnostica linfoma linfoplasmocitario, acompañado de la producción monoclonal de IgM, que posterior a la instauración de tratamiento con Clorambucil y Rituximab presenta desaparición gradual de síntomas de hiperviscosidad, y de la anemia.

La macroglobulinemia de Waldenström, una vez que se ha confirmado el diagnóstico, tiene indicaciones de tratamiento, las cuales se basan, más que en la cantidad de proteína monoclonal, en los síntomas que padecen los pacientes, tal tratamiento debe ser individualizado de acuerdo a las características clínicas, en este caso, se trata de un paciente anciano sin comorbilidades, por lo que se usaron alquilantes y Rituximab.

#### **TEMA: LINFOMA SUBCUTÁNEO DE CÉLULAS T TIPO PANICULITIS CON SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO**

El linfoma subcutáneo de células T tipo paniculitis (SPTCL) es una rara neoplasia, cuya presentación clínica, evolución natural, y tratamiento no se encuentran bien establecidos.

El SPTCL se deriva de una célula citotóxica T que comúnmente imita a la paniculitis. Estos pacientes se presentan con placas subcutáneas o nódulos que, cuando son evaluados demuestran infiltrados celulares de grasa subcutánea, generalmente con preservación de la epidermis suprayacente.

La mayor parte de pacientes con SPTCL tienen un curso indolente, con un rango de supervivencia global a 5 años del 80%, sin embargo en un 17% de pacientes se presenta síndrome hemofagocítico, en ellos, la mortalidad llega a ser del 91%.

Presentamos un interesante caso de un paciente de 12 años, con lesiones dermatológicas, fiebre y afectación del estado general, que esquivo el diagnóstico durante dos años y remarca la importancia de la realización de biopsias repetidas ante la sospecha de enfermedad maligna, especialmente en la niñez.

## **TEMA: MIELOMA MÚLTIPLE EN EL HOSPITAL CARLOS ANDRADE MARÍN ESTADIO CLÍNICO AL DIAGNÓSTICO Y MORTALIDAD**

La incidencia de Mieloma Múltiple (MM) reportada internacionalmente va desde 0,2 a 5,1 casos por 100000 habitantes por año, corresponde al 10% de las neoplasias hematológicas. Siendo el MM una de las 25 principales patologías oncológicas de mayor mortalidad en el país, el objetivo del presente artículo fue caracterizar la tasa de mortalidad y factores relacionados en los casos de MM tratados en el Hospital CAM. Se trata de un análisis retrospectivo demográfico y de características clínicas de los pacientes con mieloma múltiple, tomados desde enero hasta diciembre de 2011. Entre los resultados resaltan 52 pacientes entre 29 a 89 años (media 61), con un 29% de mujeres. Un 73% tuvo MM tipo IgG, 28% de IgA, 19% fue de cadenas ligeras. Según el sistema de clasificación Durie Salmon, 13% se encontró en estadio I, 25% en estadio II, 33% en estadio III. Se excluyó un 41% por no disponer de datos. Se concluye que la mortalidad fue mayor en estadio avanzado, llegando al 10%. Así como el daño renal, que llegó a un 33% en estadio III.

## **CONFERENCIAS EN CONGRESOS**

### **TEMA: EMERGENCIAS EN LEUCEMIAS AGUDAS**

El curso clínico de las leucemias agudas es complejo, y el cuidado de los pacientes debería confiarse a profesionales con la suficiente experiencia. Síntomas asociados con anemia, infección, sangrado ocurren casi universalmente como consecuencia del tratamiento o de la misma enfermedad, otras complicaciones como leucostasis, anormalidades metabólicas, infiltración al sistema nervioso central, enterocolitis neutropénica, también pueden amenazar la vida de los pacientes, por lo que deben ser rápidamente diagnosticadas y tratadas. Dentro de las causas de sangrado entre estos pacientes se halla la trombocitopenia (severa en un 25% de casos), las alteraciones funcionales plaquetarias y los desórdenes de coagulación tipo CID. En caso de CID se deberá identificar los casos de más alto riesgo de desarrollarla que suelen ser en Leucemia Promielocítica aguda, los síntomas serán sangrado (64%), tromboembolismo, disfunción renal, hepática, pulmonar, se trata de una emergencia médica cuyo laboratorio se caracteriza por recuento plaquetario disminuido, tiempos de coagulación prolongados y fibrinógeno disminuido; la estabilización de este cuadro podrá realizarse mediante transfusión de plaquetas y plasmas frescos congelados, pero lo que controlará definitivamente una CID es el tratamiento de la enfermedad de base, en este caso la quimioterapia y/o inducción de diferenciación.

Otra de las complicaciones de las leucemias agudas es la hiperleucocitosis que se define como la presencia de más de 50000 leucocitos y la leucostasis es la presencia de síntomas que acompañan a la hiperleucocitosis. Es más común en LMA y LMC en crisis blástica, se caracteriza porque debido al elevado conteo de blastos, que son células poco deformables, la perfusión de

ciertos órganos se ve comprometida, llegando a producirse daño endotelial, lo que produce hemorragia en la microvasculatura e hipoxia; en laboratorio se halla, además del elevado conteo de blastos, una falsa trombocitosis, una falsa hiperkalemia, puede acompañarse de una coagulación intravascular diseminada y desarrollarse un síndrome de lisis tumoral espontáneo. En estos pacientes por la elevada mortalidad que conlleva la leucostasis, de manera emergente se debe administrar hidratación agresiva, alopurinol, si fuera posible leucoféresis, medidas que serán pasajeras, lo que controla el cuadro de manera prolongada y/o definitiva es la citoreducción con hidroxiurea (a razón de 50mg/kg/día) y de ser posible la administración de quimioterapia de inducción.

## CERTIFICADO

**Dr. Juan Francisco Fierro Renoy**  
Director del Programa de Postgrados en  
Especialidades Médicas USFQ

De mis consideraciones:

Por medio del presente certifico que la Dra. Grace Salazar Vega, presentó el artículo con el Tema: **“Macroglobulinemia de Waldenström presentada como síndrome de Hiperviscosidad”**, como autora para la revista Metro Ciencia, el mismo que se encuentra aprobado para su publicación para la edición de julio de 2013.

Atentamente,



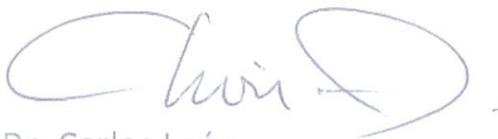
Dr. Carlos León  
**Editor Revista Metro Ciencia**

Quito, 22 de julio de 2013

## Certificación

Por medio del presente certifico que la Dra. Grace Salazar Vega, presentó un artículo con el Tema: **"Macroglobulinemia de Waldenström presentada como Síndrome de Hiperviscosidad"**, como autora para la Revista Metro Ciencia, el mismo que se encuentra aprobado.

Atentamente,



Dr. Carlos León

Editor Revista Metro Ciencia.

Quito, 10 de Junio de 2013

## **Macroglobulinemia de Waldenström presentada como un síndrome de hiperviscosidad**

Dra. Grace Salazar Vega\*\* Dra. Julia Soria\*

\*Médico Residente B4 Posgrado Hematología Universidad San Francisco de Quito-Hospital CAM

\*Médico tratante de Hematología del Hospital CAM-IESS

**Correspondencia:** Dra. Grace Salazar V. [gpau2pau@hotmail.com](mailto:gpau2pau@hotmail.com)

### **Resumen**

#### **Introducción**

La Macroglobulinemia de Waldenström es una rara enfermedad que se refiere a la producción de proteína monoclonal IgM acompañada de linfoma linfoplasmocitario demostrado en la médula ósea. Los pacientes pueden presentarse con síntomas relacionados a la infiltración de los tejidos hematopoyéticos o los efectos de la proteína IgM en la sangre.

#### **Presentación del caso**

Se reporta el caso de un paciente de 86 años que se presenta con cuadro de sangrado digestivo alto, síndrome anémico, con adenomegalias al examen físico en quien eventualmente se diagnostica linfoma linfoplasmocitario, acompañado de la producción monoclonal de IgM, que posterior a la instauración de tratamiento con Clorambucil y Rituximab presenta desaparición gradual de síntomas de hiperviscosidad, así como de la anemia.

#### **Conclusión**

La macroglobulinemia de Waldenström, una vez que se ha confirmado el diagnóstico, tiene indicaciones de tratamiento, las cuales se basan, más que en la cantidad de proteína monoclonal, en los síntomas que padecen los pacientes, tal tratamiento debe ser individualizado

de acuerdo a las características clínicas, en este caso, se trata de un paciente anciano sin comorbilidades.

*Palabras clave:* Macroglobulinemia de Waldenström, hiperviscosidad

## ***Abstract***

### **Introduction**

Waldenstrom's macroglobulinemia is a rare disease that relates to the production of IgM monoclonal protein accompanied by lymphoplasmacytic lymphoma demonstrated in the bone marrow. Patients may present with symptoms related to the infiltration of tissues or hematopoietic effects of IgM protein in the blood.

### **Case report**

We report a case of a 86 year old patient presented with upper gastrointestinal bleeding , anemic syndrome with lymphadenopathy by physical examination who eventually is diagnosed of lymphoplasmacytic lymphoma, accompanied by the production of monoclonal IgM, that after the establishment of Rituximab treatment with chlorambucil presents gradual disappearance of symptoms of hyperviscosity, and anemia.

### **Conclusion**

In Waldenström's macroglobulinemia, once the diagnosis is confirmed, the treatment has indications, which are based, in the presence or not of symptoms patients rather than on the quantity of monoclonal protein; such treatment must be individualized according to the clinical features, in this case, it is an elderly patient without comorbidities.

**Key words:** Waldenstrom's macroglobulinemia, hyperviscosity

## **Introducción**

Waldenström Macroglobulinemia (WM) es un trastorno distintivo de células B, resultante de la acumulación, predominantemente en la médula ósea, de células clonales linfoplasmáticas, que secretan una proteína IgM monoclonal (1).

El grado de infiltración de la médula ósea y de sitios extramedulares por las células B malignas y los niveles elevados de IgM determinan los síntomas asociados con esta enfermedad. Los pacientes pueden desarrollar síntomas constitucionales, pancitopenia, organomegalia, neuropatía, y todo lo relacionado con el depósito de inmunoglobulina o hiperviscosidad. Sin embargo, la presentación varía considerablemente en cada paciente. Aunque algunos pacientes sufren manifestaciones floridas, muchos son asintomáticos en el momento del diagnóstico. (2)

Los criterios habituales para el inicio de tratamiento en los pacientes con WM, se basan en la evidencia clínica de los efectos adversos de la paraproteína, por ejemplo, hiperviscosidad con implicación neurológica u ocular, obnubilación, neuropatía periférica, amiloidosis, crioglobulinemia sintomática; supresión hematológica (hemoglobina  $<10$  g / dl, o recuento de plaquetas  $<100 \cdot 10^9$  / l), progresión a linfoma de alto grado o el desarrollo de síntomas constitucionales. (3)

## **Caso clínico**

Paciente de 86 años, de sexo masculino, sin antecedentes de importancia, acude a Urgencias del Hospital Carlos Andrade Marín, por presentar síndrome anémico de una semana de evolución. Además sudoración nocturna desde hace aproximadamente un mes. Al investigar sobre el

hábito deposicional el paciente relata la presencia de deposiciones negruzcas desde hace unos diez días.

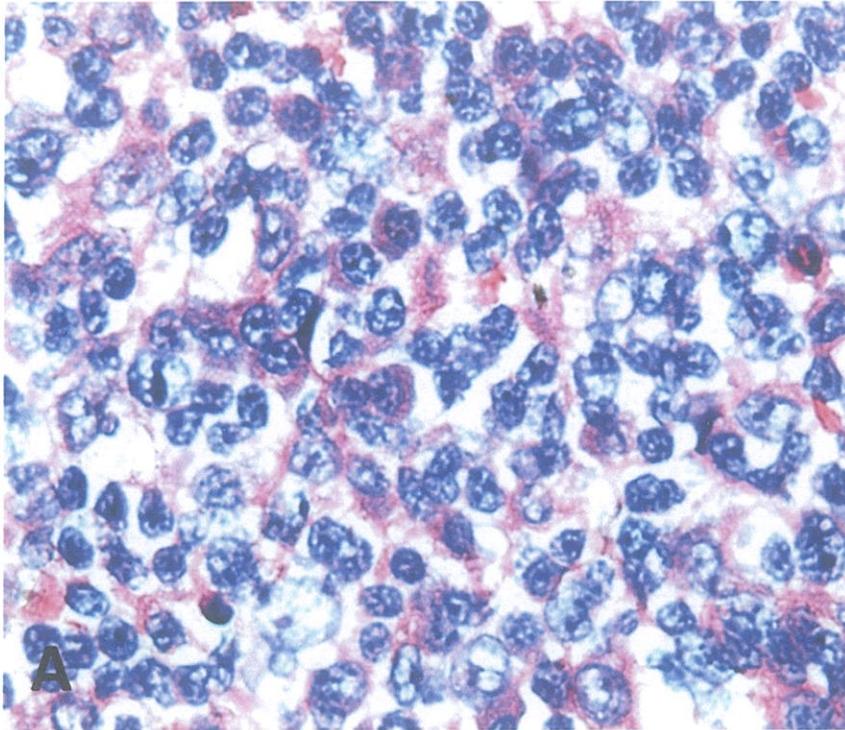
Al Examen físico llama la atención la presencia de adenomegalias en cuello, axilas y región inguinal desde 1,5 a 3cm.

Exámenes:

Leucocitos: 11.710/ul
<b>Hemoglobina: 8.1gr/dl</b>
<b>Hematocrito: 25.1%</b>
Volumen corp. Medio: 93fl
Conc.media hemog: 30.0pg
CMC de hemo: 32.3gr/dl
Formula diferencial manual:
Cayados: 4%
Segmentados: 54%
Eosinofilos: 2%
Linfocitos: 40%
<b>Fenómeno de Roleaux</b>
Plaquetas: 43000/ul
Contaje de reticulocitos: 1%

Proteínas totales: 8,9 gr/dl	Marcadores Virales y tumorales negativos	<b>Calcio total: 10,6gr/dl</b>
Albúmina 1,7	<b>Creatinina: 1,6mg/dl</b>	Fósforo: 4gr/dl
IgG total: 2930gr/dl	<b>Urea: 135gr/dl</b>	Cloro: 105mg/L
<b>IgM total: 5780gr/dl</b>	<b>Ácido úrico: 9mg/dl</b>	Potasio: 4.5mg/L
IgA total: 1070	LDH: 619 UI/L	Sodio: 137mg/L
<b>Beta-2 microglobulina: 8610</b>		

<p>ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA: Estomago: distensibilidad conservada. Cavidad gástrica con líquido bilioso en moderada cantidad. Toda la mucosa gástrica es pálida, adelgazada, deslustrada, con disminución de pliegues y pocas erosiones planas en cuerpo y fondo. Duodeno: a nivel de la unión de bulbo con la segunda porción en la cara anterior una úlcera de aproximadamente 10 min poco profunda con fibrina pero el tejido muy friable sangra solo con el contacto con el endoscopio por lo que no se toma biopsias.</p> <p>Conclusión: Gastropatía erosiva y atrófica de antro y cuerpo, úlcera de bulbo.</p>
<p>Eco abdomen superior: Hepato-esplenomegalia moderada</p> <p>RAYOS X: sin imágenes osteolíticas</p>



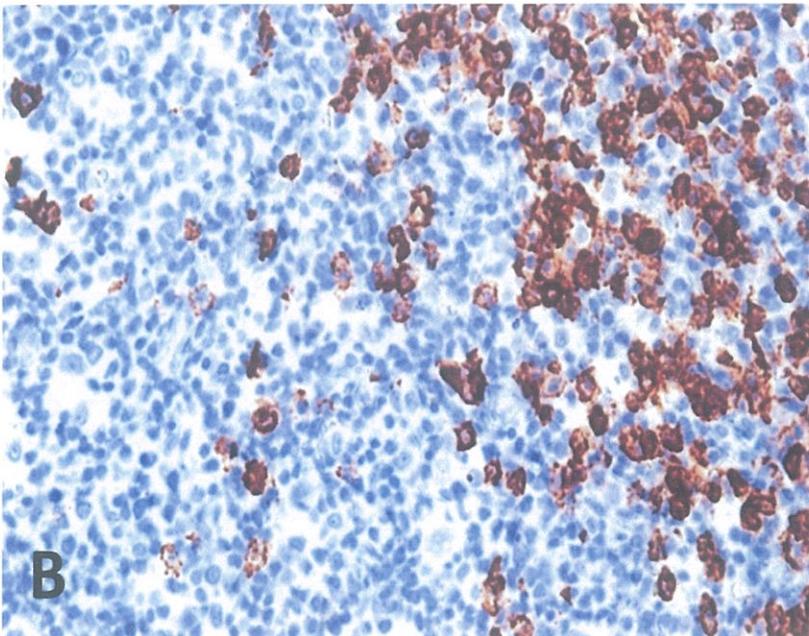
**Estudio Histopatológico:**

**Biopsia de ganglio cervical:**

A) Giemsa 100x,

Los cortes muestran tejido ganglionar con proliferación difusa de células medianas con pleomorfismo nuclear, mitosis atípicas numerosas y células tipo plasmocitoides, la neoplasia infiltra la grasa

adyacente.



B) CD138 40x

Inmunohistoquímica: LCA:

positivo, CD20: positivo, CD3:

positivo en células

acompañantes, CD138: positivo

focal, CD68: positivo Bcl2:

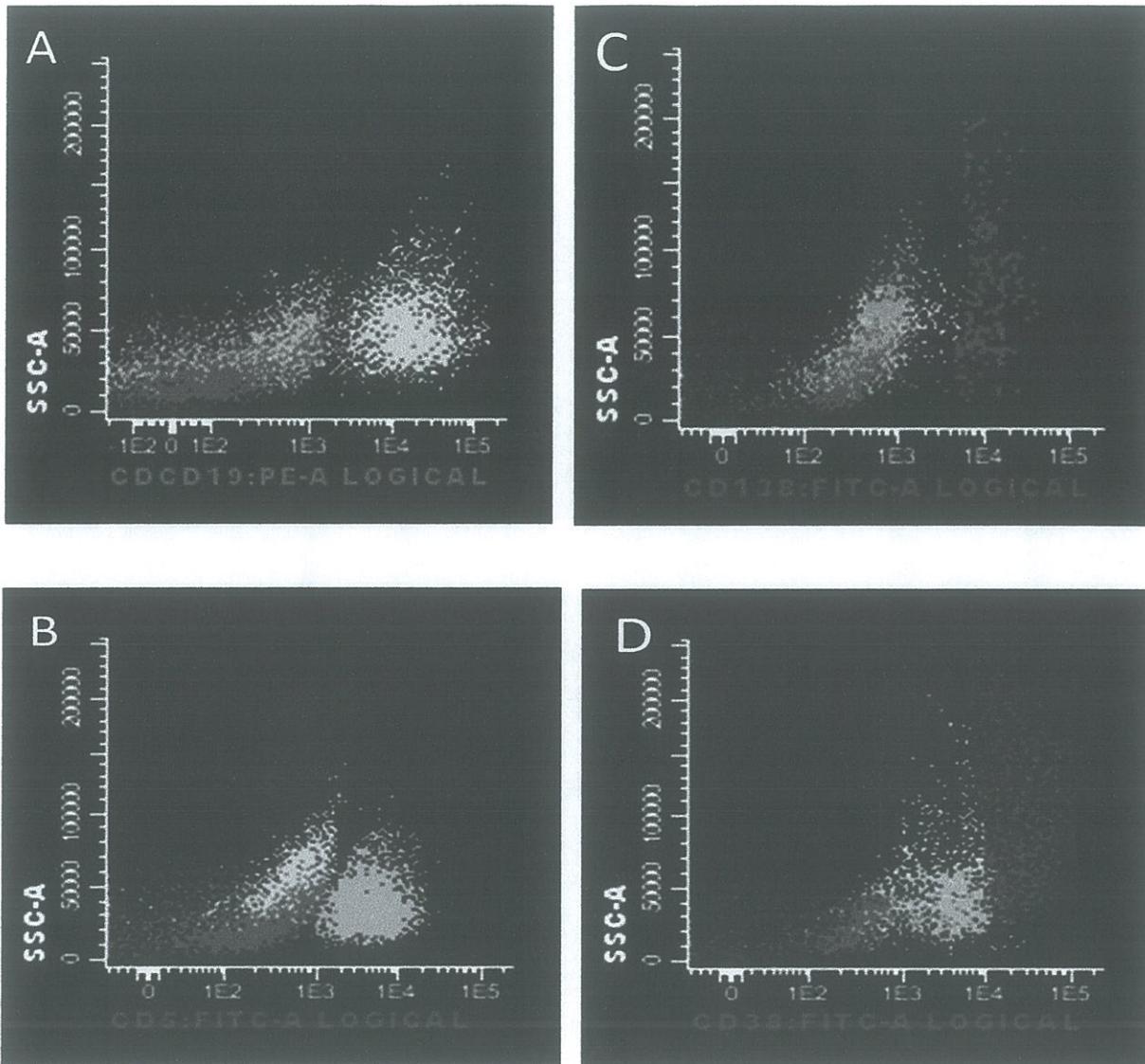
positivo IgM: positivo ALK:

negativo, ciclina D1: negativo.

Consistente con linfoma

linfoplasmocitoide (Cortesía del Servicio de Patología del Hospital Carlos Andrade Marín – Dr. Nicolás Vivar)

Medulograma: Médula ósea normocelular, infiltrado de un 40% de linfocitos plasmocitoides.



#### Citometría de flujo de médula ósea:

La figura muestra, A: Las células neoplásicas son positivas para CD19 (eje de las x), B: negativas para CD5, C: El componente plasmocitario es positivo para CD 138 y D: positivo para CD 38.

Una vez concluido el diagnóstico, el paciente recibió como tratamiento Rituximab 375mg/m<sup>2</sup> + Clorambucil 0.3mg/kg/día por 7 días, existió adecuada respuesta clínica, desapareciendo los

síntomas de hiperviscosidad, y las adenomegalias a corto plazo, posteriormente pasó a controles ambulatorios, solamente en observación.

## **Discusión**

Presentamos un caso de macroglobulinemia de Waldenstrom siendo un raro desorden con una incidencia de 3 por millón de personas por año y representa aproximadamente el 1 al 2% de los cánceres hematológicos. (1,2)

Se presenta más frecuentemente en hombres mayores de 50 años con la presencia de hiperviscosidad, organomegalia y citopenias. (3) El síntoma más común de presentación es la fatiga relacionado a una anemia normocítica normocrómica. (4)

La Organización Mundial de la Salud define a la macroglobulinemia de Waldenström (MW) como un linfoma linfoplasmocitario asociado a proteína monoclonal IgM. (4) Característicamente la proteína monoclonal IgM solía establecerse como mayor de 5g/L, sin embargo actualmente, la terminología preferida en casos de linfoma linfoplasmocitario con proteína monoclonal circulante es macroglobulinemia de Waldenström, más que linfoma linfoplasmocitario, independientemente de la cantidad de proteína monoclonal. (5, 6) Se cree que el origen del clon maligno es una hipermutación somática en el centro germinal, antes de la diferenciación terminal hacia células plasmáticas. (7)

Las manifestaciones clínicas incluyen síntomas B, sangrados, síntomas neurológicos, síntomas secundarios a hiperviscosidad, linfadenopatía, hepatomegalia, esplenomegalia, anormalidades fundoscópicas, crioglobulinemias tipo I y tipo II. (8,9) Otras presentaciones clínicas como lesiones líticas, falla pulmonar, lesiones en piel son raras.

Dentro de los hallazgos de laboratorio se puede tener a la presentación: anemia, trombocitopenia, neutropenia, LDH elevada, elevación de beta 2 microglobulina, esta última presente hasta en un 54% de los casos (3). En el examen de médula ósea, el aspirado es frecuentemente hipocelular, pero la biopsia es usualmente hiper celular y extensamente infiltrada por células linfoides y plasmocitoides, no es raro observar vacuolas intranucleares que contienen proteína monoclonal IgM (cuerpos de Dutcher) en las células malignas. (10) La infiltración de médula debería apoyarse en estudios inmunofenotípicos como son inmunohistoquímica y citometría de flujo, mostrando el siguiente perfil: sIgM+, CD19+, CD20+, CD22+, CD79+. Hasta un 20% de casos pueden expresar CD5, CD 10, CD23. En tales casos se debe excluir Leucemia Linfocítica crónica y linfoma de células del manto. (10,11,12,13)

Para realizar el diagnóstico de macroglobulinemia de Waldenstrom se deben cumplir varios criterios: Gammapatía monoclonal IgM presente en el suero; diez por ciento o más de infiltración de linfocitos pequeños que exhiban diferenciación plasmocitoide demostrados en biopsia de médula ósea (características linfoplasmocitoides o linfoma plasmacítico) con un patrón intertrabecular.

Este infiltrado debería expresar un inmunofenotipo típico. El componente plasmacítico sera CD138+, CD38+ y CD45- (14, 15).

La macroglobulinemia de Waldenström deberá diferenciarse de otras gamapatías monoclonales y linfomas, específicamente de la gamapatía monoclonal de significancia indeterminada, mieloma múltiple, leucemia linfocítica crónica y linfoma de células del manto. (2,16,17)

Estudios observacionales que han evaluado una estrategia de “observar y esperar” en pacientes asintomáticos han usado varias definiciones para lo que constituye una macroglobulinemia de

Waldenström latente. (18) La anemia y trombocitopenia han sido incorporados como indicadores para tratamiento de acuerdo a estudios pronósticos en pacientes sintomáticos. Los valores de Hb que se usan para iniciar tratamiento van de <10 a <12g/dl. A pesar de las variaciones en las definiciones, estos estudios denotan que la macroglobulinemia de Waldenström latente permanece estable por largos períodos de tiempo (19). La supervivencia global se aproxima a la de la población normal con un rango del 70-75% a 10 años, por lo tanto para pacientes asintomáticos se recomienda únicamente observación (2).

La iniciación del tratamiento no debe basarse en el nivel de proteína monoclonal sérica per se. La presencia de citopenias, adenopatía u organomegalia significativa, hiperviscosidad sintomática, neuropatía severa o crioglobulinemia indican la necesidad de tratamiento. (2,20)

Para pacientes con anemia sintomática o menor de 11, con plaquetas menores de 120000, neuropatía en relación con proteína monoclonal, anemia hemolítica asociada a MW se recomienda Rituximab solo. (2). Para pacientes con citopenias profundas, síntomas constitucionales o síntomas de hiperviscosidad, se recomienda plasmaféresis para tratamiento de hiperviscosidad de manera emergente de inicio (21). La elección del régimen de tratamiento, después de haber realizado plasmaféresis, está generalmente basado en si el paciente es candidato para altas dosis de quimioterapia seguido de trasplante autólogo o no, ellos deberían evitar agentes que interfieren con la colecta de células stem. Dichos pacientes serían aquellos con buena escala funcional con enfermedad refractaria. (20)

Regímenes no tóxicos para células stem incluyen: Dexametasona + ciclofosfamida + rituximab (22), Bortezomib + Rituximab, con o sin dexametasona (23), Talidomida con Rituximab. (24)

Dentro de los agentes alquilantes se tiene a fludarabina, cladribine y clorambucil, éste último podría considerarse en el tratamiento de pacientes mayores de 70 años con una elevada carga tumoral, que son incapaces de recibir rituximab o que han fallado el tratamiento con Rituximab.

(25)

En conclusión, la macroglobulinemia de Waldenström es una neoplasia linfoplasmocitaria rara, caracterizada por infiltración medular y producción monoclonal de IgM, debido a ello, se presentan los diferentes síntomas, que en este nuestro paciente se presentan de manera florida. Se ha realizado una revisión especialmente en relación al diagnóstico y criterios para iniciar tratamiento, tomando en cuenta la poca frecuencia de la enfermedad y la escasez de casos publicados en nuestro país.

## Bibliografía

1. Fonseca R, Hayman S. Waldenström macroglobulinaemia. *Br J Haematol* 2007; 138:700.
2. Ansell M, Kyle R. Diagnosis and Management of Waldenström Macroglobulinemia: Mayo Stratification of Macroglobulinemia and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Guidelines. *Mayo Clin Proc.* 2010 2010; 85 (9):824-833.
3. García-Sanz R, Montoto S. Waldenström macroglobulinaemia: presenting features and outcome in a series with 217 cases. 2001; *British Journal of Haematology*, 2001, 115, 575-582
4. Gertz M, Waldenström Macroglobulinemia: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management; *Am. J. Hematol.* 87:504–510, 2012.
5. Forconi F, Sahota Surindero, Typical Waldenström macroglobulinemia is derived from a B-cell arrested after cessation of somatic mutation but prior to isotype switch events; *Blood.*100:1505-1507, 2002
6. Dimopoulos MA, Merlini G, Leblond V. How we treat Waldenström's macroglobulinemia. *Hematologica*; 90:117-125. 2005
7. Ghobrial I., Are you sure this is Waldenström macroglobulinemia?. *Ash Education Book of Hematology.* 586-594. 2012
8. Johnson S. A., Birchall J., Guidelines on the management of Waldenström macroglobulinaemia; *British Society for Haematology.* 132, 683–697, 2006
9. Khosravi s., Del Castillo A., Macroglobulinemia de Waldenström; *Anales de Medicina Interna.* 23, 291-293, 2006.
10. Treon S., How I treat Waldenström macroglobulinemia; *Blood.* 114: 2375-2385, 2009.

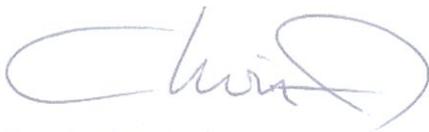
11. Vijay, A., Gertz M., Waldenström macroglobulinemia. *Blood*. 109: 5096-5103, 2007
12. Konoplev S, Medeiros Jeffrey, Immunophenotypic Profile of Lymphoplasmacytic Lymphoma/Waldenström Macroglobulinemia; *Hemopathology, Am J Clin Pathol* 2005;124:414-420, 2005.
13. Laidlaw S., Ezaydi Y., Clinical and Diagnostic guidelines for haemato-oncology within north trent. North Trent Cancer Network. 2009
14. Owen RG, Treon SP., Clinicopathological definition of Waldenstrom's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Semin Oncol*. 30(2):110. 2003.
15. Leleu X., Gay J., Update on therapeutic options in Waldenström macroglobulinemia. *Eur J Haematol*. 82(1): 1–12. 2009
16. Loiseau H., Garand R., Translocation t(11;14)(q13;q32) is the hallmark of IgM, IgE, and nonsecretory multiple myeloma variants. doi:10.1182. 2002.
17. Gerassimos A., Kyrtsolis M., Differential Diagnosis of Waldenström's Macroglobulinemia and Other B-Cell Disorders. *Clinical Lymphoma*. 5 (4): 235-240. 2005.
18. Kyle RA, Treon SP, Alexanian R, et al. Prognostic markers and criteria to initiate therapy in Waldenstrom's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Semin Oncol* 2003; 30:116.
19. Gobbi PG, Baldini L, Brogna C, et al. Prognostic validation of the international classification of immunoglobulin M gammopathies: a survival advantage for patients with immunoglobulin M monoclonal gammopathy of undetermined significance? *Clin Cancer Res* 2005; 11:1786.

20. Dimopoulos M, Gertz M, Update on Treatment Recommendations From the Fourth International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia, *Journal of Clinical Oncology*. 2008; 27:1-8.
21. Szczepiorkowsky Z, Badarenko N, Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice—Evidence-Based Approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *Journal of clinical apheresis*. 2007; 3-70
22. Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Kyrtsolis MC, et al. Primary treatment of Waldenström macroglobulinemia with dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide. *J Clin Oncol* 2007; 25:3344.
23. Treon SP, Ioakimidis L, Soumerai JD, et al. Primary therapy of Waldenström macroglobulinemia with bortezomib, dexamethasone, and rituximab: WMCTG clinical trial 05-180. *J Clin Oncol* 2009; 27:3830.
24. Treon SP, Soumerai JD, Branagan AR, et al. Thalidomide and rituximab in Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood* 2008; 112:4452.
25. Facon T, Brouillard M, Duhamel A, et al. Prognostic factors in Waldenström's macroglobulinemia: a report of 167 cases. *J Clin Oncol* 1993; 11:1553.

## Certificación

Por medio del presente certifico que la Dra. Grace Salazar Vega, presentó un artículo con el Tema: **"Linfoma Subcutáneo de células T tipo paniculitis con síndrome hemofagocítico"**, como autora para la Revista Metro Ciencia, el mismo que se encuentra aprobado y su edición saldrá publicada para el mes de Noviembre del presente año.

Atentamente,



Dr. Carlos León  
Editor Revista **Metro Ciencia.**

Quito, 10 de Junio de 2013

## **Linfoma subcutáneo de células T tipo paniculitis con síndrome hemofagocítico**

Dra. Grace Salazar Vega\* Dra. Jenny Vela\*\*

\*Médico Residente B4 Posgrado Hematología Universidad San Francisco de Quito-Hospital CAM

\*\*Médico Residente B2 Posgrado Oncología Universidad San Francisco de Quito-Hospital CAM

**Correspondencia:** Dra. Grace Salazar V. [gpau2pau@hotmail.com](mailto:gpau2pau@hotmail.com)

### **Resumen**

El linfoma subcutáneo de células T tipo paniculitis es una rara neoplasia, cuya presentación clínica, evolución natural, y tratamiento no se encuentran bien establecidos.

El SPTCL se deriva de una célula citotóxica T que comúnmente imita a la paniculitis. Estos pacientes se presentan con placas subcutáneas o nódulos que, cuando son evaluados demuestran infiltrados celulares de grasa subcutánea, generalmente con preservación de la epidermis suprayacente.

Presentamos un interesante caso que esquiva el diagnóstico durante dos años y remarca la importancia de la realización de biopsias repetidas ante la sospecha de enfermedad maligna, especialmente en la niñez. Palabras clave: linfoma, niñez, paniculitis

## Summary

The T-cell lymphoma subcutaneous panniculitis is a rare neoplasm whose clinical presentation, natural history, and treatment are not well established.

The SPTCL is derived from a cytotoxic T cell mimics commonly panniculitis. Patients usually present with plates or subcutaneous nodules, when evaluated demonstrate cellular infiltrates subcutaneous fat, generally with preserving the overlying epidermis.

We present a major case that elusive diagnosis for two years and highlights the importance of repeated biopsies of suspected malignant disease, especially in childhood.

Keywords: lymphoma, childhood, panniculitis

## **Introducción**

El linfoma subcutáneo de células T tipo paniculitis, SPTCL, por sus siglas en inglés, se encuentra dentro de la clasificación de un grupo heterogéneo de neoplasias generalmente agresivas que constituyen menos del 15% de todos los linfomas no Hodgkin en adultos. (1)

Desde su descripción, la definición de SPTCL ha estado bajo revisión. El diagnóstico de SPTCL se restringe a linfomas cutáneos de células T que expresan receptores alfa/beta T. Aparentemente tiene mucho mejor pronóstico que otros tumores histológicamente similares que expresan receptores de células T gamma/delta. (2)

La incidencia exacta y variación de su incidencia geográfica no se encuentra bien establecida. Constituye 1% de los linfomas no Hodgkin. La edad media de presentación es a los 36 años, con aproximadamente un 20% de pacientes que se presentan bajo los 20 años. Existe predominio del género femenino sobre el masculino. (3,4)

## **Caso clínico**

Paciente de 12 años instrucción primaria, primero de cuatro hijos, con historia de 2 años de lesiones papulares eritematosas en rostro y edema facial manejadas como dermatitis alérgica y angioedema cuadro que se intensifica en agosto del 2012 presentando aumento de edema facial, número de pápulas y placas violáceas en cara y en extremidades acompañado náusea, vómito, dolor abdominal, alza térmica de predominio nocturno y baja de peso no cuantificada

Al examen físico de ingreso paciente en regulares condiciones nutricionales, febril, taquicárdico, ictericia escleral, edema palpebral bilateral, en párpado izquierdo lesiones papulares, eritematosas de 0.5 cm, Ingurgitación yugular bilateral a 30°, cardiopulmonar normal, abdomen distendido, red venosa colateral, ombligo prominente, hepatomegalia no dolorosa,

de bordes regulares a 14 cm bajo reborde costal, esplenomegalia a 10 cm debajo de reborde costal, no dolorosa, ruidos hidroaéreos presentes, región inguinal izquierda adenopatía móvil, blanda no dolorosa, muslo derecho lesión ulcerada de bordes regulares y fondo costroso, de 2.5 x 1cm y otra lesión de 3cm papulodescamativa violácea, en muslo izquierdo 2 lesiones eritematosas papulares violáceas descamativas de bordes regulares de 3 cm de diámetro, edema +/-++.

En exámenes de laboratorio leucopenia sin neutropenia, anemia normocítica normocrómica, conteo de reticulocitos 4.5%, hiperbilirrubinemia expensas de la bilirrubina directa, Fosfatasa Alcalina en 1247mg/dl, Gamma GT 280mg/dl, hipoalbuminemia, hipertrigliceridemia, creatinina 0.2mg/dl. HIV: negativo, Citomegalovirus: negativo, toxoplasma: negativo, ANA, ANCA y complemento normales.

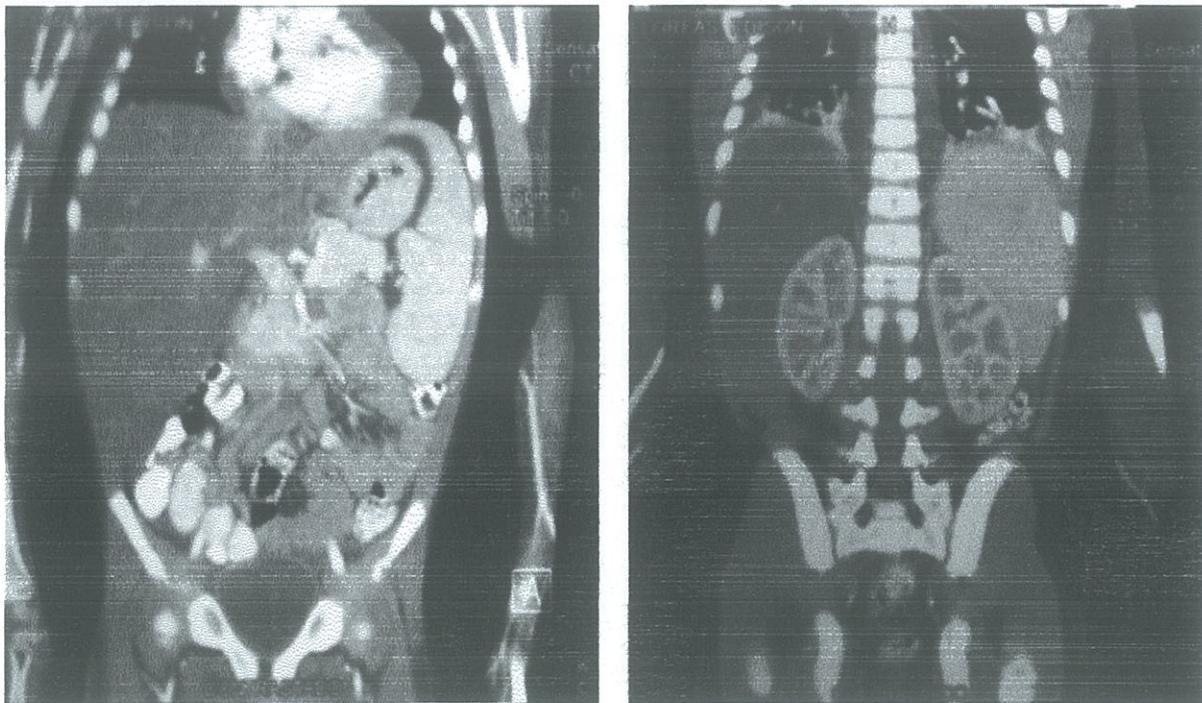
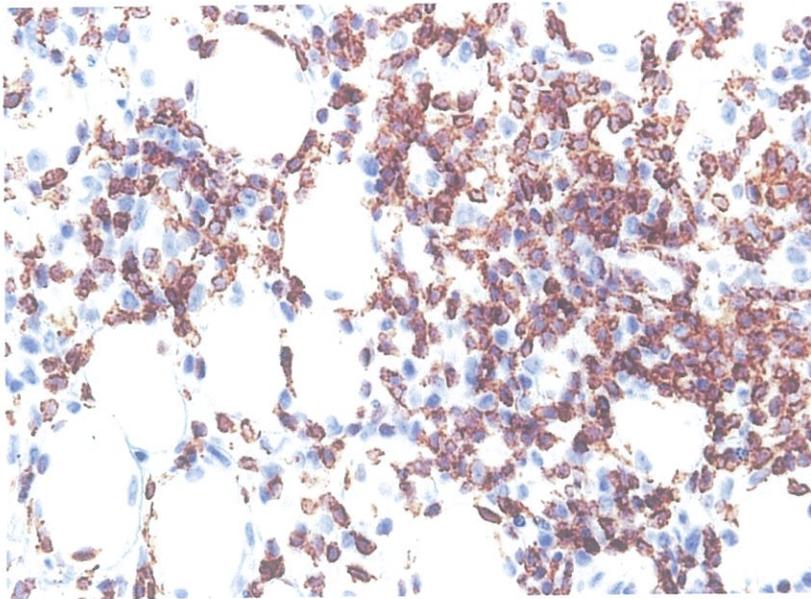


Fig 1. Tomografía de tórax, abdomen y pelvis (planigrafía): hepatoesplenomegalia moderada.

*Cortesía del Servicio de Imagenología del Hospital Carlos Andrade Marín.*

**Biopsia cutánea de lesión ulcerada de muslo derecho**, concluye Linfoma subcutáneo de células t- citotóxicas tipo paniculitis CD20: negativo, CD3: positivo en 90% de linfocitos, CD 56: negativo, CD4: positivo en 30% de linfocitos, CD8: positivo en 20% de linfocitos, granzyme b positivo en 40 % de linfocitos, CD 30: negativo.



**Fig 2. Estudio Histopatológico:**  
**Biopsia de piel lesión ulcerada de muslo:** Inmunohistoquímica CD3 positivo en 90% de linfocitos malignos. (Cortesía del Servicio de Patología del Hospital Carlos Andrade Marín – Dr. Nicolás Vivar)

Una vez que se llega al diagnóstico, se inició tratamiento con esquema

CHOP recibe 4 ciclos, catalogándose como respuesta parcial: Se evidencian lesiones en tercio distal, pierna derecha, con excoriación de aproximadamente 6cm de diámetro de fondo necrótico de base eritematosa, no dolorosas.

Una de dichas lesiones evidencia infección, a partir de la cual se desarrolla sepsis de partes blandas, a pesar del inicio de antibioticoterapia amplia, tratándose de un paciente con desnutrición severa se espera regular evolución, desarrolla choque séptico sin respuesta a medidas extremas y fallece.

## Discusión

La paniculitis es una condición relativamente rara que usualmente se presenta con nódulos inflamatorios o placas. Existe una variedad amplia de subtipos, incluyendo aquellas relacionadas con infecciones, inflamaciones, enfermedades de depósito, vasculitis y malignidad, como es el caso del paciente expuesto. (4) El diagnóstico de linfoma de células T tipo panniculitis suele ser un desafío, típicamente los pacientes presentan nódulos indoloros o placas en las extremidades, el tronco o la cara y pueden tener síntomas B acompañantes. (5)

Es inusual que los pacientes presenten evidencia de linfoma fuera del tejido subcutáneo, los síntomas B y anormalidades de médula ósea se reportan en un 60 y 20-30% respectivamente (3). El síndrome hemofagocítico a menudo es una complicación fatal, la cual se presenta con fiebres altas, rash maculopapular, falla al tratamiento, síntomas del sistema nervioso central, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía, citopenias, coagulopatía, test hepáticos anormales o una ferritina extremadamente elevada. (6)

La biopsia de piel demuestra un infiltrado subcutáneo de linfocitos atípicos que envuelven lóbulos grasos, y a menudo presentan patrón septal descansando bajo la dermis y la epidermis. Las células neoplásicas a menudo rodean a las células grasas y pueden invadir la dermis profunda, envuelven las glándulas sudoríparas, y/o los folículos pilosos (7). Se trata de lesiones pleomórficas conformadas por células pequeñas a medianas más unas pocas células grandes T que contienen núcleos hipercromáticos (8).

Los tumores SPTCL típicamente se caracterizan por presentar CD3, CD8, receptor de células T alfa/beta, pero son negativos para CD4 y CD56. Existe expresión fuerte de las proteínas para gránulos citotóxicos granzima B, antígeno intracelular de células T y perforina. (9,10) La

expresión de CD2, CD5 y/o CD7 se encuentra ausente en 10, 50, 44% de casos, respectivamente. (3) En términos de diagnóstico diferencial, la paniculitis benigna usualmente tiene agregados de células CD20 negativas mezcladas con células CD3 negativas que son CD4 y CD8 negativas. Como fondo en el SPTCL se puede identificar células CD20 positivas benignas. (7,11,12).

En cuanto a genética, se aprecian rearrreglos del receptor de células T clonales. (13). Por hibridización in situ la codificación para RNA de Epstein Barr es negativa. No se describen anormalidades citogenéticas específicas (2, 14).

El diagnóstico de SPTCL se realiza con una biopsia de piel profunda que incluya tejido celular subcutáneo, y recae en la constelación de hallazgos patológicos e inmunofenotípicos descritos anteriormente, en el contexto de un cuadro clínico característico.

El diagnóstico diferencial de SPTCL comprende lesiones benignas y malignas que demuestran infiltración de la grasa subcutánea con linfocitos, incluyendo el linfoma cutáneo primario de células T gamma/delta, linfoma extranodal de células NK/T, linfoma primario cutáneo anaplásico de células grandes, Micosis fungoide, Neoplasia blástica de células dendríticas plasmocitoides, paniculitis.(2,4)

Los pacientes con la variante alfa/beta tienen enfermedad más indolente confinada al subcutis y es menos probable que presenten síndrome hemofagocítico y tienen un pronóstico más favorable con un rango de supervivencia global a 5 años del 82% (92% en ausencia de HPS). Algunos de estos pacientes pueden manejarse como linfomas indolentes cutáneos de células T. (3)

Los pacientes con variante gamma/delta, clasificado como linfoma cutáneo primario de células gamma delta, por la clasificación de la OMS del 2008, son más probables de tener síndrome

hemofagocítico. El rango de supervivencia global a los 5 años es 11% (3) Estos pacientes deberán ser tratados con quimioterapia basada en antraciclinas con consideración de consolidación con trasplante autólogo o alogénico si se logra la remisión. (15, 16)

Se concluye que el linfoma subcutáneo de células T tipo paniculitis, es una rara neoplasia con presentación de mayor incidencia bajo los 20 años, con presentación clínica esquiva y características típicas histopatológicas, siendo de gran importancia el apoyo con inmunohistoquímica para el diagnóstico diferencial, es de tomar en cuenta que el pronóstico está claramente ligado a la presencia o no de síndrome hemofagocítico, tal y como se pudo identificar en el paciente presentado, en quien se identificó tal síndrome y a pesar de haber instaurado el tratamiento indicado, falleció por una infección sobreañadida.

## Bibliografía

1. Gonzalez CL, Medeiros LJ, Brazier RM, Jaffe ES. T-cell lymphoma involving subcutaneous tissue. A clinicopathologic entity commonly associated with hemophagocytic syndrome. *Am J Surg Pathol* 1991; 15:17.
2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (Eds). *World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, IARC Press, Lyon 2008.
3. Willemze R, Jansen PM, Cerroni L, et al. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: definition, classification, and prognostic factors: an EORTC Cutaneous Lymphoma Group Study of 83 cases. *Blood* 2008; 111:838.
4. Burg G, Kempf W. Etiology WHO/EORTC classification of cutaneous lymphomas 2005: histological and molecular aspects. *J.Cutan Pathol* 2005; 32: 647-674
5. Gallardo F, Pujol RM. Subcutaneous panniculitic-like T-cell lymphoma and other primary cutaneous lymphomas with prominent subcutaneous tissue involvement. *Dermatol Clin* 2008; 26:529.
6. Aricò M, Janka G, Fischer A, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. Report of 122 children from the International Registry. FHL Study Group of the Histiocyte Society. *Leukemia* 1996; 10:197.
7. Parveen Z, Thompson K. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: redefinition of diagnostic criteria in the recent World Health Organization-European Organization for Research and Treatment of Cancer classification for cutaneous lymphomas. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133:303.
8. Weenig, R., Christine S. Subcutaneous Panniculitis-Like T-Cell Lymphoma: An Elusive Case Presenting As Lipomembranous Panniculitis and A Review of 72 Cases in the Literature. *American Journal of Dermatopathology*: 2001;23,3: 206-215
9. Go R, Wester S. Immunophenotypic and Molecular Features, Clinical Outcomes, Treatments, and Prognostic Factors Associated with Subcutaneous Panniculitis-like T-Cell Lymphoma. *American Cancer Society*. 2004; 101: 1401-1413

10. Bakhshi S, Das P, Puri K, Singhal M, Ramam M, Sharma A, Iyer VK, Gupta SD. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: A clinicopathologic study of 5 cases. *Indian J Pathol Microbiol* 2011;54:318-22
11. Bagheri F, Cervellione K. An Illustrative Case of Subcutaneous Panniculitis-Like T-Cell Lymphoma. *Journal of Skin Cancer*. 2011;2011:824528.
12. Kong Yun-yi, Dai Bo. Subcutaneous Panniculitis-like T-cell Lymphoma. A Clinicopathologic, Immunophenotypic, and Molecular Study of 22 Asian Cases According to WHO-EORTC Classification. *Am J Surg Pathol*. 2008;32:1495–1502
13. Salhany KE, Macon WR, Choi JK, et al. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: clinicopathologic, immunophenotypic, and genotypic analysis of alpha/beta and gamma/delta subtypes. *Am J Surg Pathol* 1998; 22:881.
14. Hantola S, Burghart E. Clinicopathological Characterization and Genomic Aberrations in Subcutaneous Panniculitis-Like T-Cell Lymphoma. *Journal of Investigative Dermatology*. 2008; 128: 2304–2309
15. Schmitz N, Trümper L. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. 2010; 116: 3418-3425
16. El-Mallawany NK, Frazer JK. Pediatric T- and NK-cell lymphomas: new biologic insights and treatment strategies. *Blood Cancer Journal*. 2012; 10.1038

# CAM**bios**

ÓRGANO OFICIAL DE DIFUSIÓN CIENTÍFICA



*Trabajos de Investigación*

*Casos Clínicos*



**HOSPITAL CARLOS ANDRADE MARÍN**

[www.hcam.gob.ec](http://www.hcam.gob.ec)  
[dtdocenciahcam@iess.gob.ec](mailto:dtdocenciahcam@iess.gob.ec)

# MIELOMA MÚLTIPLE EN EL HOSPITAL CARLOS ANDRADE MARÍN ESTADÍO CLÍNICO AL DIAGNÓSTICO Y MORTALIDAD AÑO 2011

**Dra. María Fernanda Luján Jiménez**

Médico. Egresada del Postgrado de Hematología, Universidad San Francisco de Quito - HCAM

**Dra. Grace Salazar**

Médico del Postgrado de Hematología, Universidad San Francisco de Quito - HCAM

**Dr. José Paez Espín**

Médico Tratante, Jefe del Servicio de Hematología HCAM

**Correspondencia**

Dra. María Fernanda Luján Jiménez:  
mariafernanda.lujan@hotmail.com

**Fecha de recepción:** 24-07-2012

**Fecha de aceptación:** 26-10-2012

## RESUMEN:

La mortalidad asociada a los pacientes con mieloma múltiple (MM) son los únicos datos disponibles en Ecuador.

**Objetivo:** Caracterizar, tasa de mortalidad y factores relacionados en los casos de MM tratados en el Hospital CAM.

**Material y método:** Análisis retrospectivo de datos demográficos, características clínicas de los pacientes con MM, recogidos de enero a diciembre del 2011.

**Resultados:** 52 pacientes entre 29 a 89 años (media 61), 15 fueron mujeres (29%). 73% tenía un mieloma IgG, el 28% IgA y 19% A fueron cadenas ligeras. Según el sistema de estadificación Durie y Salmon (D&S) 13% en etapa I, 25% en etapa II, 33% en estadio III. Fue excluido el 41% ya que la información no estaba disponible. Mortalidad: En el estadio clínico avanzado del Mieloma (D&S etapa III) fue de 10%, en las etapas I y II no fueron registradas muertes. El daño renal fue más frecuente en la etapa III (33%) comparado con las etapas I (13%) y II (25%).

**Conclusiones:** la mortalidad se asoció a un estadio avanzado del MM (etapa III) y al daño renal presente (29%).

**PALABRAS CLAVE:** Mieloma múltiple; proteínas del mieloma, mortalidad

## INTRODUCCIÓN:

De acuerdo a la OMS, el Mieloma Múltiple (MM) se define como una neoplasia de células plasmáticas multifocal que afecta la médula ósea y se asocia a la producción de una proteína monoclonal sérica y/o urinaria. Esta enfermedad se caracteriza principalmente por la presencia de anemia, hipercalcemia, insuficiencia renal y lesiones óseas (World Health Organization, 2008)<sup>1</sup>.

La incidencia reportada internacionalmente varía de 0.2 a 5.1 casos x 100.000 habitantes año<sup>3</sup>, correspondiendo

## BACKGROUND:

Mortality associated with patients with multiple myeloma (MM) are the only data available in Ecuador.

**Aim:** To characterize mortality and related factors in the cases of MM treated CAM Hospital.

**Material and Methods:** Retrospective analysis of demographic data, clinical characteristics of patients with MM, collected between January and December 2011. Results: 52 patients between 29 to 89 years (mean 61), 15 were women (29%). 73% had an IgG myeloma, 28% IgA and 19% were light chains. According to the staging system Durie and Salmon (D & S) 13% in stage I, stage II 25%, 33% stage III. 41% was excluded because information was not available. Mortality in the advanced clinical stage of myeloma (D & S stage III) was 10% in stages I and II were not registering deaths. Renal damage was more frequent in stage III (33%) compared with stages I (13%) and II (25%).

**Conclusions:** mortality was associated with advanced stages of MM (stage III) and kidney damage present (29%).

**Keywords:** Multiple myeloma, myeloma proteins, mortality

a 1% - 2% de todas las neoplasias y a 10% de las neoplasias hematológicas<sup>4</sup>. En la actualidad no existen estudios sobre la epidemiología del MM en Ecuador y los únicos datos disponibles corresponden a los registrados en el Informe proporcionado por el Registro Nacional de Tumores que corresponden a los períodos 2003 - 2005, publicado en el 2009; en el que solo se proporcionan datos sobre mortalidad asociada al diagnóstico de MM<sup>5</sup>.

Ya que el MM es una de las 25 principales patologías oncológicas de mayor mortalidad en el país, y que el

Hospital CAM cuenta con la mayor cobertura de la población adulta económicamente activa y adulta mayor (jubilados) para un aproximado de atención de casi el 40% de toda la población que accede a Servicios de Salud<sup>6</sup>; se torna imprescindible el proporcionar datos que tal vez puedan reflejar la situación epidemiológica en la que se encuentra el MM, para que así se planifiquen medidas sanitarias que fomenten el mejoramiento en la atención para obtener mejores resultados para los pacientes con éste diagnóstico.

## MATERIALES Y MÉTODOS:

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo con pacientes atendidos en consulta externa y el área de hospitalización del Hospital CAM durante los períodos del 1 enero 2011 hasta el 31 de diciembre del 2011.

Se utilizó como criterio de inclusión todos los pacientes con diagnóstico de Mieloma Múltiple, como consulta de primera vez o subsecuentes, excluyendo a todos los pacientes que no contaban con datos en su Historia Clínica para llenar apropiadamente el Instrumento de recolección de datos.

Se utilizaron los datos de los registros médicos del sistema médico AS400 para llenar una hoja de recolección de datos completos demográficos y clínicos de interés.

La información fue procesada en el programa estadístico SPSS 13.0 (SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA).

## RESULTADOS:

Se recolectó información de 88 pacientes, luego de excluir a 36 pacientes que no reunían criterios de inclusión, la población total incluida a ser estudiada fue de 52 pacientes. La media de edad de los pacientes fue 61 años (29 a 89 años) (Gráfico 1),<sup>1</sup>

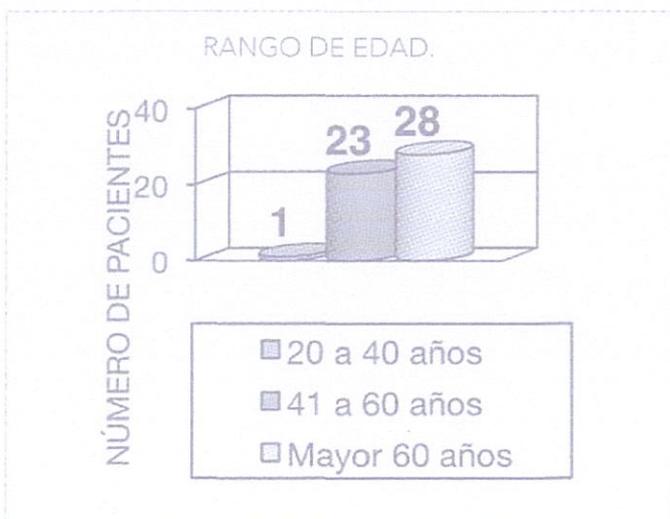


Gráfico 1. Rango de edad.

paciente (2%) entre 20 y 40 años, 23 pacientes (44%) entre 40 y 60 años y 28 pacientes (54%) mayores de 60 años de edad. La relación de hombres (n=37) y mujeres (n=15) fue 1:2,4 (Gráfico 2).

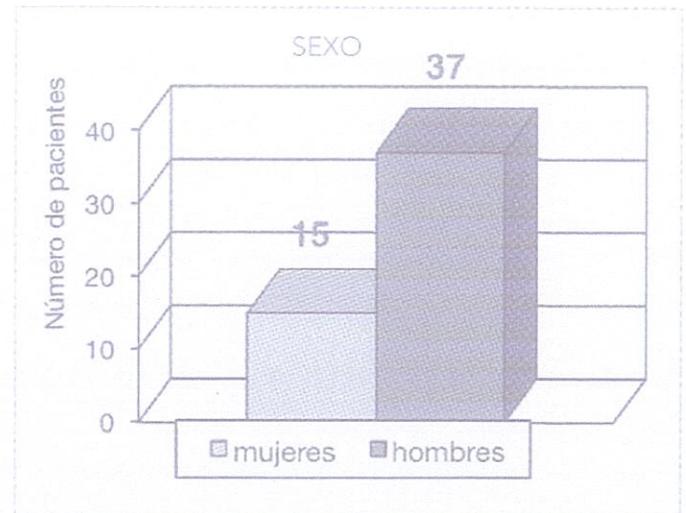


Gráfico 2. Sexo

Las características demográficas y clínicas de los pacientes al momento del diagnóstico de MM se presentan en los gráficos, destacando una elevada frecuencia de insuficiencia renal (29%), asociada a estadio avanzado de la enfermedad según escala de Durie Salmon (estadio III) al momento del diagnóstico (56%). La caracterización del tipo de inmunoglobulina monoclonal reveló que la mayoría de los casos corresponde a IgG (73%), seguido de IgA (8%) y cadenas livianas (19%), no fueron descritos otros tipos inmunoglobulinas (Gráfico 3).

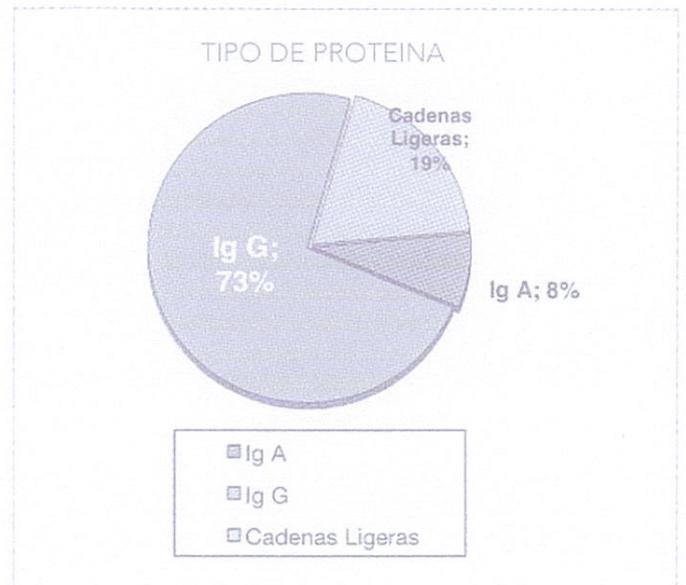
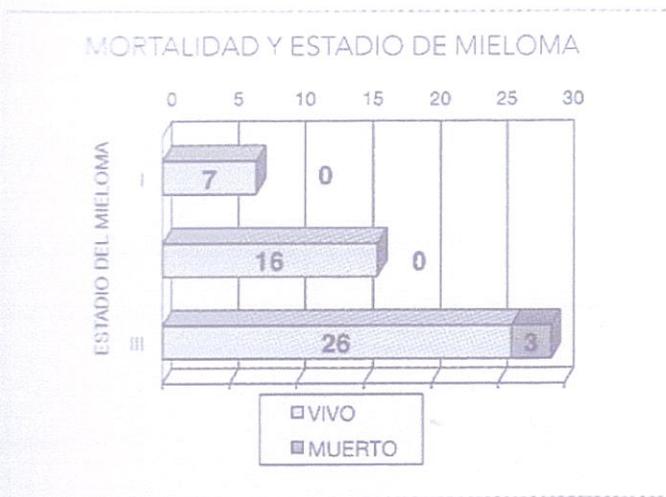


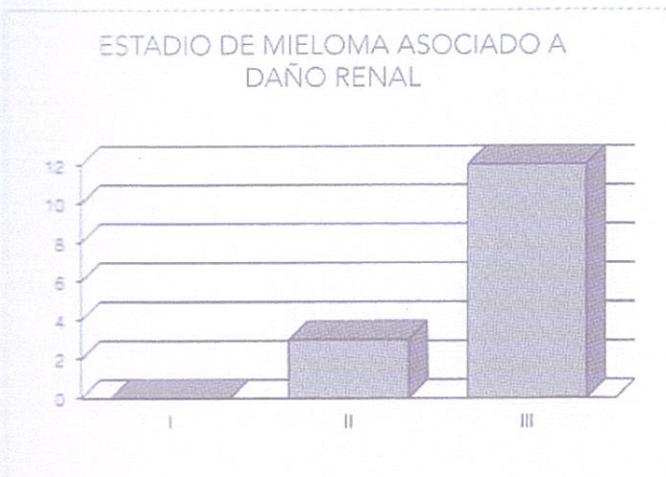
Gráfico 3. Tipo de proteína

Del total de pacientes, 13% se encontraba en etapa I de D&S, 31% en etapa II y 56% en etapa III al momento del diagnóstico. En 36 pacientes (41%) no se contó con información respecto a la etapa según D&S<sup>7</sup> (Gráfico 4).



**Gráfico 4.** Mortalidad y Estadio de Mieloma

En 52 casos se obtuvo información de supervivencia (94%). La mortalidad con diagnóstico de MM no se vio relacionada por los años de diagnóstico de la enfermedad, si se evidenció relación en la tasa de mortalidad y el estadio clínico avanzado del Mieloma (D&S etapa III) con una mortalidad de 10% (n=3), comparada con las etapas I y II donde no fueron registradas muertes (Gráfico 5).



**Gráfico 5.** Estadio de Mieloma asociado a daño renal

El daño renal fue más frecuente en la etapa III de la enfermedad (33%) comparado con las etapas I (13%) y II (25%).

## DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES:

En Ecuador los únicos datos disponibles corresponden a los publicados en el Informe proporcionado por el Registro Nacional de Tumores que corresponden a los períodos 2003 - 2005, dado a conocer en el 2009; en el mismo, solo se proporcionan datos sobre mortalidad asociada al diagnóstico de MM. Durante este periodo se observa un permanente incremento en las tasas de

mortalidad, que en el año 2005 llegó a  $2,0 \times 100.000$  habitantes-año en los hombres y  $2,3 \times 100.000$  habitantes-año en las mujeres. La International Agency for Research on Cancer (OMS) estima una incidencia de MM a nivel mundial (basado en datos de mortalidad) de  $2,2 \times 100.000$  habitantes-año, lo que representa unos 330 casos nuevos cada año. Se ha observado un aumento en la incidencia de MM a nivel mundial, el cual puede estar en relación al aumento en la media de edad observada en diversas poblaciones<sup>8,9,10</sup>.

Destaca en esta serie de pacientes la alta proporción de pacientes con edades inferiores a 60 años (46%), lo cual discrepa con lo informado clásicamente en la literatura<sup>11,12</sup>, pero que es coincidente con una reciente publicación de la Clínica Mayo<sup>14</sup>, que reportaron 10% de pacientes menores de 50 años y una mediana de 66 años de edad, similar a la del presente estudio (61 años). Esto puede ser explicado por sesgo, incluyendo el presente estudio, al ser un estudio basado en un centro de referencia nacional que solo abarca un grupo específico poblacional.

La literatura internacional informa una relación de hombres y mujeres de 1.4:1<sup>13</sup>, distinta a la encontrada en este estudio (1:2,46), diferencia que puede sugerir un sesgo en la muestra de pacientes estudiados.

Diversos factores se han asociado a mortalidad en pacientes con MM, desde variables clínicas (anemia, insuficiencia renal, hipercalcemia, plasmocitosis medular elevada, trombocitopenia, beta2-microglobulina e hipoalbuminemia)<sup>15</sup> hasta estudios citogenéticos y de genética molecular<sup>16,17</sup>; Sin embargo, en el presente estudio nos hemos centrado en la presencia o no de compromiso renal y la etapa de la enfermedad según D&S; los mismos que reflejan de manera directa las variables clínicas presentadas en otros estudios.

De nuestro análisis el hallazgo de una etapa avanzada del MM y la asociación a falla renal fueron las variables que se asociaron a mayor mortalidad; que coincide con los hallazgos reportados en la literatura<sup>18</sup>. Esta situación ha sido también descrita por Augustson et al en un análisis combinado de varias series de ensayos clínicos y por Phekoo et al, en un estudio en población inglesa<sup>9,15</sup>. Se precisa mayor seguimiento para poder tener una asociación adecuada entre los años de enfermedad (supervivencia) y las variables clínicas incluidas.

Factores como la edad avanzada de los pacientes (mediana 65-70 años)<sup>19</sup>, comorbilidades, insuficiencia renal y efectos adversos del tratamiento (inmunosupresión, eventos tromboembólicos)<sup>20,21</sup> son asociados a esta mortalidad precoz<sup>22</sup> y deberían ser tomados en cuenta para iniciar estudios que permitan determinar no solo la situación epidemiológica del MM en el Ecuador, sino

la repercusión del tratamiento instaurado con el que se cuenta actualmente.

Las limitaciones en el presente estudio son: análisis retrospectivo de datos, información incompleta en una proporción elevada de los casos y manejo no

protocolizado de la totalidad de los casos. Todo esto nos plantea la necesidad de realizar un estudio prospectivo epidemiológico y considerar este trabajo sólo como el primer intento de conocer la realidad epidemiológica del MM en nuestro país.

---

## BIBLIOGRAFÍA:

1. GLOBOCAN 2002 project. International Agency for Research on Cancer, <http://www-dep.iarc.fr/> [Consultado el 30 de marzo de 2006]
2. Estadísticas sanitarias mundiales 2011. Organización Mundial de la Salud, OMS; ISBN 978 92 4 356419 7, Francia, 2011.
3. Guillermo Conté L1,7, Gastón Figueroa M1, Vivianne Lois V2, María Elena Cabrera C3, Alvaro León R4, Hernán García L5, Hernán Rojas R6. (2007). Mieloma múltiple en Chile. Características clínicas y sobrevida; Rev. méd. Chile v.135 n.9 Santiago.
4. Kyle RA, Rajkumar SV. (2004). Multiple Myeloma. *N Eng J Med*; 351: 1860-73
5. Epidemiología del Cáncer en Quito 2003 - 2005, Registro Nacional de Tumores Quito, SOLCA núcleo Quito, <http://www.solcaquio.org.ec>.
6. Recursos y actividades de salud; INEC, Ecuador, 2012; <http://www.inec.gob.ec/estadisticas>
7. Dispenzieri A, Lacy M, Greipp P. Multiple Myeloma. En: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader BE (eds). (2004). *Wintrobe's Clinical Hematology*, 11th Edition. Lippincot Williams and Wilkins; 2583-2636.
8. Anderson KC, Pazdurn R, Farrell AT. (2005). Development of Effective New Treatments for Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*; 23: 7207-11.
9. Augustson BM, Begum G, Dunn J, Barth NJ, Davies F, Morgan G et al. (2005). Early Mortality after diagnosis of multiple myeloma: Analysis of patients entered onto the United Kingdom Medical Research Council Trials between 1980 and 2002 -Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. *J Clin Oncol*; 23: 9219-26.
10. Hungria VTM, Maiolino A, Martínez G, Coelho EOM, Bittencourt R, Souza CA et al. (2005). South american multiple myeloma study: Epidemiological and clinical characteristics of 751 patients. *Haematologica*; SI: 120 (abstract po.521).
11. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 2003; 121: 749-57.
12. Durie BGM, Salmon SE. (1975). A clinical staging system for multiple myeloma: Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer* 36: 842-54.
13. Sirohi B, Powles R. (2006). Epidemiology and outcomes research for MGUS, myeloma and amyloidosis. *Eur J Cancer*; 42: 1671-83.
14. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A et al. (2003). Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*; 78: 15-17.
15. Pheko KJ, Schey SA, Richards MA, Bevan DH, Bell S, Gillett D et al. (2004). A population study to define the incidence and survival of multiple myeloma in a National Health Service Region in UK. *Br J Haematol*; 127: 299-304.
16. Blade J, Rosinol L. (2005). Renal, hematologic and infectious complications in multiple myeloma. *Best Pract Res Clin Haematol*; 18: 635-52.
17. Cesana C, Nosari AM, Klersy C, Miqueleiz S, Rossi V, Ferrando P et al. (2003). Risk factors for the development of bacterial infections in multiple myeloma treated with two different vincristine-adriamycin-dexamethasone schedules. *Haematologica*; 88: 1022-8.
18. Oken MM, Pomeroy C, Weisdorf D, Bennett JM. (1996). Prophylactic antibiotics for the prevention of early infection in multiple myeloma. *Am J Med*; 100: 624-8.
19. Chapel HM, Lee M, Hargreaves R, Pamphilon DH, Prentice AG. (1994). Randomized trial of intravenous immu-noglobulin as prophylaxis against infection in plateau-phase multiple myeloma. The UK Group for Immunoglobulin Replacement Therapy in Multiple Myeloma. *Lancet*; 343: 1059-63.
20. San Miguel JF, García-Sanz R. (2005). Prognostic features of multiple myeloma. *Best Pract Res Clin Haematol*; 18: 569-83.
21. Stewart AK, Fonseca R. (2005). Prognostic and therapeutic significance of myeloma genetics and gene expression profiling. *J Clin Oncol*; 23: 6339-44.
22. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Blade J et al. (2005). International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol*; 23: 3412-20.



## JORNADAS PRÁCTICAS

- Limpieza de heridas y curaciones
- Técnicas quirúrgicas, suturas
- Manejo de drenes
- Colocación accesos venosos
- RCP básico
- RCP avanzado

## JUEVES 24 DE ENERO 2013

08H30 - 09H00	Dr. David Larreategui Hipertensión, Pre Diabetes y Síndrome Metabólico: BREAK
10H15 - 10H45	
09H05 - 09H35	Dr. Judith Borja Triaje en emergencias
09H40 - 10H10	Dr. William Robles Enfermedad renal crónica y riesgo cardiovascular
10H50 - 11H20	Dr. José Laso Taquicardia Ventricular en Urgencias
11H25 - 11H55	Dr. Diana Salazar Emergencias Hipertensivas
12H00 - 12H30	Dr. Jorge Vera Falla cardíaca en urgencias
12H35 - 14H25	ALMUERZO
14H30 - 15H00	Dr. Miguel Hinojosa Malformaciones Congénitas más comunes en el Ecuador
15H05 - 15H35	Dr. Alejandra Hurtado Ictericia en niños
15H40 - 16H10	Dr. Elder Chávez Antibióticos en pediatría
16H15 - 16H45	BREAK
16H50 - 17H20	Dr. Lizbeth Zapata Mujer y Enfermedad Cardíaca
17H25 - 17H55	Dr. Gabriel García Tromboembolismo pulmonar

## VIERNES 25 DE ENERO 2013

08H30 - 09H00	Dr. José Calahorrano Choque cardiogénico
09H05 - 09H35	Dr. Christian Tana Insuficiencia respiratoria
09H40 - 10H10	Dr. Germán Torres Abordaje del paciente crítico
10H15 - 10H45	BREAK
10H50 - 11H20	<b>Dra. Grace Salazar</b> Emergencias en Leucemias Agudas
11H25 - 11H55	Dr. Edwin Cevallos Efectos adversos de la radioterapia
12H00 - 12H30	Dr. Jenny Vela Síndrome de Lisis tumoral
12H35 - 14H25	ALMUERZO
14H30 - 15H00	Dr. Nelly Machado Manejo de celulitis en urgencias
15H05 - 15H35	Dr. Gissel Erazo Reacciones adversas medicamentosas
15H40 - 16H10	Dr. Hugo Pinos Cáncer de piel
16H15 - 16H45	BREAK
16H50 - 17H20	Lcda. Isabel Sorla Costos de Nutrición parenteral
17H25 - 17H55	Lcda. Laura Tapia Nutrición enteral en el paciente crítico

# IV CURSO DE ACTUALIZACIÓN DE MEDICINA, ENFERMERÍA, NUTRICIÓN; EN SALUD PÚBLICA, TRAUMA Y EMERGENCIAS DEL PACIENTE ADULTO Y PEDIÁTRICO



Confieren el presente

# Certificado

**A: A LA DOCTORA: GRACE SALAZAR**

Por haber participado como: **DOCENTE EXPOSITOR DE LOS EVENTOS** con el tema **EMERGENCIAS EN LEUCEMIA** Realizados en la ciudad de Ibarra Ecuador, del **22 al 26 de Oct;** del **10 al 14 de Dic de 2012** y del **21 al 25 de enero de 2013** Con un aval curricular de **120 Horas**

**Ibarra, a 25 de enero de 2013**



*Diego Garcia Pozo*  
PREFECTO



*Miguel Naranjo*  
RECTOR U.T.N.



Ministerio de Salud Pública  
**DIRECCIONA. Yu Ling Reascos**  
Coordinadora de Salud Zona 1



*Salomé Andrade S.*  
PRESIDENTA DEL PATRONATO DE ACCION SOCIAL



*Lic. Viviana Espinel J.*  
COORDINADORA ACADÉMICA F.F.G.



Ministerio de Salud Pública  
Dirección Provincial de Salud de Imbabura

