

MIELOMA MULTIPLE COMO CAUSA DE SINDROME NEFROTICO CASO CLINICO

Dra. Catia Del Salto (1), Dr. Mario Pancho (1), Dr. Gonzalo Fierro (1)

INTRODUCCION

El síndrome nefrótico es una entidad clínica caracterizada por diversas alteraciones renales y extrarrenales entre las que destacan proteinuria, hipoalbuminemia, edema, hiperlipidemia e hipercoagulabilidad. Por definición la excreción urinaria de proteína en el síndrome nefrótico supera los 3 gramos (o 50 mg/Kg/día), y se asocia a numerosos factores etiológicos, así como a una gran variedad de lesiones glomerulares. (1)

A continuación se presenta un caso clínico llamativo, que debido a la presencia de melenas, sin un foco evidente de sangrado, obligó a ahondar en otras características que acompañaron el curso clínico de lo que finalmente fue un síndrome nefrótico y a realizar una búsqueda sistemática de las causas de esta entidad, englobadas en dos categorías básicas: un síndrome nefrótico primario (por lesión glomerular) y un síndrome nefrótico secundario (por enfermedad sistémica, neoplásica, infecciosa, medicamentosa). Dentro de esta última categoría se menciona el Mieloma Múltiple, que en este caso fue el diagnóstico final al que se llegó.

CASO CLINICO

Paciente de 46 años, nacida en Chone, residente en Santo Domingo de los Colorados, ocupación: Q.D. sin antecedentes personales ni familiares de importancia.

Ingresa al Hospital Eugenio Espejo con cuadro de 4 meses de evolución de dolor epigástrico, diarreas amarillentas, fiebre, artralgias y pérdida de peso de 30 libras. Un mes antes presentó edema de miembros inferiores y palpebral y quince días después melenas

por varias ocasiones que motivaron el ingreso a este hospital. Al examen físico se evidenció una paciente pálida, edematosa, con piel seca, descamativa, dedos de las manos hiperextensibles, no adenopatías, conjuntivas pálidas, escleras ictericas +, lengua lisa; ruidos cardíacos taquicárdicos, con un soplo sistólico G II/VI en mesocardio; pulmones y abdomen normales; edema en extremidades inferiores++/+++.

Sus exámenes de ingreso evidenciaron anemia severa con 18 de Hcto, fórmula leucocitaria normal, VES de 54; reticulocitos de 1.5. La química sanguínea denotó proteínas totales de 5.4, albúmina sérica 2.9, bilirrubina total 4.4, BD 1.8, B1 2.4; resto de pruebas funcionales hepáticas y renales normales. En el EMO hubo bacteriuria con piuria y en el coproparasitario presencia de sangre oculta+.

Se manejó a esta paciente como un cuadro de sangrado digestivo alto, compensándose su Hcto mediante transfusiones, sin embargo el Hcto posteriormente descendió en término de 2 meses de 42 a 26. La Endoscopía digestiva alta sólo reveló una hernia hiatal y el tránsito intestinal: engrosamiento de la mucosa yeyunal con nódulos de 4 mm: la colonoscopia mostró lesiones hemorrágicas subepiteliales difusamente distribuidas en todo el colon; la rectosigmoideoscopia fue normal; las biopsias de colon y recto demostraron cambios mínimos y la biopsia duodenal: duodenitis crónica moderada. El Eco de abdomen mostró colecistitis crónica; el Eco renal fue normal.

Al no evidenciarse una causa evidente de sangrado digestivo y en vista de que la paciente se encontraba edematosa, con diarreas y con IVU persistente a pesar de tratamiento adecuado se solicitó evaluación completa de su función renal detectándose proteínas en orina de 24 horas de 3.9 gr/24 horas, creatinina de

(1) Médicos Residentes de Postgrado de Medicina Interna.

2 mg o/o; colesterol total de 171 y triglicéridos de 221, catalogándose a esta paciente como un síndrome nefrótico. Las pruebas tiroideas denotaron un síndrome de T3 bajo: T3 29 (N 90-210); TSH 6.5 (N 0-5) T4 4.2 (N 5-12); los estudios inmunológicos fueron negativos para lupus. Posteriormente se determinó que el síndrome nefrótico fue secundario a Mieloma Múltiple comprobado por aspirado medular: 70 o/o de la celularidad medular constituida por células plasmáticas y plasmoblastos. El proteinograma electroforético reveló pico monoclonal con albúmina de 1.86, globulinas 4.05; calcio iónico 2.84 mmol; serie ósea metastásica con lesiones líticas en huesos del cráneo, con osteopenia y colapso vertebral. La paciente fue catalogada como un mieloma múltiple en estadio III. Recibió quimioterapia y posteriormente fue dada de alta.

DISCUSION

El mieloma múltiple (MM) es una proliferación maligna de células plasmáticas, caracterizado por la eliminación mensurable de un sólo tipo de Inmunoglobulina en más del 95 o/o de los casos. (2) La incidencia anual de mieloma es de 3 por 100.000, con un pico de aparición entre los 50 a los 70 años. (3). Corresponde al MM cerca del 10 o/o de los procesos hematológicos malignos. (4).

El curso clínico está dominado por dolor óseo, fracturas patológicas, infecciones recurrentes, anemia y en muchos pacientes por fracaso renal e hipercalcemia. (3,5,7). Los pacientes asintomáticos a veces se identifican por la presencia de proteinuria en ausencia de hipertensión. No es raro tampoco la aparición de dolor de espalda, anemia y VES muy elevada en un paciente de cierta edad. (4). Son menos frecuentes otras manifestaciones clínicas directas de la proteína anómala, tales como tendencia hemorrágica, un síndrome de hiperviscosidad, amiloidosis y crioglobulinemia. (3).

Es importante considerar que las diátesis hemorrágicas pueden ser causa de sangrado. Las anomalías plaquetarias funcionales y el complejo formado entre la proteína M y los factores II, V, VII, VIII y el fibrinógeno, han originado graves problemas hemostáticos en unos cuantos pacientes. (3).

Se menciona que el MM puede ser causa de síndrome nefrótico secundario, en cuyo caso la práctica de una biopsia renal, es una medida frecuentemente innecesaria. (8,9). Hay algunas causas de disfunción renal, siendo las más frecuentes la hipercalcemia y el mieloma renal; ésta última es más bien el resultado del efecto nefrotóxico de la proteinuria de Bence Jones. (3). La amiloidosis también puede explicar la presencia de un síndrome nefrótico, generalmente con insuficiencia renal sin hipertensión, y es un factor de pronóstico adverso, que tiene lugar entre el 7 y el 10

o/o de los pacientes con mieloma. (10,11). Entre otras características del mieloma con amiloidosis están la afectación cardíaca, la artritis, la hemorragia y la pérdida de peso. (12, 13). En algún momento en más del 50 o/o de pacientes con mieloma se desarrolla una disfunción renal importante, y es la causa principal de muerte en aproximadamente el 15 o/o. (14).

La presencia de anemia es frecuente así como la infección bacteriana. Las zonas más frecuentes de infección son el pulmón y el tracto urinario. Entre los organismos más frecuentemente infectantes se hallan el *S. Aureus*, *S pneumoniae* y gram negativos. (15,16).

El diagnóstico de MM requiere una documentación histológica que demuestre el aumento en el número (generalmente superior al 10 o/o) de células plasmáticas anómalas en médula ósea, más el hallazgo de la proteína monoclonal sérica o urinaria, o una de las lesiones óseas osteolíticas características. (17). La electroforésis de proteínas muestra un ascenso de albúmina y aumento en la concentración de globulinas; aunque una electroforésis normal no excluye el diagnóstico. La inmunoelectroforésis permite precisar el tipo de paraproteína. (18,19). El scan óseo puede ser normal en pacientes con mieloma, aún cuando la TAC o la RMN pueden indicar lesiones osteolíticas. La médula ósea puede estar involucrada pero la muestra obtenida por biopsia puede no mostrar áreas de compromiso. Por tanto el diagnóstico clínico de MM (en contraposición a la gammapatía monoclonal benigna), requiere la presencia adicional de alguna combinación de una gammapatía monoclonal, anemia, disfunción renal y lesiones óseas. (20).

La resonancia magnética de la columna puede revelar compromiso en un 50 o/o de pacientes que tienen una Rx normal confirmado la sensibilidad de este estudio. (21). Igualmente la TAC tiene una sensibilidad incrementada para identificar lesiones líticas focales en pacientes con células plasmáticas en médula, proteína monoclonal, pero sin cambios radiológicos de mieloma. (25).

En 1975, Durie y Salmon propusieron la clasificación del mieloma en estadios clínicos y ésta aún posee interés pronóstico. (4). Con el tratamiento la sobrevivencia media ha pasado a ser de 24 a 50 meses. Presumiblemente la ausencia de destrucción ósea marcada quizá debido a la baja producción de citocinas osteolíticas, permite la evolución silente del mieloma, en algunos pacientes. (22).

La terapia comprende fármacos alquilantes y citostáticos (23,24). Mariette y asociados han usado altas dosis de quimioterapia e irradiación total seguida por trasplante hematopoyético en MM agresivo. Si esta medida puede o no incrementar la masa ósea requiere futuras evaluaciones. La densitometría ósea podría llegar a ser un factor pronóstico de rutina en el tratamiento de pacientes con MM (26). Ahora que están disponibles promisorias opciones terapéuticas con calcitonina o pamidronate, la prevención del do-

lor óseo y las fracturas a la larga no serán considerados un hecho imposible. (27,28,29).

Finalmente cabe anotar que cuando en un paciente no exista una clara interpretación de síntomas o signos de una determinada patología, el clínico debe confrontar este problema como un desafío diagnóstico.

BIBLIOGRAFIA

1. Bernard, D: El Síndrome Nefrótico. Una aproximación clínica. *Hospital Practice*. 6(2): 19, 1991.
2. Gandara, D, Mackensie, M: Diagnóstico diferencial de Gammopatía Monoclonal. *Clínicas Médicas de Norteamérica*. 5: 1229, 1988.
3. Oken, M: Mieloma Múltiple. *Clínicas Médicas de Norteamérica*. 3: 752, 1984.
4. Cecil, L: *Medicina Interna*. Interamericana, México, 1986, 1008.
5. López, P, García, F: Factores pronósticos en el Mieloma. *Revista Clínica Española*. 180 (7): 357, 1987.
6. Stein, J: *Medicina Interna*. Salvat, Barcelona, 1986, 1740.
7. Kyle, R.A: Monoclonal Gammopathy of undetermined significance. *Clin. Haematology*. 11: 123, 1982.
8. Bernard, DB: Extrarrenal Complications of the Nephrotic Syndrome. *Kidney Int*. 33: 1184, 1988.
9. Bernard DB, Salant: Clinical approach to the patient with proteinuria and the nephrotic Syndrome. *The principles and Practice of Nefrología*. (In Filadelfia. BC. Becker).
10. Kapadia, S.B: Multiple Myeloma. A clinocopathologic study of 62 consecutively autopsied cases. *Medicine*. 59: 38, 1980.
11. Kyle, RA. Monoclonal Gammopathy. *Am J Med*. 64: 814, 1978.
12. Kyle, RA and Bajrd, E.D: Amyloidosis. Review of 236 cases. *Medicine*. 54: 271, 1975.
13. Bernstein, S.P.: Resersible renal insufficiency in multiple Myeloma. *Arch, Intern. Med*. 142: 2083, 1982.
14. Kyle, R.A.: Multiple Myeloma. Review of 869 cases. *May Clin. Proc*. 50: 29, 1975.
15. Lazarus, H, Lederman Lubin, A: Vacuna neumocócica: respuesta de los pacientes con mieloma múltiple. *Am J Med*. 12(3): 210, 1980.
16. Perri, R, Hebbel R, Oken, M: Influencia del tratamiento y del estado de respuesta sobre el riesgo de infección en el mieloma múltiple. *An J Med*. 14 (6): 387, 1981.
17. López G, Marti, J.M. Leucemia de células plasmáticas. Estudio de 10 casos. *Sangre*. 34(1): 28, 1989.
18. Ballesta, G: Estudio de las proteínas plasmáticas, el proteinograma electroforético. *Med Int*. 2(7): 432, 1981. ●
19. Stein: *Medicina Interna. Diagnóstico y tratamiento*. Interamericana, España. 1992, 469.
20. Duf y, T: The many pitfalls in the diagnosis of myeloma. *The new England Journal of Medicine*. 326(6): 394, 1992.
21. Frue, H, Tscholakoff, D.: Magnetic resonance imaging of the lower vertebral column in patients with multiple Myeloma. *Radiology*. 23: 193, 1988.
22. Meletion, A, Dimopoulos,: Risk of disease progression in asyntomatic MM. *The american J. Of Med*. 94: 57, 1993.
23. Salmon, S, Bonet.: Alternating combination chemotherapy and levamisole improves survival min. *J. Clin. Oncol*. 1: 453, 1989.
24. Mariette, X, Khalifa, P.: Bone densiometry in patients with mieloma Multiple. *The Am. J. of Med*. 99: 595, 1992.
25. Johnton, Slemonda, Melton: Clinical uso of bone densitometry. *N. Eng. J. M*. 324: 1105, 1991.
26. Weinstein, R. Bone involvement in Multiple Myeloma. *The Am. J of Med*. 93: 591, 1992.
27. Van Breukelen, FJM. Inhibition of osteolytic bone lesions by 1,1-bisphosphonate and volume repletion in tumor-induced hypercalcemia. *Lancet*. 2: 239, 1983.
28. Rico H, Hernández ER. Treatment of multiple myeloma with nasal spray calcitonin: a histomorphotric and biochemical study. *Bone Miner*. 8: 231, 1990.
29. Thiebaud D, Leyvraz S. Treatment of bone meta stases from breast cancer and myeloma with pamidronate. *Eur J Cancer*. 27: 37, 1982.