

¿MIELOMATOSIS DIFUSA O MACROGLOBULINEMIA?

—**Dr. Manuel León Luzardo**

Docente en las cátedras de  
Medicina II y III—

El Mieloma Múltiple fue descrito por vez primera en 1845, por McIntre, Bence Jones y otros. Con la introducción de los rayos X a fines del siglo XIX, unido a los progresos bioquímicos y hematológicos de la última década, habíasele asignado al Mieloma Múltiple una serie de caracteres tanto clínicos, radiológicos, como bioquímicos, que se tenían como casi patognomónicos. Un siglo después en 1944 Waldestron (12) comunica el caso de un paciente que presentaba palidez, astenia, hemorragias en mucosas, linfadenia y hepatoesplenomegalia, destacando en el mismo un patrón bioquímico semejante al del Mieloma; desde este momento aparecen comunicaciones de dicha afección en muchas partes del mundo y no pocos se prestan a confusión (4) con la forma atípica, difusa del Mieloma que evoluciona con escasas lesiones óseas. Entre los caracteres diferenciales que se tenían como firmes para separar ambas afecciones incluía la imagen histológica; se ha observado con bastante constancia en la médula ósea de las Macroglobulinemias, la presencia de un aumento de pequeñas células de aspecto reticular con escaso protoplasma que corresponden a las células reticulares de Rhor o hematogonias de Rosenthal. Una proliferación de células plasmáticas ya sean maduras o patológicas ha sido la imagen vista a menudo en el Mieloma.

Recientemente (14 . . 15) se han descrito casos de Macroglobulinemia de Waldestron con aumento de células plasmáticas en médula ósea y al inverso, se ha reportado hiperplasia reticular en Mieloma.

De allí que los caracteres que separaban estas dos enfermedades se han hecho más convergentes, teniendo a veces que recurrir a la única prueba diferencial de investigar proteínas de alto peso molecular en Waldestron.

En el presente informe se estudia un caso donde de nuevo se abre la interrogante de si se trata de una Mielomatosis Difusa o una Macroglobulinemia de Waldestron.

**Caso.** La paciente P. M. de D. 46 años, natural de San Cristóbal que consulta el 12-5-60 por acusar astenia, palidez, artralgia y metrorragia.

Desde 6 meses antes viene notando decaimiento y fatigabilidad fácil, y desde entonces los familiares observan que ha palidecido ostensiblemente. Dos meses antes de venir a consulta tuvo dolor intenso en hombro y cadera que la inmovilizaron completamente durante 2 semanas, mejorando con esteroides y pirazolona. Un mes después del cuadro artrálgico presenta súbitamente fuera de su ciclo menstrual normal, profusa hemorragia genital indolora durante tres días, quedando con sangramiento moderado en los siguientes; hospitalizada en ese momento un legrado es negativo para explicar el cuadro.

Esta hemorragia se repitió dos días después de la primera entrevista con la paciente. 8 meses antes notó la aparición de unas manchas amarillas alrededor de los ojos; posteriormente tuvo crisis fugaz de cianosis en manos, durante el paso por el páramo (Zumbador); este fenómeno no se ha repetido aun cuando se ha expuesto al frío en otras ocasiones. Por lo demás sólo precisa que desde hace un año las reglas son más abundantes que de costumbre. Al examen, paciente tranquila, orientada, delgada, pálida, con impresión de estar afectada profundamente.

T. A.: 110-70 Pulso: 98 p.m. Peso: 42,500 grs. Talla: 1.52 mts.

#### Hallazgos:

- 1) Adelgazamiento.
  - 2) Palidez acentuada de piel y mucosas.
  - 3) En ambos párpados es notable un xantelasma, en ángulo interno de 1 cm. rodeado de un halo harinoso, extendido a toda la superficie del párpado.
  - 4) Cardiovascular: Apex en 5o. espacio a 6 cm. del borde paraesternal. Se oye un soplo sistólico en punta, grado 2.
  - 5) Pulmonar: Bien
  - 6) Abdomen: Hígado a 5 cm. del reborde costal línea medio clavicular.  
Bazo: No palpable.  
No se encuentran adenopatías.
- No hay dolor óseo en ninguna zona del esqueleto —

#### Estudio de Laboratorio.

Contaje rojo	x mm <sup>3</sup> : 2.110.000	Reticulocitos: 3.4 %
Hemoglobina	x 100: 4.7 gr	V.C.M.: 80 micras
Hematocrito	x 100: 17	H.C.M.: 22 yy
Contaje blanco	x mm <sup>3</sup> 4.100	C.H.C.M.: 27 %

Diferencial:

Linfocitos:	42.	Segmentados:	44
Cayados:	3.	Eosinofilos:	7

**Frotis:** Hipocromía. Microcitosis Anisocitosis. 1 Eritroblasto % G. B. Se observa abundante formación de rollos eritrocíticos.

### Médula Ósea:

Se punza esternón. No hay dolor óseo.  
El espécimen es hiper celular.  
Relación M/E: 1.8|1

### Médulograma:

- 28%: Granulocitos. No hay arresto o maduración.  
15.2: Serie eritroide. No hay trastorno de maduración.  
37.4: Células plamáticas. Algunas maduras. La mayoría algo más grandes de 16-24 micras. Protoplasma azul añil. Algunas con vacuolas.  
9.4: Células reticulares.  
Megacariocitos: Escasos.

### Inmunoserología:

Crioaglutininas (Dacie):	1 x 32.	Crioglobulina (Ciscar):	Negativa.
Macroglobulina (Sia):	Negativo.	Formogelificación:	++++
Coombs directo:	Negativo.	L. E.:	Negativo.
Índice de Katz:	110	Khan:	Negativo.

### Química:

Colesterol total:	205 mg.	Calcio:	13 mg.	Fósforo:	2.8 mg.
Thimol:	4.5. U	Hanger a las 48 h:	+++.	Urea:	38.9 mg.
Proteínas totales:	8.13-10.26 gr. (Biuret).				
Fracionamiento (Spinco) Albúmina:	27	Alfa 1:	4.	Alfa 2:	7
		Beta:	9	Gamma:	53

### Coagulación:

Sangría (Duke):	4 min.	Coagulación (Lee-White):	7 min.
Retracción a la hora:	+++	Lazo:	Positivo. +
Actividad protrombínica:	45%		
Factor V: Control:	38 seg.	Paciente:	43 seg.
Factor VII: Control:	38 seg.	Paciente:	41 seg.
Recalcificación: Control:	100 seg.	Paciente:	106 seg.
Fibrinógeno:	93 mg.	Consumo de protrombina a la hora:	60 seg.
Fibrinolisisina:	Aumentada. (Ver cuadro).		

### FIBRINOLISINAS (Bidwell)

Incubación	Control	Paciente
10 minutos	100%	100%
1a. hora	88%	62%
2a. hora	86%	Indosificable

Se dosificó fibrinógeno (Snider) a los 10 minutos, 1-2-3 horas. Refiriéndose a la primera como 100%.

**Estudio radiológico.** (Dr. Murzi). La radio de cráneo, costillas, hombros columnas, pelvis; no evidenciaron ninguna anormalidad.

Sólo se observó rarefacción ligera no en "sacabocado" en extremidad distal de falanges en ambas manos.

**Orina:** Trazas de albúmina, cilindros granulosos y hialinos.  
Bence - Jones, con acidificación y saturación salina: NEGATIVO.

## COMENTARIOS

Cuadro evolutivo de meses, exteriorizado por sintomatología de anemia, astenia, enflaquecimiento, metrorragia, xantelasma y hepatomegalia.

Los hallazgos de Laboratorio fueron numerosos:

- 1) Anemia microcítica e hipocrómica, con auto-aglutinación en Frotis.
- 2) Crioaglutininas con título de 1 x 32.
- 3) Leucopenia con linfocitosis.
- 4) Hiperprotidemia con gamma globulina muy alta.
- 5) Actividad protrombínica baja, con caída del Factor V.
- 6) Fibrinopenia con fibrinólisis intensa.
- 7) Hipercalcemia con hipofosforemia.
- 8) Floculación a la cefalina colesterol positiva + + +.

En médula ósea, se resume: depresión de todas las series nobles e hiperplasia de células plasmáticas y reticulares.

**Radiología.** Único positivo; rarefacción en huesos de mano.

Clínicamente el cuadro se inclinaba hacia un Waldenström por el predominio de astenia, anemia, hemorragias en mucosas y hepatomegalia sobre la sintomatología ósea cuyo comprometimiento era mínimo. El cuadro no pudo ser deslindado de un Mieloma que se manifiesta con idéntica sintomatología, pero con gran comprometimiento óseo; sin embargo se sabe que en una cuarta parte de casos de Mieloma Múltiple sólo se consigue osteoporosis (7); las formas de Mielomatosis Difusa toman muy raramente los huesos para manifestarse radiológicamente. Es llamativo que la osteoporosis aparezca en manos y no en zonas habituales del mieloma (cráneo, vértebras, costillas).

En médula existen hallazgos a favor de una Mielomatosis y nos parece ser el dato más importante en el presente caso, aun cuando se ha descrito proliferación plasmática en Waldenström (14..15) nunca ha pasado del 10%. En el presente, el tejido medular está formado por más de un tercio de células plasmáticas, algunas atípicas. El resto de los hallazgos puede verse en ambos procesos. La hiperprotidemia con gamma globulina alta se ven en ambas; se destacaba en la tira como una mancha nítida, precisa, intensa, bien separada como a menudo se observa en las 2 afecciones que se citan. Exámenes repetidos de orina fueron negativos para Bence-Jones.

Las alteraciones de coagulación que se aprecian en el presente caso han sido descritos en ambas (8) entidades habiéndose constatado

también anticuerpos circulantes contra varios, componentes plasmáticos o bien interferencia en el mecanismo de coagulación por proteínas anormales (5). En el nuestro no se encontraron anticuerpos circulantes. Se demostró una intensa actividad fibrinolítica, descrita por Sirridge en Mieloma (11) y por el mismo hecho existía una fibrinopenia, observada ya en Mieloma (12). La prueba de Sia fue negativa. Bence-Jones negativa.

Particularmente creemos se trate de una Mielomatosis Difusa, subrayamos sin embargo que los límites de las dos afecciones no están bien precisas y que ameritaría investigar Macroglobulina por Ultracentrífuga. El control radiológico se seguirá para investigar comprometimiento óseo.

### **Evolución.**

La paciente es mantenida con pequeñas transfusiones y esteroides; se ha visto mejoría del estado general, así como aumento del fibrinógeno y disminución de la actividad fibrinolítica.

Los valores de la actividad protrombínica se han mantenido entre 42-53%. La protidemia tiende a aumentar.

Los controles sucesivos de orina han sido negativos para proteínas anormales.

### **Resumen.**

Reportamos un caso donde se observan caracteres similares desde el punto de vista clínico, bioquímico y morfológico entre Mielomatosis y Macroglobulinemia; una vez más se presta al estudio a considerar el criterio mayoritario de que ambas afecciones tengan un punto de partida común en el reticuloendotelio.

Hacemos consideraciones clínicas, bioquímicas y hematológicas.

Damos a conocer las alteraciones de coagulación que a menudo se presentan en estas curiosas enfermedades.

## **B I B L I O G R A F Í A**

- 1 Bidwell. Mac Farlane. Observations on Fibrinolysis. Bioch. J. 49 I. 1951.
- 2 Bigg R. Mac Farlane. Human Blood Coagulation. Blacwell. Pub. Sc.
- 3 Di Guglielmo. Contributions a la connaissance de la Macroglobulinemia, de Waldestrom. Sang. 26 249-252. 1955.
- 4 Farreras. Ciscar. Diagnóstico Hematológico. 1960.
- 5 Henstell, H. H. New theory of interference with clotting mechanism by abnormal proteins. Science 123: 1118. 1956.
- 6 Gómez Ortega. Gómez Otto Lima. Wuani H. Mieloma Múltiple. Rev. Pol. Caracas. 23: 249-282.
- 7 Osserman E. Plasma-cell Myeloma. Clinical aspects. New England. J. of Med. 261. 952-960 1006: 1014. 1959.
- 8 Ratnoff O. D. Delayed blood coagulation in Multiple Myeloma. J. Clin. Inv. 32:596. 1956.

- 9 Rundles. Conrad and Ared T. Serum proteins in leukemia. *Am. J. Med.* 16. 842:843. 1954.
  - 10 Lawrence J. Wasserman, L. R. Multiple Myeloma study of 24 patients treated with radioactive isotopes. *Ann. Int. Med.* 33. 41:55. 1950.
  - 11 Sirridge, M. Brwman. K. S. Fibrinolysis and changes and changes in fibrinogen in Multiple Myeloma. *Arch. Int. Med.* 101. 630:635. 1958.
  - 12 Waldestrom. Incipient myelomatosis or essential hiperglobulinemia with fibrinopenia new syndrome ? *Act. Med. Scand.* 117. 216:241. 1944.
  - 13 Wallerstein, R. S. Multiple Myeloma without demostrable bone lesions. *Am. J. Med.* 10. 325:333. 1955.
  - 14 Wasserman. Lee. Zak. Aspect clinique et morfologic de les Macroglobulinemia. *Le Sang.* 633-665. 1958.
  - 15 Weil, P. The plasma proteins. Clinical significance. *Am. Practitioner.* 9. 1499. 1958.
-