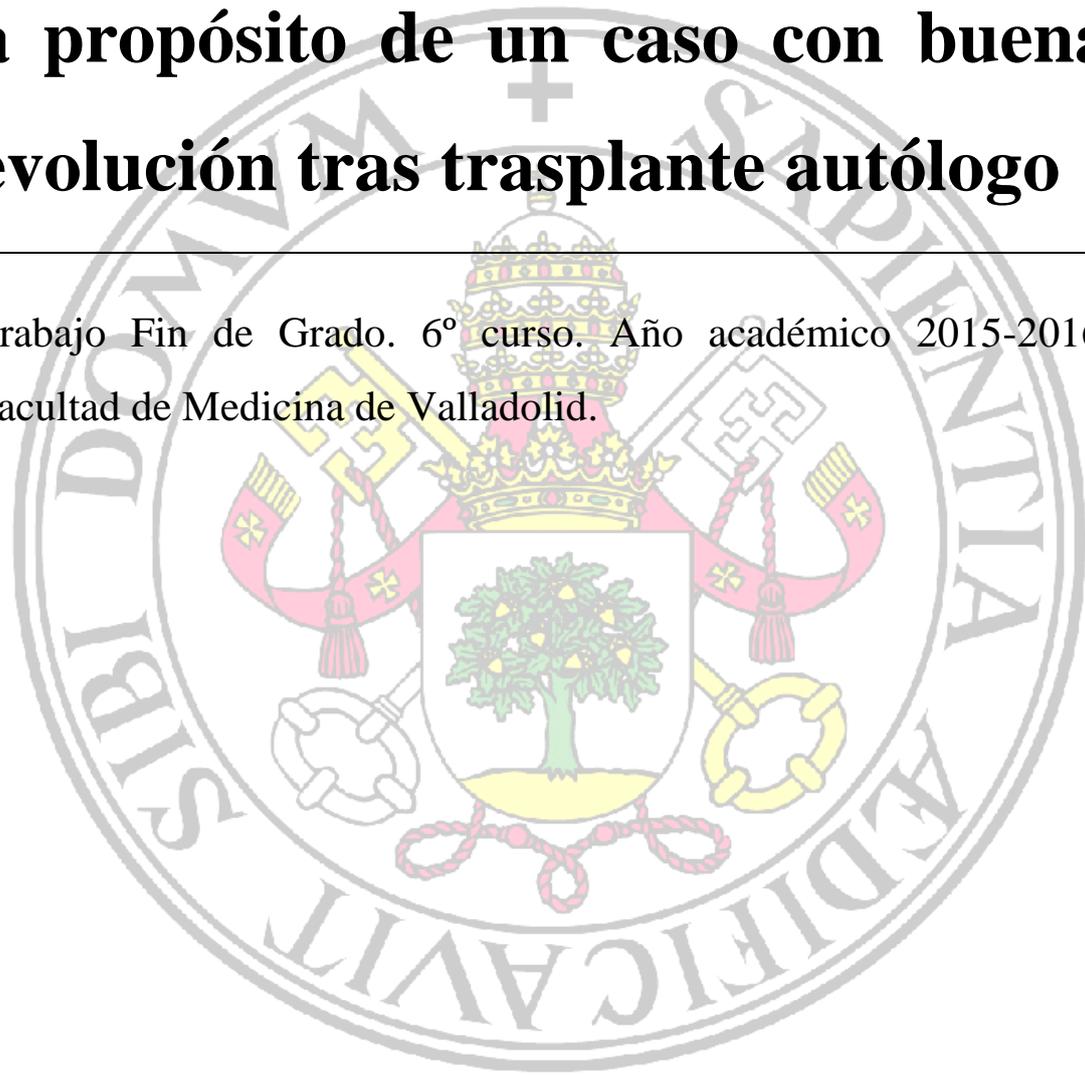


Revisión del Mieloma Múltiple IgD a propósito de un caso con buena evolución tras trasplante autólogo

Trabajo Fin de Grado. 6º curso. Año académico 2015-2016.
Facultad de Medicina de Valladolid.



Autor: Lara Domínguez Hernández.

Tutor: María Jesús Peñarrubia Ponce. Jefa de Servicio de Hematología del HCUV.

Resumen

El mieloma múltiple IgD es una forma rara de mieloma. Presenta unas características clínicas especiales que pueden dificultar su diagnóstico. Tradicionalmente se ha considerado una forma de mieloma con pronóstico adverso. Los últimos avances terapéuticos han conseguido revertir estos resultados. Se presenta el caso de un paciente de 50 años que ingresa en Mayo de 2011 con un síndrome constitucional, bicitopenia e insuficiencia renal. El diagnóstico inicial fue dificultoso. Finalmente se obtiene un mínimo pico monoclonal IgD junto con cifras elevadas de proteínas ligeras en orina y cociente kappa/lambda invertido, lo cual dirige el diagnóstico hacia mieloma IgD. La respuesta al tratamiento no fue satisfactoria con dos fármacos quimioterápicos, por lo que fue necesario utilizar una triple combinación, con la que se consigue una remisión parcial y posterior trasplante autólogo. El paciente obtiene respuesta completa que ha mantenido hasta la actualidad.

Introducción.

El mieloma múltiple constituye la neoplasia de células plasmáticas más frecuente, representando el 1% de todas las neoplasias y el 15% de las hemopatías malignas¹. Es una neoplasia maligna de linfocitos B con diferenciación terminal (células plasmáticas) que produce una inmunoglobulina monoclonal presente en suero completa, llamada componente o proteína M, parcial (cadenas ligeras), o ambas². El tipo de mieloma más frecuente es IgG (50-60%), seguido de IgA (20-30%) y de Bence Jones puro (10-20%). El mieloma IgD es un subtipo raro que se observa en aproximadamente el 2% de los pacientes diagnosticados de mieloma¹. Presenta una serie de características diferentes a los mielomas comunes y se le ha atribuido una agresividad más marcada y un aumento de la mortalidad³⁻⁶. Sin embargo, la presencia de los nuevos fármacos junto con el desarrollo trasplante de células hematopoyéticas ha supuesto una mejoría de la supervivencia y calidad de vida de estos pacientes⁷.

Presentación del caso

Se trata de un paciente varón de 50 años con antecedentes personales de HTA y dislipemia, sin alergias conocidas y en tratamiento con Captoprilo y Simvastatina, que acude al Servicio de Urgencias del Hospital Clínico Universitario de Valladolid a finales de abril de 2011 remitido por su médico de Atención Primaria.

Motivo de consulta	Cuadro de astenia progresiva en los últimos dos meses hasta hacerse de gran intensidad, así como pérdida de unos 5 kg de peso en el último mes. No refiere fiebre, sudoración ni otros síntomas acompañantes.
Exploración física	ECOG 1. Intensa palidez cutáneo-mucosa. Bien nutrido, hidratado y perfundido. No se observan lesiones orofaríngeas. La auscultación revela un latido cardíaco rítmico sin soplos y murmullo vesicular conservado. El abdomen es blando, no doloroso y sin masas, palpándose el bazo a 3 cm del reborde costal izquierdo. No presenta edemas ni se palpan adenopatías en territorios accesibles.
Exploraciones complementarias	Analítica: hemoglobina 8.1 gr/dl, creatinina 1.87 mg/dl, urea 64 mg/dl y plaquetas 87.000/mm ³ . Resto normal. Radiografía de tórax: no revela patología.

Tabla 1

A la luz de los hallazgos encontrados (Tabla 1), se decide ingresar al paciente en Medicina Interna con el diagnóstico de síndrome constitucional, bicitopenia e insuficiencia renal a estudio, a fin de descartar causas hematológicas, autoinmunes e infecciosas.

Durante su ingreso en Medicina Interna, el paciente es tratado con Omeprazol, Captoprilo, Simvastatina y Paracetamol a demanda. Persiste la palidez cutáneo-mucosa y esplenomegalia, no evidenciándose adenopatías. En la analítica sanguínea se observa un empeoramiento de la anemia (Hb 6.6 mg/dl) y plaquetopenia (60.000/mm³), junto con incremento de ferritina (2.972 ng/dl), LDH (884 U/l) y β_2 microglobulina (10.3 mg/L). La haptoglobina es normal y los reticulocitos bajos para el grado de anemia. Además aparece leucopenia (3900/mm³). Como incidencia, el paciente presenta varios episodios de deposiciones líquidas sin fiebre tratados con Hidrocloruro de loperamida. Se

solicita la realización de un TAC torácico, abdominal y pélvico y un aspirado medular.

Debido al empeoramiento analítico del paciente, se decide realizar el pase de servicio a Hematología una semana más tarde.

<p>TAC toraco-abdomino-pélvico con contraste (Figura 1)</p>	<p>Derrame pleural bilateral de cuantía moderada. Hepatomegalia con lesión hipodensa de apariencia sólida, de casi 2 cm a nivel del lóbulo hepático derecho, segmento VIII. Imagen nodular de 1,6 cm en segmento III. Esplenomegalia de 18 cm. Adenopatías retroperitoneales de hasta 3 cm, visibles desde el área retropancreática hasta 3 cm por encima de la bifurcación aórtica, siendo mayores en hemiabdomen superior. Algunas adenopatías en ligamento gastrohepático de hasta 1,3 cm y alrededor del tronco celíaco de 3 cm. En la zona del ileo esplénico, se observan adenopatías de hasta 1,5 cm. Valorar linfoma.</p>
<p>Radiografía de tórax y serie ósea</p>	<p>Sin lesiones osteolíticas</p>
<p>Ecografía abdominal</p>	<p>Quistes biliares y pequeño pólipo de colesterosis en fundus vesicular. Marcada esplenomegalia homogénea de 17,5 cm.</p>
<p>Aspirado medular con citometría de flujo (Figura 2)</p>	<p>Escasa celularidad. 1.35% de células plasmáticas patológicas con inmunofenotipo CD38+, CD45+, CD56- y CD19-.</p>
<p>Biopsia de médula ósea (Figura 3)</p>	<p>Infiltración total y difusa por un proceso linfoproliferativo de células grandes poligonales con núcleo ovoideo vesicular, nucléolo acidófilo marcado, anisocariosis, elevado índice mitótico y citoplasma eosinófilo. Las células son positivas para CD45, CD79a y cadenas lambda, siendo negativas para CD4, CD7, CD8, CD10, CD20, CD30, CD138, CD99, mieloperoxidasa, cadenas kappa y TdT. Diagnóstico: infiltración en médula ósea por linfoma de células B tipo inmunoblástico secretor de cadenas lambda.</p>

Tabla 2

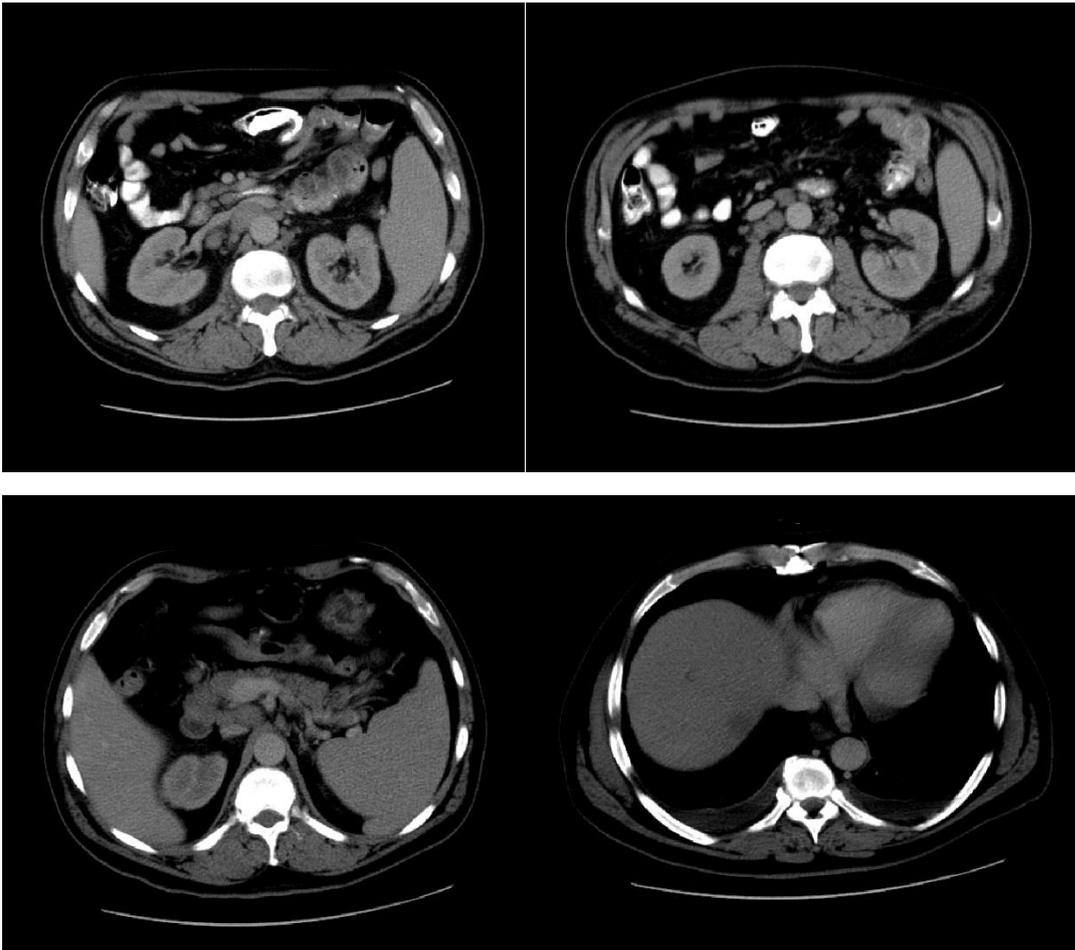


Figura 1. TAC tóraco-abdomino-pélvico con contraste.

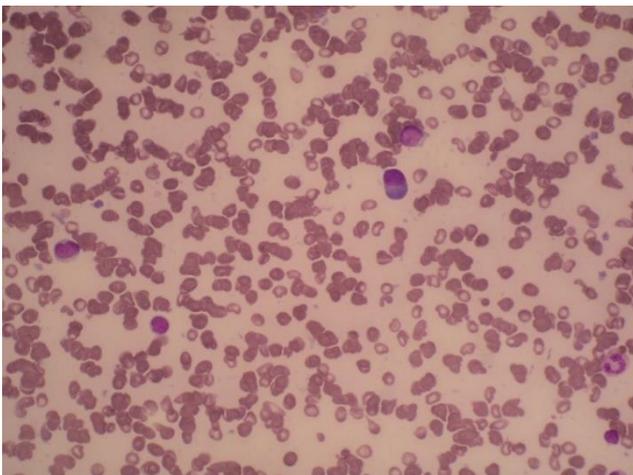


Figura 2. Aspirado medular.

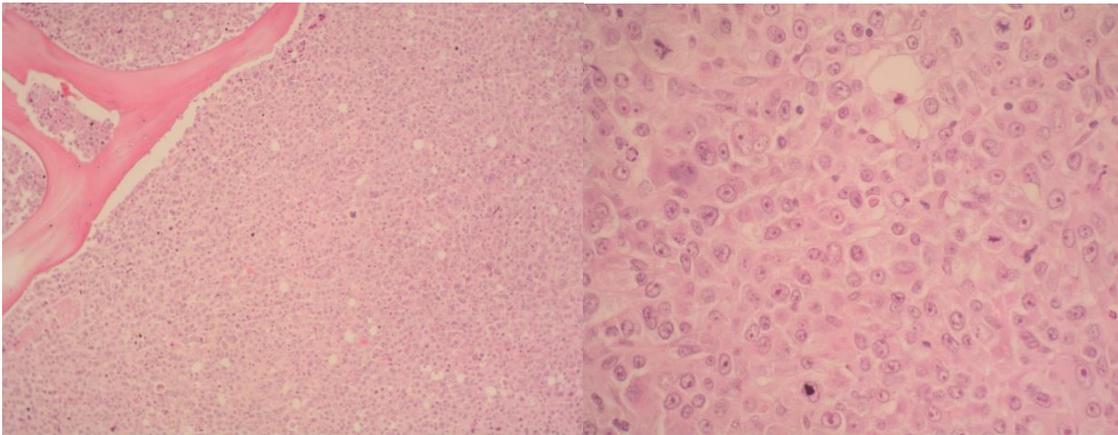


Figura 3. Biopsia de médula ósea.

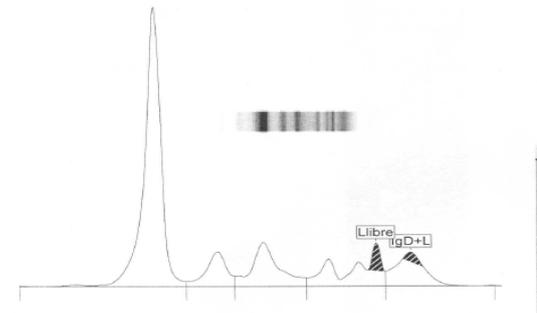
Se completa el estudio (Tabla 2) y se realiza una determinación de proteínas en suero y orina junto con una electroforesis (Tabla 3), que confirma el diagnóstico de mieloma múltiple IgD.

Proteinograma en sangre y orina (Figura 4)	Proteínas totales 6.3 g/dl (albúmina: 53%, alfa 1: 8%, alfa 2: 13%, beta: 15%, gamma: 11%). En proteinuria de 24 horas se detecta un componente monoclonal lambda de 10,99 g. Estudio de inmunofijación, testando para IgD, con resultado positivo, observándose un componente monoclonal IgD lambda de 0.08 g/dl y cadena ligera lambda de 0.16 g/ dl.
--	---

Tabla 3

Juicio clínico:

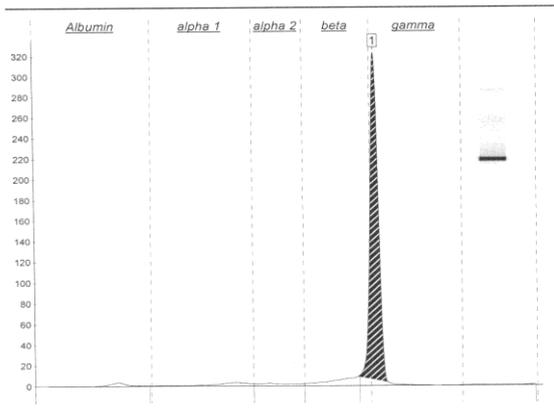
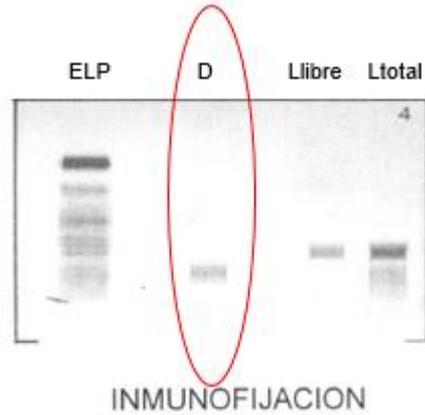
- Mieloma múltiple IgD lambda. Como presenta niveles $\beta 2$ microglobulina en suero ≥ 5.5 mg/L y niveles de hemoglobina < 8.5 gr/dl⁸, es clasificado como ISS estadio III y Durie Salmon estadio IIIA.
- HTA
- Dislipemia



ELECTROFORESIS PROTEINAS

Fraciones	%	Ref. %	Conc.	Ref. Conc.
Albumin	53,1	55,8 - 66,1	3,35	40,20 - 47,60
Alpha 1	7,9	2,9 - 4,9	0,50	2,10 - 3,50
Alpha 2	13,3	7,1 - 11,8	0,84	5,10 - 8,50
Beta	14,5	8,4 - 13,1	0,91	6,00 - 9,40
Gamma	11,2	11,1 - 18,8	0,71	8,00 - 13,50
Llibre	2,5		0,16	
IgD+L	1,3		0,08	
A/G 1,13		Proteinas totales: 6,3 g/dl		

Gammapatía monoclonal IgD Lambda + Lambda libre



ELECTROFORESIS ORINAS

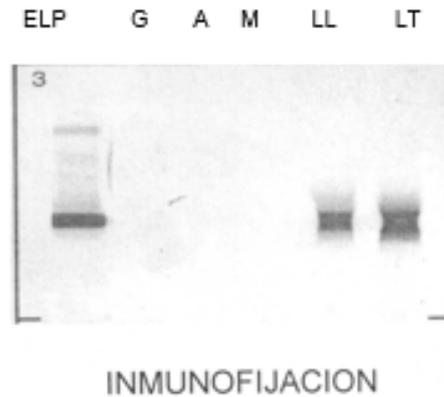


Figura 4. Proteinograma en sangre y orina e inmunofijación.

Teniendo en cuenta que el criterio que marca el inicio de la terapia es la evidencia de daño de órgano terminal², la presencia de insuficiencia renal en el paciente hace que, cuando fue diagnosticado finalmente de Mieloma Múltiple IgD, se comience un tratamiento médico basado en Bortezomib y Dexametasona. Como el paciente es menor de 65 años, se considera subsidiario de realización de un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

El bortezomib es una molécula que inhibe de forma específica y reversible el proteasoma, el cual se encarga de regular la degradación de las proteínas, incluyendo las que participan en el ciclo celular, manteniendo un correcto balance entre formación y destrucción. Su inhibición produce una pérdida del control del proceso con un aumento descontrolado de proteínas que induce a la célula a destruirse. También se han llevado a cabo estudios que afirman que produce una disregulación del metabolismo intracelular del calcio resultando en una activación de la caspasa y posterior apoptosis. Tiene un potencial terapéutico en muchas enfermedades ya que el proteasoma está presente en todas las células eucariotas⁹.

La pauta de administración del tratamiento se basa en ciclos de 21 días en los cuales se administra el Bortezomib 1,8 mg/m² los días 1,4,8 y 11 y la Dexametasona 40 mg los días 1 a 4 y 8 a 11 de cada ciclo. Los tiempos entre las administraciones de Bortezomib son necesarios para recuperar la función del proteasoma en células no cancerosas y evitar efectos secundarios excesivos⁹.

El paciente recibe la primera dosis de Bortezomib a mediados de Mayo de 2011, finalizando las cuatro dosis sin ninguna incidencia. Al alta se pautan medidas de control de su HTA y medicación con Alopurinol, Omeprazol y Simvastatina. Debido a la alta incidencia de herpes zoster en pacientes tratados con Bortezomib⁹, se administra asimismo Aciclovir profiláctico.

Recibe el alta con cifras de creatinina de 2,2 mg/dl. En los controles posteriores sigue aumentando hasta llegar a 2,9 mg/dl a pesar de la ingesta de abundantes líquidos y la toma de bicarbonato oral. En un control de consulta previo a segundo ciclo, se obtienen cifras de creatinina de 3,7 mg/dl, motivo por el cual se decide ingreso para nueva valoración y tratamiento de la insuficiencia renal. El paciente no refiere ninguna otra sintomatología. Se consulta con el servicio de Nefrología, que aconseja hidratación y alcalinización de la orina para forzar diuresis.

En la exploración realizada en el momento del ingreso no se observan cambios respecto a la del diagnóstico.

Componente lambda en suero y cociente κ/λ	12400.00mg/L y 6.43/12400
Ecografía abdominal	Bazo homogéneo de 20 cm de diámetro. Riñones y vías renales normales. Vejiga normal. Vesícula contraída y árbol biliar no dilatado, hígado normal y área pancreática no valorable.
Aspirado medular	Escaso grumo. No se observan progenitores megacariocíticos ni eritroides. Se observa un infiltrado de células plasmáticas del 22%. No se puede extraer material para fenotipo.
Biopsia de médula ósea	No tiene celularidad al obtenerse fundamentalmente hueso cortical.
Datos analíticos	Hemograma: Hb 8.2 gr/dl, Leucocitos $6.39 \times 10^9/L$, Plaquetas $66 \times 10^9/L$. Bioquímica sérica: Urea 90, Creatinina 3.81 mg/dl. Proteínas totales 6.3, Albúmina 3.1 $\beta 2$ microglobulina 18 mg/L.

Tabla 4

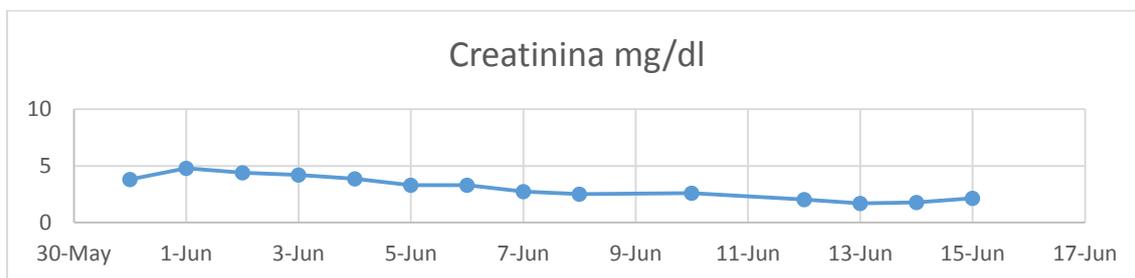
La ausencia de disminución de cadenas libre λ en suero ni mejora del cociente κ/λ , junto con el empeoramiento de la insuficiencia renal y el aumento ecográfico de la esplenomegalia (Tabla 4), confirman la no respuesta al tratamiento con Bortezomib y Dexametasona, motivo por el cual se decide cambiar la estrategia terapéutica y administrar Bortezomib-Ciclofosfamida-Dexametasona.

El tratamiento con Bortezomib, Ciclofosfamida y Dexametasona (VCD o CyBORDEX) se realiza en ciclos de 28 días, en los cuales se administra el Bortezomib los días 1,4,8 y 11, la ciclofosfamida los días 1,8,15 y 22 y la Dexametasona del 1 a 4, de 9 a 12 y de 17 a 21 de cada ciclo.

Se administra el primer ciclo de VCD a comienzos de Junio de 2011 con buena tolerancia, a excepción de trombocitopenia (26.000 mm^3), que es el efecto tóxico hematológico más frecuentemente asociado a este tratamiento. Ésta es transitoria y se soluciona con transfusión de plaquetas sin que sea necesario detener la terapia⁹.

Durante el primer ciclo de VCD, se observa una mejora visible de la función renal hasta alcanzar valores de 1.7 mg/dl (Gráfica 1). Una semana más tarde presenta un pico febril en relación con una flebitis en extremidad superior derecha por la cual se le trata con Ciprofloxacino. Como efecto secundario presentó, unos días más

tarde, diarrea de 24 horas de evolución que precipitó un leve deterioro de la función renal secundario a deshidratación.



Gráfica 1. Evolución de las concentraciones de creatinina plasmática durante el ingreso.

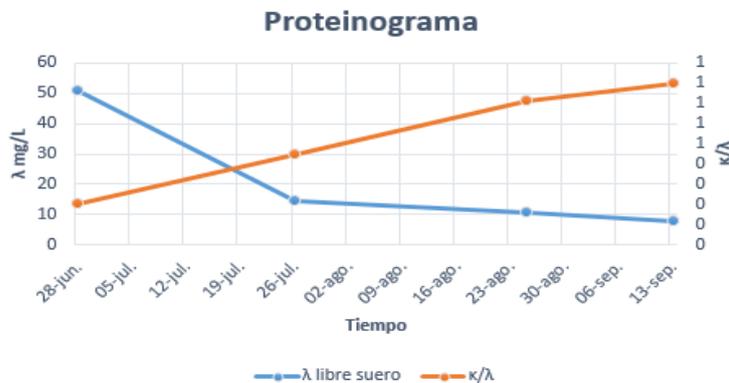
Para tratar la anemia y la trombocitopenia, el paciente necesita durante el ingreso la transfusión de 6 concentrados de hematíes y un pool de plaquetas.

A las dos semanas es dado de alta, pendiente de recibir 3 ciclos más de VCD y observar la respuesta previa al trasplante autólogo.

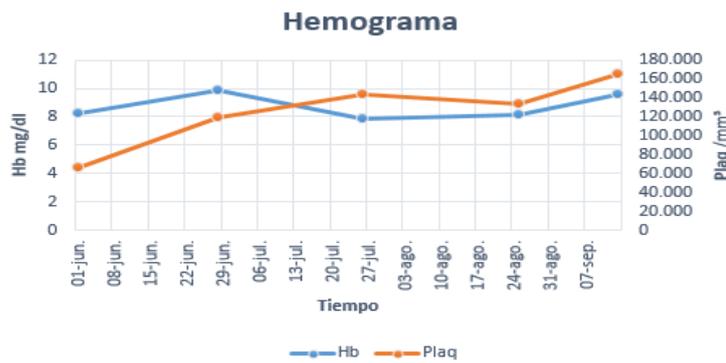
Una vez concluidos los ciclos de quimioterapia se realiza seguimiento del paciente en consulta de Hematología, no presentando empeoramiento de síntomas y objetivándose la normalización tanto de las cadenas ligeras λ en suero como del cociente κ/λ al finalizar los cuatro ciclos (Gráfica 2). La función renal experimenta una clara mejoría, con cifras de alrededor de 1,6 mg/dl en todas las analíticas, llegando a valores dentro de la normalidad (1,4 mg/dl) al final del tratamiento. Los valores de hemoglobina y la cifra de plaquetas mejoran (Gráfica 3). Se completa el estudio con otras pruebas complementarias (Tabla 5), entre ellas un TAC que se realiza con hiperhidratación previa al contraste de forma preventiva para no empeorar la función renal. Con todo, se objetiva que no existe pico monoclonal y tanto la biopsia de la médula ósea como la citometría y el proteinograma no revelan signos de enfermedad (Figura 5). Aun así, la persistencia de esplenomegalia, hace que ésta sea clasificada como en remisión parcial. En este momento, el paciente se considera candidato a recibir un trasplante autólogo de células hematopoyéticas.

Ecografía abdominal	Discreta esplenomegalia homogénea con bazo de aproximadamente 16 cm en eje longitudinal. Hígado de tamaño y ecoestructura normal. Riñones con características ecográficas normales. No líquido libre intraabdominal.
Biopsia de médula ósea	Médula ósea artefactada con estructura trabecular moderadamente conservada y proporción tejido hematopoyético/células adiposas de 20/80. Se reconocen células de las tres series, con escasas células inmaduras, no detectando infiltración de proceso proliferativo. No se observa expresión de cadenas kappa o lambda siendo CD20-. No existe aumento de la trama reticulínica ni depósito de pigmento férrico. Médula ósea hipoplásica libre de proceso linfoproliferativo.
Aspirado medular	Médula ósea en remisión.
TAC toraco-abdominal con contraste	Pequeñas adenopatías mediastínicas inespecíficas desde el punto de vista radiológico. Esplenomegalia homogénea con diámetro longitudinal máximo de 16,4 cm. Pequeñas adenopatías retroperitoneales que han disminuido de tamaño con respecto a los TAC previos. Signos degenerativos en esqueleto visible en el estudio.

Tabla 5



Gráfica 2. Evolución de las concentraciones de cadenas ligeras λ en suero y del cociente κ/λ.



Gráfica 3. Evolución de las concentraciones de hemoglobina y plaquetas

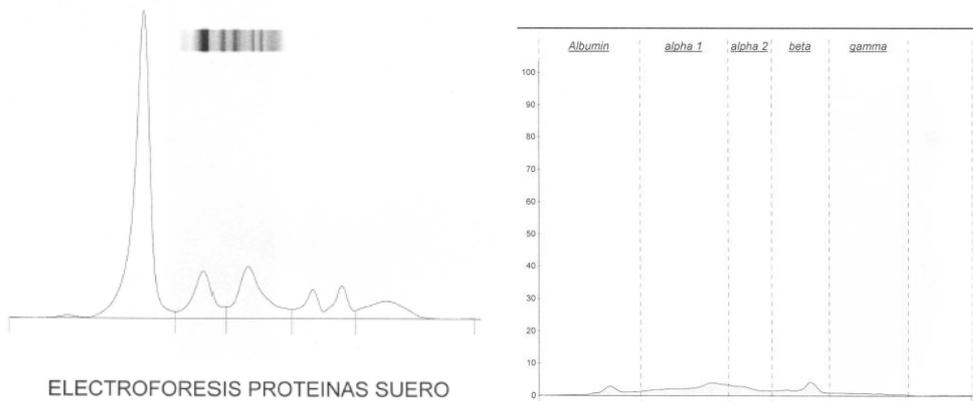


Figura 5. Proteinograma con ausencia de pico monoclonal.

A comienzos de Diciembre de 2011, el paciente ingresa asintomático en el Hospital Universitario Río Hortega para la realización de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TASPE) en acondicionamiento con Busulfán y Melfalán. En el momento del ingreso, la exploración física y los análisis son normales.

Recibe infusión de progenitores hematopoyéticos $2,38 \times 10^6$ células CD34+/Kg sin incidencias.

Durante el ingreso desarrolla algunas de las complicaciones esperables durante la realización de un trasplante autólogo¹: neutropenia febril el día +5 del TASPE, mucositis grado IV y diarrea. Recibe dos líneas diferentes de antibiótico por persistencia de fiebre, requiere analgesia con cloruro mórfico y nutrición parenteral durante 8 días y necesidad de 6 concentrados de hematíes radiados junto con 5 pools de plaquetas. Por otra parte, presenta insuficiencia renal crónica reagudizada en relación con la quimioterapia de acondicionamiento, con mejoría de las cifras de creatinina al alta (2,23 mg/dl).

Alcanza el injerto leucocitario el día +11 y el plaquetario el día +14.

Recibe el alta a las tres semanas del ingreso.

Durante los 30 días posteriores al trasplante, el paciente refiere episodios de hipotensión que obligan a retirar los fármacos vasodilatadores (Doxazosina). La función renal mejora, presentando una buena hidratación y unos niveles de creatinina alrededor de 1.7 mg/dl. Se inicia tratamiento con Pentamidina inhalada para prevenir sobreinfecciones por *Pneumocystis jirovecii* y se pospone la administración del Trimetoprim-Sulfametoxazol hasta mejoría completa de la función renal.

A los tres meses del trasplante el paciente se mantiene con aspirado medular libre de enfermedad por citometría y con ausencia de componente monoclonal en suero ni en orina y cociente normal de cadenas ligeras libres en suero, observándose tan sólo ligera esplenomegalia ecográfica, no palpable. En Marzo de 2012 inicia tratamiento con Interferón alfa2a como fármaco de mantenimiento, debido a su papel en la mejoría de la supervivencia libre de enfermedad. Refiere impotencia *coeundi* y calambres en extremidades inferiores, efectos secundarios comunes de la medicación, motivo por el cual se retira al año de su inicio.

Desde el momento del trasplante hasta la actualidad se mantiene sin presencia de la enfermedad. La función renal es normal. No presenta picos monoclonales y el cociente κ/λ se mantiene dentro del rango de la normalidad, a excepción de un episodio de leve aumento del componente λ en suero y presencia de componente monoclonal en orina en Octubre de 2013 que hace que se inicien los estudios en hermanos para un posible trasplante alogénico por recaída. En la siguiente revisión los valores fueron normales y no se han vuelto a registrar anomalías similares. A partir de esta fecha, la esplenomegalia remite y se consiguen cifras normales de hemoglobina y plaquetas, que se mantienen dentro de sus parámetros normales.

En la última consulta realizada en Enero de 2016, el paciente se encuentra asintomático, sin anomalías analíticas y sin esplenomegalia.

Discusión

Este caso supuso un reto diagnóstico. Durante el ingreso del paciente en Medicina Interna, se descartaron causas infecciosas, autoinmunes y patologías de la coagulación (Tabla 6).

Serología (VHB, VHC, VIH, CMV, VEB, lúes y toxoplasma)	Resultado positivo a IgG VHC, IgG VEB, IgG CMV y IgG toxoplasma, siendo lo demás negativo.
Autoinmunidad (FR, C3, C4, ANA y ANCA)	C3 elevado. Resto normal.
Procesos hematológicos	Se descarta PTT y SHU ya que, aunque presente fracaso renal, no hay anemia hemolítica. Se descarta CID porque la coagulación es normal.

Tabla 6

En el servicio de Hematología se completó el estudio de las características clínicas de la enfermedad (Tabla 2) para establecer un diagnóstico diferencial, pero fue difícil enfocarlo hacia un mieloma y más aún hacia un mieloma poco secretor debido a que la clínica no era del todo compatible con la presentada en la mayoría de los pacientes que tienen esta enfermedad²:

Hallazgo	Presencia	Características
Dolor óseo asociado a lesiones líticas	NO	Alta prevalencia en la enfermedad mielomatosa
Anemia con debilidad, fatiga y pérdida de peso asociados	SI	Síntomas muy inespecíficos
Insuficiencia renal	SI	Desde el inicio. Apoya el diagnóstico de mieloma múltiple, ya que la nefropatía o "riñón de mieloma" está presente en un 30-50% de los casos al diagnóstico, normalmente producida por el depósito renal de cadenas ligeras. Las cadenas lambda son más nefrotóxicas que las kappa, por lo que el paciente presenta mayor predisposición.
Hipercalcemia	NO	
Amiloidosis	NO	
Trombocitopenia	SI	Típicamente encontrada en estadios finales, el paciente lo presenta al inicio.

Además, este subtipo de mieloma tiene unas características clínicas y analíticas diferentes a la de los mielomas comunes^{3-6,10,12,13} que pueden provocar dificultades en el diagnóstico e incluso confusión con otras neoplasias hematológicas:

- Presentación joven de la enfermedad: la incidencia del mieloma aumenta exponencialmente con la edad, siendo poco frecuente en personas menores de 55 años. La edad media de presentación es de entre 65 y 70 años¹. El paciente tiene 50 años.
- Debut con una insuficiencia renal significativa (Cr >1.8 mg/dl).
- Niveles elevados de β 2 microglobulina (>5 mg/L) y presencia de factores de alto riesgo que favorecen su clasificación como ISS III¹³.
- Presencia de adenopatías: muy poco frecuente en el mieloma, aunque se han documentado series³ en las cuales se detectan en 1 de cada 10 pacientes con mieloma IgD, llegando a la conclusión de que es un hallazgo más frecuente que en el resto de mielomas.
- Hepatoesplenomegalia.

Dada la clínica inespecífica y la aparición de pancitopenia, se decide realizar un aspirado medular, del cual se obtiene una muestra escasa con discreta disminución de progenitores hemopoyéticos CD34+ de línea mieloide sin poblaciones blásticas (Figura 6), motivo por el cual se solicita la realización de una biopsia de médula ósea. Un proteinograma de rutina objetiva una hipogammaglobulinemia con un pequeño pico monoclonal mediante inmunosustracción correspondiente a cadenas ligera lambda, con el resto de parámetros normales (IgA, IgG, IgM y kappa) (Figura 7). Ante este hallazgo se enfoca el estudio hacia una enfermedad mielomatosa del tipo mieloma de cadenas ligeras o mieloma no secretor y se repite el aspirado medular. Los resultados de la biopsia de médula ósea eran compatibles con un linfoma inmunoblástico tipo B (Figura 3), pero teniendo en cuenta que morfológicamente el inmunoblasto y el plasmoblasto son similares, se decide esperar a los resultados del nuevo aspirado. Éstos muestran un 1.35% de células plasmáticas patológicas (CD38+, CD56-, CD19-, CD45+), datos compatibles con un mieloma con gran proliferación plasmocitaria que empaqueta la médula e impide la

correcta realización de la técnica (Figura 2). Con todo, se realiza un estudio de inmunofijación testado para IgD, donde se encuentra un pico monoclonal y proteinuria de cadenas ligeras λ (Figura 4).

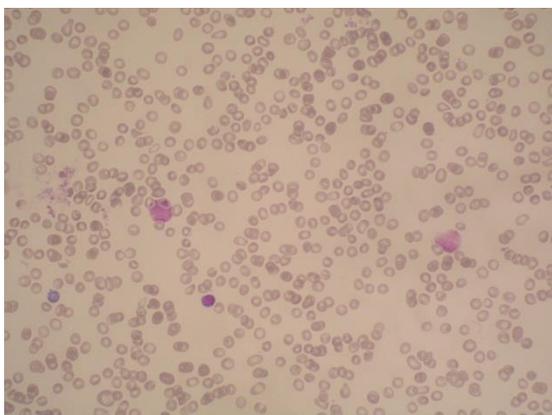


Figura 6. Aspirado de médula ósea.

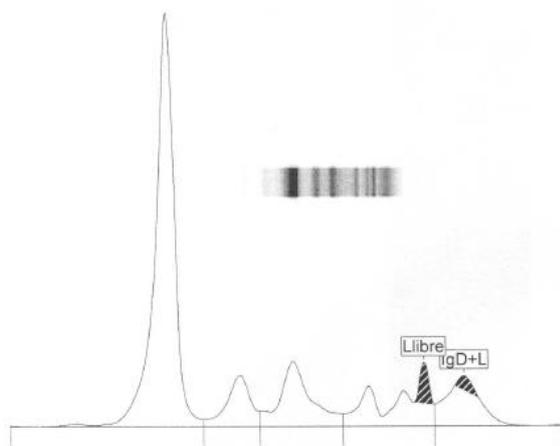


Figura 7. Proteinograma. Hipogammaglobulinemia.

Una vez identificada la patología y comenzado el tratamiento, es importante tener presente que, dado que en este subtipo de mieloma, al contrario de lo que ocurre en el IgG o IgA, la secreción de componente monoclonal en suero está clásicamente reducida^{2,3,10}, los datos que nos orientan a la progresión o remisión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento son las mediciones de las cadenas ligeras, en este caso del componente λ libre en suero y del cociente κ/λ , que está característicamente invertido.

Para demostrar la validez de la medición de cadenas ligeras en el curso de la enfermedad, se han llevado a cabo estudios que correlacionan el estado celular de la médula ósea con los niveles de cadenas ligeras, cociente κ/λ y componente monoclonal. De estos estudios se extrae que, por orden de concordancia se encuentran: $\kappa/\lambda >$ cadenas ligeras $>$ componente monoclonal. Las guías de actuación en mieloma múltiple afirman que, en casos de mielomas poco secretores como en este caso, las mediciones de cadenas ligeras, cociente κ/λ y $\beta 2$ microglobulina son la base del control de la respuesta¹¹.

La semivida de las cadenas ligeras libres es de 2 a 4 horas, lo que proporciona un medio para evaluar con mayor rapidez los efectos del tratamiento en comparación con el seguimiento de la inmunoglobulina plasmática que, además de estar en muy poca proporción en este caso, tiene una semivida mucho más larga (17 a 21 días) y presenta una respuesta al tratamiento mucho más lenta².

Se han descrito casos de disminución evidente del componente λ al poco tiempo de iniciar el tratamiento con bortezomib¹¹, lo cual facilita temprana identificación de la respuesta al tratamiento y el cambio o no de estrategia.

El paciente inicialmente presenta una ausencia de respuesta al tratamiento pero posteriormente y gracias al cambio terapéutico, sus niveles de proteínas ligeras en suero y su cociente κ/λ mejora hasta llegar a la normalidad.

En lo referente al tratamiento, este paciente supone una clara demostración de la evolución favorable de las estrategias terapéuticas, ya que con el paso de los años el objetivo ha pasado de ser el control de la enfermedad evitando la muerte a alcanzar una sobrevida libre de enfermedad a largo plazo y en ocasiones, como en este caso, la remisión completa estable².

A lo largo de los años 80 y 90 se publicaron estudios en los que se demostraba un pronóstico vital más pobre en los pacientes con mieloma IgD en comparación con los que padecían mielomas comunes, presentando una supervivencia global de entre 12 y 17 meses^{4, 6, 14}. Aun así, Blade *et al.*³ llevaron a cabo estudios para demostrar la superioridad de la poliquimioterapia frente a monoterapias utilizadas previamente, como el Melfalán, demostrando la superioridad de la poliquimioterapia, tanto en la respuesta objetiva como en la supervivencia a los 5 años del inicio del tratamiento. A su vez, se comprobó que la media de supervivencia de los pacientes diagnosticados después de la introducción de la poliquimioterapia en 1980 comparada con la supervivencia previa aumentó 10 meses.

A partir de los años 90 se incorpora el trasplante autólogo de células hematopoyéticas como parte del tratamiento. Morris *et al.*¹⁵ compararon resultados en pacientes con mielomas raros y mielomas comunes entre 1986 y 2007 demostrando que el mieloma IgD tiene una mejor respuesta a la terapia que los mielomas comunes, con una gran proporción de remisiones completas (43.8% vs 28,2%), pese a lo cual la supervivencia global es significativamente más corta (43.5 meses) que en los mielomas comunes (62.3 meses) debido a una mayor tasa de recaídas. Aún con todo, se evidencian mejoras en el pronóstico en comparación con el tratamiento quimioterápico. Reece *et al.*¹⁶ estudiaron a pacientes sometidos a trasplante autólogo entre 1998 y 2005

analizando las remisiones completas y parciales, que alcanzaron el 71%, con sólo un 6% de recaídas y progresiones. La progresión o recaída al año fue del 21% y a los 3 años del 59%. La supervivencia libre de progresión durante 1 año fue del 79% y durante 3 años del 38% y la supervivencia global al año fue del 87% y a los 3 años del 69%.

Cuando se compara el resultado del tratamiento con altas dosis de quimioterapia seguido de trasplante autólogo frente al tratamiento con poliquimioterapia, se obtiene una amplia superioridad del tratamiento con trasplante en todos los tipos de respuestas^{13, 17}.

La terapia con nuevos agentes como el Bortezomib en el S.XXI supone un antes y un después en la percepción de esta enfermedad. Muestra de ello son estudios de eficacia de los nuevos fármacos frente a los antiguos en la fase de inducción pretrasplante. Kim *et al.*¹² señalaron que los pacientes que recibieron trasplante autólogo después de tener remisión completa o parcial gracias a una primera línea de tratamiento que incluyera bortezomib o talidomida, tuvieron una supervivencia media de 30 meses, mucho mayor que la supervivencia de aquellos que recibieron quimioterapia convencional, que fue de 16.4 meses.

Más actual es el estudio de casos sintomáticos de mieloma múltiple IgD tratados entre 2000 y 2012. Zagouri *et al.*⁷ estudiaron la diferencia de respuesta al tratamiento del subtipo IgD en comparación con el resto de mielomas, todos ellos tratados con bortezomib, moduladores del sistema inmune como la lenalidomida y quimioterapia convencional. La respuesta fue similar a la de otros tipos de mieloma, pero la calidad fue mayor para los IgD (respuesta completa del 26% vs 25% y muy buena respuesta parcial del 53% vs 29%). A pesar de la mayor incidencia de factores de alto riesgo, la supervivencia global fue ligeramente mayor que la del resto de mielomas (51.5 meses vs. 50.7 meses). Para resaltar aún más el impacto de los nuevos agentes, se comparó la supervivencia de los pacientes tratados antes y después del año 2000 obteniendo un aumento de 7 meses de la supervivencia global en los tratados después del año 2000.

	Año	Respuesta al tratamiento	Supervivencia libre de enfermedad	Supervivencia global
Jancelewicz Z. et al	1975	No se recogen datos.	No se recogen datos.	13, 7 meses 17% (2 años)
Blade J. et al.	1994	58% (respuesta global) 49% (monoQT) 100% (poliQT)	36% (3 años) 21% (5 años)	21,4 meses
Maisnar V. et al.	2008	Remisión completa + parcial 84%	20 meses (poliQT) 18 meses (poliQT+ASCT)	A los 3 años: 23% (poliQT) 70% (poliQT+ASCT)
Reece DE. et al	2010	Remisión completa+parcial 71%	79% (1 año) 38% (3 años)	87% (1 año) 69% (3 años)
Morris C. et al.	2010	Remisión completa ó parcial 61.8% (mieloma común) 66% (mieloma IgD)	27.4 meses (mieloma común) 23.7 meses (mieloma IgD)	62,3 meses (mieloma común) 43.5 meses (mieloma IgD)
Kim MK. et al.	2010	Inducción 56% (QT convencional) 81%(nuevos fármacos)	No se recogen datos	16,4 meses (QT convencional) 30 meses (nuevos fármacos + ASCT)
Pisani F. et al.	2012	83% (QT convencional) 90% (nuevos fármacos + ASCT)	18 meses (QT convencional) No se recogen datos de los nuevos fármacos.	34 meses (QT convencional) No se recogen datos de los nuevos fármacos.
Zagouri F. et al.	2013	Respuesta objetiva: 72% (mielomas comunes) 77% (mieloma IgD) Remisión completa: 26% (mielomas comunes) 15% (mieloma IgD)	No se recogen datos.	50,7 meses (mieloma común) 51, 5 meses (mieloma IgD)

Tabla 7. Tabla resumen de la evolución de los resultados terapéuticos registrados en diversas series.

Conclusión

Pese a la dificultad que puede entrañar la identificación de este subtipo de mieloma, debe realizarse un diagnóstico de sospecha mediante proteinograma en pacientes con alteraciones hematimétricas, síndrome constitucional y presencia de insuficiencia renal de origen desconocido, ya que este tipo de mieloma debuta con afectación renal con más frecuencia que los comunes.

La presencia de una baja concentración de componente monoclonal en suero mediante electroforesis debe alertar sobre la posibilidad de mieloma IgD, especialmente cuando se asocia con proteinuria de cadena ligera de tipo Bence Jones, alteración del cociente κ/λ y exceso de cadenas ligeras lambda, ya que el

80% de los mielomas IgD presentan este subtipo de cadena ligera. La inmunofijación con IgD nos da el diagnóstico definitivo.

Los nuevos fármacos como el bortezomib y las drogas inmunomoduladoras, así como el trasplante autólogo de células hematopoyéticas, mejoran el resultado de los pacientes con Mieloma Múltiple IgD, siendo el futuro de los pacientes tratados con quimioterapia+trasplante autólogo similar al encontrado en los pacientes con tipos comunes de mieloma, a pesar de la clásica asociación del IgD con peor pronóstico. Las nuevas estrategias de tratamiento pretenden dar una mejor calidad de respuesta antes del trasplante y mantener una buena respuesta después de éste aumentando la supervivencia, lo cual parece ser una realidad.

Bibliografía

1. Rozman C. Farreras Rozman. Medicina interna. 17ª ed. Barcelona: Elsevier; 2012.
2. Lichtman M.A, Kaushansky K, Kipps T.J, Prchal J.T, Levi M.M. Williams Hematology. 8ª ed. México: McGraw Hill; 2014.
3. Blade J, Lust JA, Kyle RA. Immunoglobulin D multiple myeloma: presenting features, response to therapy, and survival in a series of 53 cases. J Clin Oncol. 1994, Nov; 12:2398-2404.
4. Jancelewicz Z, Takatsuki K, Sugai S, Pruzanski W. IgD multiple myeloma. Review of 133 cases. Arch Intern Med. 1975, Jan; 135: 87–93.
5. Sinclair D. IgD myeloma: clinical, biological and laboratory features. Clin Lab. 2002; 48(11-12): 617–622.
6. Fibbe WE, Jansen J. Prognostic factors in IgD myeloma: study of 21 cases. Scand J Haematol. 1984, Nov; 33:471-475.
7. Zagouri F, Kastritis E, Symeonidis AS, Giannakoulas N, Katodritou E, Delimpasi S *et al.* Immunoglobulin D mieloma: clinical features and outcome in the era of novel agents. Eur J Haematol. 2014, Apr; 92:308-312.
8. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ et al. International staging system for multiple myeloma. J Clin Oncol. 2005, May; 23: 3412-3420.
9. Field-Smith A, Morgan GJ, Davies FE. Bortezomib (Velcade) in the treatment of multiple myeloma. Ther Clin Risk Manag. 2006, Sep; 2:271-279.

10. Kuliszkiwicz-Janus M, Zimny A, Sokolska V, Sasiadek M, Kuliczowski K. Immunoglobulin D myeloma-problems with diagnosing and staging (own experience and literature review). *Leuk Lymphoma*. 2005, Jul; 46: 1029-1037.
11. Serum Free Light Chain Analysis plus Hevylite. 7th ed. Birmingham: Каппа; 2015.
12. Kim MK, Suh C, Lee DH, Min CK, Kim SJ, Kim K *et al*. Immunoglobulin D multiple myeloma response to therapy, survival and prognostic factors in 75 patients. *Ann Oncol*. 2011, Feb; 22:411-416.
13. Maisnar V, Hajek R, Scudla V, Gregora E *et al*. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation changes prognosis of IgD multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*. 2008, Jan; 41: 51–54.
14. Shimamoto Y, Anamy Y, Yamaguchi M: A new risk grouping for IgD myeloma based on analysis of 165 Japanese patients. *Eur J Haematol* 1991, 47:262-267.
15. Morris C, Drake M, Apperly J, Iacobelli S, Van Biezen A, Bjorkstrand Boldschmidt H *et al*. Efficacy and outcome of autologous transplantation in rare myelomas. *Haematologica*. 2010, Dec; 95:2126-2133.
16. Reece DE, Vesole DH, Shrestha S, Zhang MJ, Pérez WS, Dispensieri A *et al*. Outcome of patients with IgD and IgM multiple myeloma undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective CIBMTR study. *Clin Lymphoma myeloma Leuk*. 2010, Dec; 10:458-463.
17. Pisani F, Petrucci MT, Giannarelli D, Bongarzone V, Montanaro M, De Stefano V *et al*. IgD multiple myeloma a descriptive report of 17 cases: survival and response to therapy. *J Exp Clin Cancer Res*. 2012, Mar; 1;31:17.

Anexos

Inicio del ciclo	Componente lambda libre en suero (mg/L)	Cociente Kappa/Lambda	Plaquetas/Hb
1º ciclo VCD: 2 Junio 2011	50.8	0,20	119mil/9.9 mg/dl
2º ciclo VCD: 1 Julio 2011	14,5	0,45	143mil/7.9 mg/dl
3º ciclo VCD: 29 Julio 2011	10,4	0,71	133mil/8.1 mg/dl
4º ciclo VCD: 26 Agosto 2011	7.75	0,8	165mil/9.6 mg/dl

Tabla. Datos utilizados para la realización de gráficas. Registro de las concentraciones de componente lambda libre, cociente Kappa/Lambda, plaquetas y hemoglobina a lo largo del tratamiento del paciente. Los datos son extraídos al concluir los ciclos de quimioterapia, es decir, 28 días después de la fecha del inicio.