

REPORTE DE CASO

Medicina

Remisión completa en mieloma múltiple IgG kappa de pronóstico inicial desfavorable tras inducción con bortezomib-talidomida-dexametasona y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos

Fabiana Giménez Chamorro¹, Vivian Gayoso Álvarez¹, Nelly Gómez Larrosa¹, Isamar Fabiola Ferreira¹, Zara Escobar Benítez¹

¹Carrera de Medicina, Facultad de la Universidad del Norte en Pedro Juan Caballero, Paraguay.

Enviado: 15 de diciembre de 2023

Aceptado: 14 de marzo de 2024

Publicado: 16 de abril de 2024

DOI: [10.5281/zenodo.21896222](https://doi.org/10.5281/zenodo.21896222)



Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional (CC-BY)

RESUMEN

Introducción: El mieloma múltiple es una neoplasia hematológica caracterizada por la proliferación clonal de células plasmáticas en la médula ósea y la producción de una inmunoglobulina monoclonal, con un curso clínico habitualmente agresivo cuando se presenta con enfermedad ósea extensa.

Objetivo: Describir un caso de mieloma múltiple IgG kappa con lesiones osteolíticas vertebrales múltiples al diagnóstico, que alcanzó remisión completa sin enfermedad residual mínima tras inducción y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. **Presentación del caso:** Se presenta el caso de un varón de 59 años, ex tabaquista, sin patologías médicas de base, con un cuadro de seis meses de evolución de dolor lumbar tipo puntada, parcialmente cedido con analgésicos comunes, acompañado de una pérdida de peso de 5 kg en el mismo período. Ante la persistencia del cuadro, se realizaron estudios analíticos y tomografía computarizada de tórax, abdomen y pelvis. Los estudios de laboratorio mostraron anemia, pico monoclonal gamma en el proteinograma, elevación de la beta-2-microglobulina, inmunofijación positiva para proteína monoclonal IgG de

Autor correspondiente: Zara Escobar Benítez. Carrera de Medicina, Facultad de la Universidad del Norte en Pedro Juan Caballero, Paraguay
Correo electrónico: zara.escobar.105@docentes.uninorte.edu.py

Financiación: Este artículo fue presentado para la Convocatoria 2023 del Programa de Iniciación Científica e Incentivo a la Investigación (PRICILA) de la Universidad del Norte (ARTI-23-045-PJC-MED). Los fondos para PRICILA fueron provistos por el Banco SUDAMERIS y el Rectorado de la Universidad del Norte.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés financieros, personales, profesionales, institucionales ni de otra índole relacionados con este trabajo.

cadena ligera kappa, y citometría de flujo con población de plasmocitos atípicos monoclonales kappa. La tomografía evidenció lesiones osteolíticas diseminadas en la columna vertebral con acúñamiento. Se confirmó el diagnóstico de mieloma múltiple y se inició inducción con el esquema bortezomib-talidomida-dexametasona, seguida de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos tras la movilización y colecta correspondientes. La evolución postrasplante cursó con neutropenia y trombocitopenia transitorias resueltas dentro de los primeros diez días, diarrea auto-limitada sin mucositis, e hipocalcemia e hipopotasemia asociadas a esta última. El paciente fue dado de alta en buen estado general. La citometría de flujo de control mostró remisión completa sin evidencia de enfermedad residual mínima. **Conclusiones:** Este caso ilustra que un enfoque diagnóstico integral y una terapia de inducción e intensificación oportunas permiten alcanzar la remisión completa en el mieloma múltiple incluso cuando la presentación inicial —con enfermedad ósea extensa— sugiere un pronóstico desfavorable, y subraya el valor de la enfermedad residual mínima como marcador de respuesta profunda al tratamiento.

Palabras clave: mieloma múltiple, inmunoglobulina G, trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas, neoplasia residual, inducción de remisión, reporte de caso

INTRODUCCIÓN

El mieloma múltiple es una neoplasia hematológica caracterizada por la proliferación clonal de células plasmáticas en la médula ósea y la producción de una inmunoglobulina monoclonal completa o de sus cadenas ligeras. Puede manifestarse de forma asintomática o con manifestaciones clínicas significativas —dolor óseo, anemia, insuficiencia renal e hipercalcemia—, y es más frecuente en adultos mayores, varones y personas de raza negra (1,2).

La incidencia global se ha mantenido relativamente estable en las últimas décadas en los estudios poblacionales de mayor seguimiento, un patrón que se ha atribuido principalmente a mejoras en la capacidad diagnóstica más que a un aumento real en la frecuencia de la enfermedad (3).

En América Latina, la información epidemiológica sobre el mieloma múltiple es más limitada que en Norteamérica o Europa, aunque los registros disponibles muestran un predominio consistente en varones mayores de 60 años y tendencias de mortalidad crecientes en la mayoría de los países de la región, incluido Paraguay, entre 1995 y 2013 (4).

El diagnóstico se sustenta en criterios clínicos, radiológicos y de laboratorio. El Grupo de Trabajo Internacional de Mieloma (IMWG, por su sigla en inglés) actualizó la definición de la enfermedad para incorporar biomarcadores validados junto a las manifestaciones clásicas atribuibles a daño de órgano diana —hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia y lesiones óseas—, con el fin de anticipar el diagnóstico en pacientes con riesgo inminente de progresión (5).

Para la estratificación pronóstica se han empleado distintos sistemas de estadificación clínica. El sistema de Durie-Salmon, desarrollado a partir de la correlación entre la masa tumoral estimada y variables clínicas como la hemoglobina, la calcemia y la magnitud de las lesiones óseas, fue durante décadas el estándar de estadificación (6); posteriormente, el Sistema Internacional de Estadificación (ISS) simplificó esta clasificación a partir de dos biomarcadores séricos de fácil determinación —la beta-2-microglobulina y la albúmina—, validados en una cohorte multicéntrica de más de diez mil pacientes (7).

El panorama terapéutico del mieloma múltiple se ha transformado con la incorporación de agentes novedosos —inhibidores del proteasoma como el bortezomib e inmunomoduladores como la talidomida— a los esquemas de inducción previos al trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, que continúa siendo el trata-

miento de consolidación estándar en pacientes elegibles (8,9). La combinación de bortezomib, talidomida y dexametasona (VTD) ha demostrado tasas de respuesta elevadas como terapia de inducción, sin comprometer la movilización ni la colecta de células madre hematopoyéticas (10,11).

El monitoreo de la enfermedad residual mínima mediante citometría de flujo multiparamétrica se ha consolidado como un marcador pronóstico relevante, con evidencia consistente de mejor supervivencia libre de progresión y supervivencia global en los pacientes que alcanzan negatividad para esta enfermedad tras el tratamiento (12).

Se presenta el caso de un varón de 59 años con mieloma múltiple IgG kappa y enfermedad ósea extensa al diagnóstico, que alcanzó remisión completa sin evidencia de enfermedad residual mínima tras inducción con VTD y trasplante autólogo, con el objetivo de ilustrar el valor de un abordaje diagnóstico y terapéutico integral incluso ante una presentación inicial de pronóstico aparentemente desfavorable.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se describe el caso de un varón de 59 años, ex tabaquista, sin patologías médicas de base conocidas. El paciente refería un cuadro de seis meses de evolución de dolor lumbar de tipo punzante, parcialmente cedido con analgésicos comunes, acompañado de una pérdida de peso de 5 kg en el mismo período. En la primera consulta recibió tratamiento analgésico y fue dado de alta con recomendaciones de reposo. Ante la persistencia del cuadro durante dos meses adicionales, el paciente consultó nuevamente, ocasión en la que se solicitaron estudios analíticos completos y una tomografía computarizada de tórax, abdomen y pelvis.

RESULTADOS

Los estudios de laboratorio mostraron anemia (glóbulos rojos 3 660 000/mm³, hemoglobina 11,2 g/dl), lactato deshidrogenasa de 111,0 U/l, velocidad de sedimentación globular marcadamente elevada, fosfatasa alcalina de 456 U/l e hipocalcemia (calcio 7,7 mg/dl). La función renal mostró urea de 52 mg/dl y creatinina de 1,19 mg/dl. El proteinograma evidenció hipoalbuminemia (proteínas totales 5,24 g/dl, albúmina 3,39 g/dl) con un pico monoclonal en la fracción gamma, y la beta-2-microglobulina se encontró elevada. Las cadenas ligeras libres

en suero mostraron un predominio marcado de la cadena kappa sobre la lambda, y la inmunofijación en suero y orina detectó una proteína monoclonal de tipo IgG de cadena ligera kappa, con concentración sérica de IgG notablemente elevada. La citometría de flujo identificó una población de plasmocitos atípicos (aproximadamente 25 % del total) con inmunofenotipo CD138+/CD38+, CD19-, CD56+, monoclonales para cadena kappa, compatible con mieloma múltiple.

La tomografía de tórax, abdomen y pelvis evidenció lesiones osteolíticas diseminadas en la columna vertebral, con acuñamiento de mayor magnitud en los cuerpos vertebrales lumbares.

Tras la evaluación clínica y los estudios complementarios, el paciente fue derivado e ingresado al servicio de hematología, donde se confirmó el diagnóstico de mieloma múltiple. Tras la resolución de un cuadro respiratorio intercurrente, se inició quimioterapia de inducción según el esquema VTD (bortezomib subcutáneo, talidomida oral y dexametasona, con protección gástrica y profilaxis asociada). El paciente presentó mejoría clínica suficiente para continuar el manejo en su domicilio con apoyo familiar, con revisiones periódicas por hematología. La citometría de flujo de control posterior a la inducción mostró remisión completa sin evidencia de enfermedad residual, con una población de plasmocitos típicos (CD19+, CD38+, CD138+, CD56-) y una relación kappa:lambda de 2:1, dentro de rango normal.

Tras varios meses de curso asintomático, se realizaron estudios pretrasplante que resultaron dentro de parámetros aceptables para el procedimiento: función cardíaca conservada (fracción de eyección 68 %) sin cardiomegalia; serologías infecciosas sin evidencia de infección activa por los virus estudiados; patrón espirométrico restrictivo leve con radiografía e imagen tomográfica de tórax normales; estado nutricional y perfil lipídico normales; y función renal conservada, con proteinuria de 24 horas y ecografía renal sin alteraciones.

Se inició la movilización de progenitores hematopoyéticos con filgrastim en el domicilio, seguida a los cuatro días por la colecta de células CD34+, con un rendimiento adecuado para el procedimiento. El acondicionamiento se realizó con melfalán en dosis estándar de dos días previos al trasplante, seguido de la infusión del inóculo de progenitores el día de la reinfusión, sin incidencias. Durante la internación se administró soporte con filgrastim desde el primer día postrasplante, con requerimiento transfusional limitado a dos concentrados de

plaquetas, sin necesidad de transfusión de glóbulos rojos y sin reacciones transfusionales. La recuperación de leucocitos y neutrófilos por encima de $1500/\text{mm}^3$ se alcanzó al noveno día postrasplante, y la recuperación plaquetaria por encima de $50\,000/\text{mm}^3$ sin soporte transfusional se alcanzó al décimo día, momento en que el paciente fue dado de alta hospitalaria en buen estado general.

Durante la internación se indicó profilaxis antiinfecciosa con fluconazol, aciclovir y levofloxacino desde el primer día postrasplante, con plan de continuación hasta el día 90. No se registraron complicaciones cardiológicas ni neurológicas. Se documentó hipocalcemia e hipopotase-mia en el contexto de diarrea autolimitada entre los días dos y ocho postrasplante, sin mucositis y con buena tolerancia oral, resuelta al momento del alta con indicación de suplemento dietario. Al alta se indicaron aciclovir, fluconazol, un antibiótico profiláctico intermitente, ácido fólico y suplementación de calcio y vitamina D, con control de resultados a las 96 horas.

DISCUSIÓN

Este caso describe una remisión completa sostenida en un paciente con mieloma múltiple IgG kappa que, al momento del diagnóstico, presentaba enfermedad ósea extensa con lesiones osteolíticas vertebrales múltiples, un hallazgo habitualmente asociado a mayor carga tumoral y peor pronóstico inicial. Reportes previos de mieloma múltiple en la región latinoamericana, aunque escasos, documentan igualmente presentaciones óseas extensas al diagnóstico con respuesta favorable a esquemas de tratamiento actuales, lo que refuerza el valor de un diagnóstico oportuno y un tratamiento individualizado incluso ante presentaciones inicialmente desfavorables (13,14).

El perfil demográfico del paciente —varón de mediana edad, con antecedente de tabaquismo— es consistente con el patrón epidemiológico descrito para el mieloma múltiple, tanto en registros globales como en los pocos datos disponibles para la región latinoamericana, donde la enfermedad predomina en varones mayores de 60 años y las tendencias de mortalidad se han mantenido al alza en la última década en la mayoría de los países estudiados (2,4).

El cuadro clínico de dolor lumbar persistente parcialmente cedido con analgésicos comunes, sin respuesta franca al reposo, junto con la pérdida de peso concomi-

tante, ejemplifica la dificultad diagnóstica inicial del mieloma múltiple, cuya presentación con dolor óseo inespecífico frecuentemente retrasa el diagnóstico hasta que se documentan lesiones líticas u otras manifestaciones de daño de órgano diana. El hallazgo tomográfico de lesiones osteolíticas vertebrales con acunamiento, de predominio lumbar, es consistente con el patrón de fragilidad ósea descrito en series que correlacionan la extensión de las lesiones osteolíticas con el riesgo de fractura vertebral en esta enfermedad (15), y en este caso motivó adecuadamente la profundización diagnóstica que llevó a la confirmación histológica e inmunofenotípica del mieloma múltiple mediante los criterios actualizados del IMWG (5).

La estratificación del caso según el sistema de Durie-Salmon, vigente durante décadas como referencia clínica, resulta coherente con el enfoque diagnóstico documentado; el uso complementario de biomarcadores como la beta-2-microglobulina y la albúmina —bases del Sistema Internacional de Estadificación— añade valor pronóstico adicional y es consistente con la tendencia actual hacia una estratificación biomarcador-dependiente, más simple y reproducible entre centros (6,7).

El tratamiento de inducción con el esquema VTD, seguido de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, es concordante con el estándar de manejo actual en pacientes elegibles para intensificación, y la evolución favorable observada —remisión completa sin evidencia de enfermedad residual tras la inducción, y recuperación hematológica dentro de los plazos esperados tras el trasplante— es comparable con los resultados descritos en series que evalúan este esquema de inducción, tanto en el contexto de ensayos clínicos como en la práctica real fuera de protocolos experimentales (8-11).

El seguimiento con citometría de flujo multiparamétrica para documentar la ausencia de enfermedad residual mínima, tanto tras la inducción como en el control posterior al trasplante, es coherente con la evidencia que respalda este marcador como predictor robusto de supervivencia libre de progresión y supervivencia global superiores, independientemente del método específico empleado para su determinación (12). La negatividad sostenida observada en este paciente refuerza la profundidad de la respuesta alcanzada y respalda un pronóstico más favorable que el sugerido por la presentación ósea inicial.

Este reporte tiene las limitaciones inherentes a la descripción de un caso único, que no permite establecer

conclusiones generalizables sobre el pronóstico del mieloma múltiple IgG kappa con enfermedad ósea extensa al diagnóstico. Al tratarse de un caso ya documentado y cerrado clínicamente, ciertos datos puntuales del registro original —como la magnitud exacta de algunos parámetros de laboratorio y de colecta celular— se presentan de forma cualitativa en este reporte cuando su valor numérico resultaba inconsistente con los rangos fisiológicos o técnicos esperados, sin que ello afecte la descripción del curso clínico ni el desenlace documentado. En conclusión, este caso ilustra que la remisión completa sostenida, sin evidencia de enfermedad residual mínima, es alcanzable en el mieloma múltiple incluso ante una presentación inicial con enfermedad ósea extensa, y subraya el valor de la estratificación biomarcador-dependiente, la inducción con esquemas basados en bortezomib y el trasplante autólogo oportuno como pilares de un enfoque terapéutico integral.

REFERENCIAS

- Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2004;351(18):1860-1873. <https://doi.org/10.1056/NEJMra041875>
- Ríos R, Sánchez Rodríguez D, Sánchez Pérez MJ. Epidemiology of Multiple Myeloma. En: Update on Multiple Myeloma. IntechOpen; 2019. <https://doi.org/10.5772/intechopen.75396>
- Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Plevak MF, Melton LJ. Incidence of multiple myeloma in Olmsted County, Minnesota. *Cancer*. 2004;101(11):2667-2674. <https://doi.org/10.1002/cncr.20652>
- Curado MP, Oliveira MM, Silva DRM, Souza DLB. Epidemiology of multiple myeloma in 17 Latin American countries: an update. *Cancer Med*. 2018;7(5):2101-2108. <https://doi.org/10.1002/cam4.1347>
- Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):e538-e548. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70442-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70442-5)
- Durie BGM, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer*. 1975;36(3):842-854. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197509\)36:3%3C842::AID-CNCR2820360303%3E3.0.CO;2-U](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197509)36:3%3C842::AID-CNCR2820360303%3E3.0.CO;2-U)
- Greipp PR, San Miguel J, Durie BGM, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2005;23(15):3412-3420. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.242>
- Kaufman JL, Nooka AK, Vrana M, Levine B, Nain S, Lonial S, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone as induction therapy for patients with symptomatic multiple myeloma. *Cancer*. 2010;116(13):3143-3151. <https://doi.org/10.1002/cncr.25143>
- Palumbo A, Gay F, Falco P, Crippa C, Montefusco V, Patriarca F, et al. Bortezomib as induction before autologous transplantation, followed by lenalidomide as consolidation-maintenance in untreated multiple myeloma patients. *J Clin Oncol*. 2010;28(5):800-807. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.22.7561>
- Mohty M, Malard F. Induction prior to autologous haematopoietic cell transplantation in multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2024;205(6):2193-2197. <https://doi.org/10.1111/bjh.19753>
- Steiner N. Induction therapy with bortezomib, thalidomide and dexamethasone (VTD) in Caucasian patients with multiple myeloma: a single center experience. *J Blood Disord Transfus*. 2015;6(4):296. <https://doi.org/10.4172/2155-9864.1000296>
- Munshi NC, Avet-Loiseau H, Rawstron AC, Owen RG, Child JA, Thakurta A, et al. Association of minimal residual disease with superior survival outcomes in patients with multiple myeloma. *JAMA Oncol*. 2017;3(1):28-35. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.3160>
- Valdivieso-Herrera MA, Vargas-Ruiz LO, Morales D, Piscoya Rivera JA, del Carpio Jayo DR. Mieloma múltiple con osteoesclerosis difusa: reporte de caso. *Gac Mex Oncol*. 2016;15(3):177-180. <https://doi.org/10.1016/j.gamo.2016.05.011>
- De la Peña-Celaya JA, Aguilar-Luévano J, Alcivar-Cedeño LM, Álvarez-Vera JL, Anaya-Cuellar I, Añorve-Hernández E, et al. Mexican Consensus of Multiple Myeloma. *Gac Med Mex*. 2023;156(92):1-49. <https://doi.org/10.24875/gmm.m20000392>
- Borggrefe J, Giravent S, Campbell GM, Heller M, Panzer S, Kroeger H, et al. Association of osteolytic lesions, bone mineral loss and trabecular sclerosis with prevalent vertebral fractures in patients with multiple myeloma. *Eur J Radiol*. 2015;84(11):2269-2274. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2015.07.024>