

# Discrasias de células plasmáticas

- **Revisión de conceptos y presentación de casos de Mieloma de Bence-Jones, Macroglobulinemia de Waldenström y Gammapatía monoclonal de significado oscuro**

G. Yáñez Marchena (\*), A. Bellón Alcántara (\*\*), C. Martínez Vidal (\*\*\*),  
S. Martínez Ramos (\*\*\*\*), M. Sánchez Navas (\*\*\*), A. Almeida Catrofe (\*\*\*\*)

*De antaño, las enfermedades que cursan con disglobulinemia se incluían entre las afecciones del sistema retículo-histiocitario. Hoy día sabemos que la célula plasmática tiene su origen en los linfocitos B, por lo que, en sentido estricto, las disglobulinemias como el Mieloma múltiple, la Macroglobulinemia de Waldenström y las enfermedades de las cadenas pesadas  $\gamma$ ,  $\alpha$  y  $\mu$  deben incluirse como síndromes linfoproliferativos (9).*

**Concepto.**—OSSERMAN introdujo el término «Discrasias de células plasmáticas» para designar un amplio grupo de afecciones, con probable relación entre ellas, caracterizadas por:

1. Proliferación en exceso de un solo clono de células plasmáticas, que produce asimismo una síntesis aumentada de inmunoglobulinas.

2. Dichas inmunoglobulinas, o sus fracciones, sintetizadas en exceso por las células plasmáticas monoclonales proliferantes, son asimismo de un solo tipo («monoclonal») y su presencia en el suero y/o orina determinará en la electroforesis correspondiente una banda homogénea de base estrecha y pico agudo, «en aguja gótica», denominada componente o pico «M» (de mieloma, macroglobulina o monoclonal) (Fig. 1).

Esta banda homogénea monoclonal contrasta con la registrada en los aumentos policlonales de inmunoglobuli-

nas, que se traducen en el electroforetograma por una banda de base ancha, difusa y de lomo romo (Fig. 2), expresión del aumento de todos los tipos de inmunoglobulinas; cabe destacar estos aumentos policlonales de inmunoglobulinas en procesos tales como las cirrosis hepáticas, colagenosis y diversas infecciones crónicas.

APITZ denominó «paraproteínas» a estas inmunoglobulinas monoclonales, por considerarlas proteínas anormales y carentes de actividad anticuerpo; en la actualidad dicho término «paraproteína» debe abandonarse, por cuanto desde 1970 se viene demostrando que dichas proteínas pueden ser estructural y funcionalmente anormales y poseer actividad anticuerpo (1, 9). (No obstante, dicho término está tan introducido en la práctica clínica, que, aunque entrecomillas, seguiremos utilizándolo en este trabajo.)

3. Contrastando con la excesiva producción de inmunoglobulinas monoclonales, en las discrasias de células plasmáticas se observa con frecuencia una disminución en la síntesis de las restantes inmunoglobulinas.

Para OSSERMAN el concepto de «célula plasmática» debe apoyarse

más en criterios funcionales que morfológicos, y así incluye en él células que son de morfología diferente, como los linfocitos plasmocitoides que caracterizan a la Macroglobulinemia de Waldenström.

Con este mismo criterio, quizá fuera más correcto hablar de «Discrasias de la serie celular linfoide B», quedando así englobadas en un síndrome linfoplasmoproliferativo.

Las cantidades de inmunoglobulinas monoclonales, o sus fracciones, halladas en el suero y/o en la orina son muy variables; a veces se encuentran grandes hiperproteinemias o protreïnurias, mientras que en otras ocasiones dichas cantidades son tan pequeñas que son muy difíciles de detectar con los medios actuales (1).

Los diversos tipos de inmunoglobulinas monoclonales son los mismos que las inmunoglobulinas normales conocidas hasta la fecha. Así, encontramos gammapatías monoclonales de IgG, IgA, IgM, y con menor frecuencia de IgD e IgE. A veces, la síntesis excesiva no es de moléculas completas de inmunoglobulinas, sino sólo de sus cadenas ligeras o de sus cadenas pesadas, o fracciones de estas últimas.

Independientemente, en todas las discrasias de células plasmáticas puede darse una síntesis excesiva de cadenas ligeras, que se excretan por la orina debido a su pequeño peso molecular.

Estas cadenas ligeras de inmunoglobulinas fueron descritas por Bence-Jo-

\* Comandante Médico.

\*\* Capitán Médico.

\*\*\* Teniente Médico.

\*\*\*\* Médico asistente voluntario.

Hospital de Marina de San Carlos. San Fernando (Cádiz). Servicio de Medicina Interna.

nes hace 130 años, por lo que llevan su nombre («proteínas de Bence-Jones») y presentan unas peculiaridades de solubilidad al calor, como son la precipitación a 56° y redisolución a 100° (1).

**Clasificación.**—En las discrasias de células plasmáticas podemos distinguir dos grupos (Tabla 1): en el primero se incluyen aquellas afecciones que presentan manifestaciones clínicas y patológicas definidas, de carácter tumoral, y que se denominan discrasias de células plasmáticas sintomáticas. En el segundo grupo se integran aquellas gammopatías monoclonales que cursan de forma oculta, sin sintomatología clínica propia, por lo que se denominan discrasias de células plasmáticas asintomáticas o presintomáticas (9).

Se ha encontrado gammopatías monoclonales (con diversa significación patológica) en aproximadamente el 3% de los pacientes de más de 70 años, en Suecia (3, 4) y en los EE.UU.

A veces se han identificado dos o más «paraproteínas» en el suero de un paciente, de forma simultánea (2). En muchos de estos casos, la electroforesis no identificó más que una banda única, como si de una gammapatía monoclonal se tratase, y sólo al practicar la inmunolectroforesis se pudo comprobar la existencia de la gammapatía biclonal, por lo que esta última técnica es imprescindible en el estudio de estas afecciones (2).

La presencia simultánea de dos o más «paraproteínas» séricas plantea un problema conceptual, el de si es un solo clono de células plasmáticas el que prolifera y sintetiza varias «paraproteínas», o si proliferan dos o más clones de células plasmáticas sintetizando cada uno de ellos un solo tipo de «paraproteína», sin que las mismas tengan ninguna relación entre sí. Según diversos autores (2) ambas posibilidades pueden darse.

La incidencia de la gammapatía biclonal (dos componentes monoclonales) es aproximadamente el 1% de la gammapatía monoclonal (6, 7, 8).

Las características clínicas de las gammopatías biclonales son similares a las propias de las gammopatías monoclonales (2).

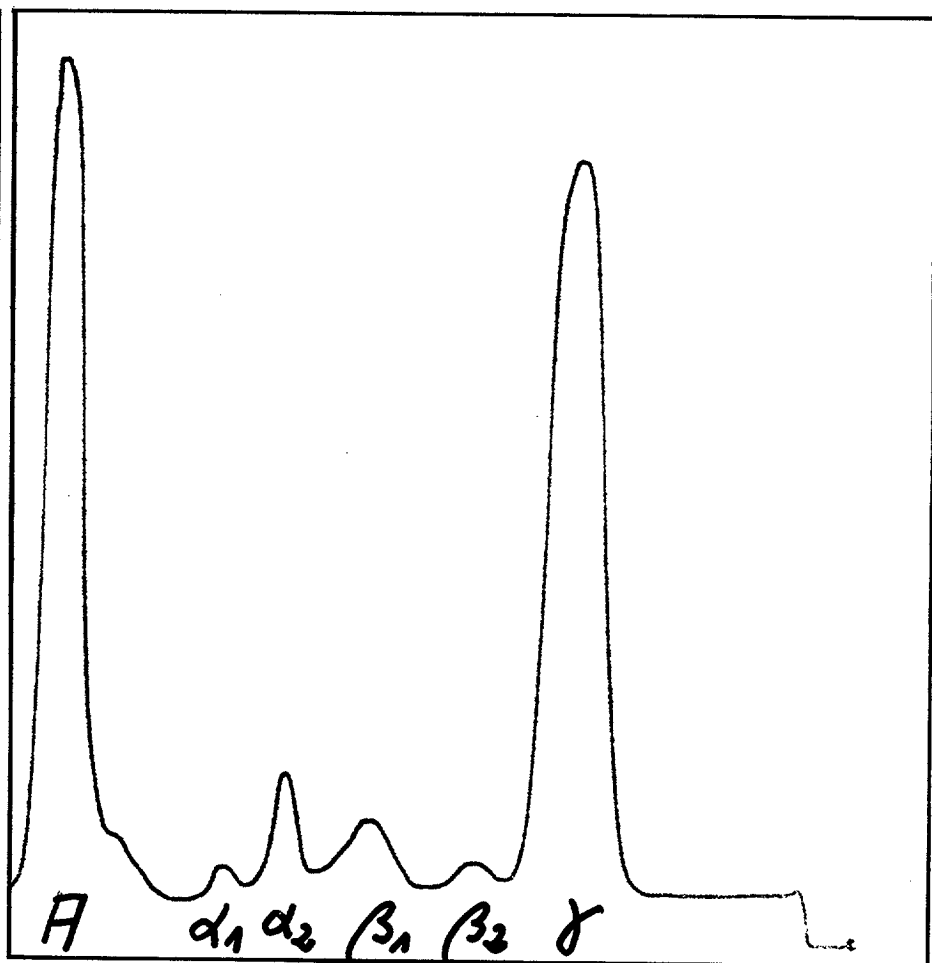


Figura 1.—Proteinograma electroforético sérico de una Macroglobulinemia de Waldenström (caso núm. 2). Marcado aumento de gammaglobulina de tipo monoclonal. Gran pico «M», en «aguja gótica».

**Etiopatogenia general.**—La etiología responsable de una discrasia de células plasmáticas es actualmente desconocida (1, 9, 10).

Factores predisponentes han sido referidos, tales como las radiaciones, determinados tipos de HLA, factores ambientales y estimulación antigénica crónica, como por ejemplo en las colecistitis y osteomielitis (10).

Con referencia a este último punto, la asociación de una gammapatía monoclonal a procesos infecciosos o inflamatorios crónicos puede ser debida a la estimulación específica y continua del sistema celular linfoplasmocitario por un antígeno resistente a su eliminación por los mecanismos de defensa del organismo. Se provocaría en estos casos una excesiva respuesta linfoplasmocelular, con la proliferación de una determinada clona celular y el consiguiente aumento en la síntesis de inmunoglobulinas monoclonales (1, 9).

La frecuente asociación de gammapatía monoclonal y cáncer puede explicarse por: 1) La existencia de un virus oncogénico que induciría simultáneamente el desarrollo de la neoplasia y la proliferación masiva de células plas-

máticas. 2) El tumor primario provocaría unos cambios locales en el organismo que facilitarían la entrada de determinados antígenos, que provocarían a su vez la excesiva respuesta linfoplasmocelular. Esto ocurriría en particular en el tubo digestivo, con la penetración de antígenos bacterianos intestinales. 3) La reacción proliferativa plasmocelular puede estar relacionada con la respuesta inmune global frente al tumor primario, induciendo la hiperproducción de inmunoglobulinas con el fin de actuar como anticuerpos dirigidos contra antígenos aún no determinados (9).

**Clínica general.**—La sintomatología clínica de las discrasias de células plasmáticas está determinada por tres hechos fundamentales: la proliferación celular, las propiedades físico-químicas y capacidad de anticuerpo de las «paraproteínas» y la disminución en la síntesis de las restantes inmunoglobulinas.

Analizaremos por separado cada uno de estos hechos fisiopatológicos:

1. **La proliferación celular** ocurre sobre todo en la médula ósea pudiendo provocar la ocupación de la misma,

con la consiguiente anemia, leucopenia y trombopenia.

A veces, particularmente en el mieloma múltiple, ocurre destrucción ósea, provocándose fracturas patológicas (Fig. 3), colapsos vertebrales (Fig. 4), síndromes de compresión neurológica, hipercalcemia, etcétera.

Debido a la proliferación celular masiva en órganos ricos en tejido retículo-histiocitario, como el hígado, bazo y ganglios linfáticos, son frecuentes la presencia de hepatoesplenomegalia y linfadenopatías.

2. Debido a las **propiedades físico-químicas** y **capacidad de anticuerpo** de las «paraproteínas» pueden provocar:

a) *Hiperviscosidad sanguínea, sobre todo en los casos en que la «paraproteína» es de tipo IgM (como ocurrió en nuestro caso n.º 2), IgG o IgA, provocando cambios circulatorios periféricos y, sobre todo, en cerebro y retina.*

b) *Fenómenos hemorrágicos, debidos probablemente a la facultad de estas «paraproteínas» para formar complejos inmunes con diversos factores de la coagulación (plaquetas, fibrinógeno, protrombina, factores V, VII y VIII).*

c) *Afectación renal debida al efecto tóxico que ejercen sobre los túbulos renales las cadenas ligeras de inmunoglobulinas al ser eliminadas por el riñón.*

d) *Depósitos de sustancia amiloide.*

e) *Presencia de crioglobulinas.*

f) *Anemia hemolítica, púrpuras angiopáticas, nefropatía glomerular, presencia de factor reumatoide, debido todo ello a la capacidad de anticuerpos de las «paraproteínas»; éstas, en ocasiones, poseen capacidad antisiderofilina, provocando en estos casos hemocromatosis.*

3. Con frecuencia, aunque no siempre, existe una **disminución de las síntesis del resto de las inmunoglobulinas**, observándose en estos casos una

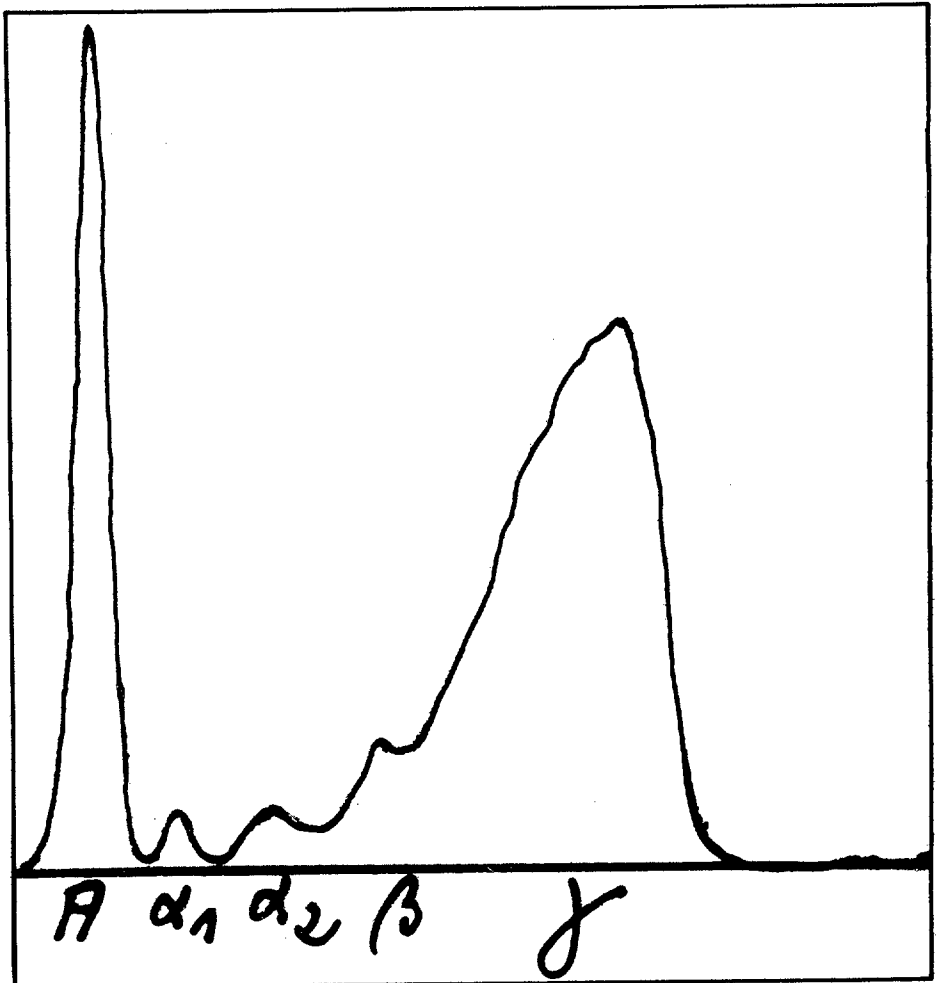


Figura 2.—Proteinograma en el curso de una cirrosis hepática. Aumento de gammaglobulina de tipo policlonal, con banda de base ancha, difusa y de lomo romo.

menor resistencia a las infecciones, sobre todo respiratorias, herpes zóster (como ocurrió en nuestro caso n.º 2), etcétera (1).

A continuación pasamos a exponer tres casos de discrasias de células plasmáticas estudiados recientemente en nuestro Servicio de Medicina Interna y que hemos escogido por su interés clínico.

### Caso n.º 1

**Resumen de la Historia Clínica:** Mujer de 59 años, que ingresa en nuestro Servicio de Medicina Interna refiriendo que desde 3-4 años antes viene padeciendo dolor en columna vertebral, sobre todo en la región cervical; este dolor es continuo, aumenta en bipedestación y es rebelde a los analgésicos habituales.

A lo largo de su evolución hasta la fecha, el dolor ha ido incrementándose progresivamente, sobre todo en los dos últimos años, acompañándose asimismo últimamente de dolor en pelvis, cansancio profundo, falta de apetito y, al parecer, anemia; ha notado además disminución progresiva de la talla.

En la anamnesis por órganos y aparatos destaca: Hemicránea esporádica. Miopía corregida. Meteorismo frecuente. Nerviosismo y tristeza en la actualidad. Ligera pérdida de peso. Febrícula vespertina.

Antecedentes personales: fiebre tifoidea a los 18 años de edad. Cólico nefrítico hace 7-8 años. Anemia desde hace 2 años.

Antecedentes familiares: sin interés patológico.

**Resumen de exploración.**—Normosomática. P. A.: 120/60. Pulso: 120/m. rítmico e igual. Temperatura: 37,5°C. Piel: N. A. Cabeza y cuello: dolor a la movilización activa y pasiva del cuello. Resto: N. A. Aparato respiratorio: N. A. Corazón: tonos puros y rítmicos, taquicárdicos. Inspección y palpación de mamas: N. A. Riñones: N. A. Aparato locomotor: dolor a la presión, palpación y movilización activa y pasiva de los cuatro miembros. Exploración neurológica: N. A.

**Exploraciones complementarias.**—Sangre: Hematíes: 2.950.000 mm<sup>3</sup>. Hb: 50%. Hto: 25. Leucocitos: 6.200. E: 2. C: 2. S: 55. L: 36. M: 5. VSG: 120/190. Glucemia, azoemia, fosfatasa alcalina, ácido úrico: normales. Colesterol: 293 mg%. Triglicéridos: 185 mg%. LDH: 458 U. Ca: osciló entre 9,02 y 11,4 mg%. P, Na, Cl, K: normales. Sideremia: 60 gammas%.

Orina: densidad: 1.020. Ácida. Indicios ligeros de proteínas. 6-8 leucocitos/campo.

Proteinograma (Fig. 5): proteínas totales: 6,7 gr%. Albumina: 4,42. Alfa 1 globulina: 0,19. Alfa 2: 1,07. Beta 1: 0,37. Beta 2: 0,19. Gamma: 0,46.

Cuantificación de inmunoglobulinas por inmunodifusión radial: IgG: 789 mg/dl. IgM: 218 mg/dl. IgA: mg/dl.

Estudios radiológicos.—Serie ósea: múltiples lesiones osteolíticas muy bien delimitadas y «en sacabocados» extendidas por toda la bóveda craneal (Fig. 6). Se encontraron lesiones similares prácticamente en todos los huesos explorados: columna, costillas, pelvis, etcétera. En la rama isquiática izquierda se apreciaban signos de una fractura antigua, probablemente patológica. Durante su estancia en nuestro Hospital, la paciente sufrió una fractura patológica de húmero derecho, en su tercio medio (Fig. 3).

Inmunolectroforesis: el suero presentaba por inmunolectroforesis un doble arco de precipitación frente a cadenas ligeras Kappa, con disminución de las inmunoglobulinas G, A y M. La orina problema, con proteínas

totales del orden de 200 mg/24 h., presentaba por electroforesis bandas de albúmina y globulinas. En la zona beta globulina presentaba banda relativamente marcada, así como en la gamma globulina presentaba una zona difuminada. Por inmunolectroforesis presentaba arco de precipitación alargado frente a cadenas ligeras Kappa en especial.

Se confirmaba así la existencia de cadenas ligeras anormales en suero y orina, que junto al resto del cuadro clínico de la paciente nos orientaba definitivamente a la existencia de un mieloma múltiple de cadenas ligeras (Mieloma de Bence-Jones).

Se solicitó al Servicio de Hematología un estudio de médula ósea; se practicó biopsia y aspirado de médula ósea observándose en los cortes histológicos y en los frotis e improntas una hipo celularidad constituida fundamentalmente por células plasmáticas, algunas de las cuales presentaban rasgos atípicos. Entre estos elementos celulares se encontraron algunos precursores de las series eritroide y mieloides. No se observaban megacariocitos. En la sangre periférica: anisocitosis, poiquilocitosis, policromasia, fórmula con patrón leucoeritroblástico. Plaquetas en el límite bajo de la normalidad. Conclusión: plasmocitosis medular.

Quedaba así confirmado el diagnóstico de mieloma múltiple de cadenas ligeras o Mieloma Bence-Jones.

Se instauró tratamiento oportuno, pese a lo cual la paciente falleció pocos meses después de su ingreso.

## COMENTARIOS

Según MATHE y RAPPAPORT, el mieloma múltiple es una «neoplasia sistémica de células plasmáticas, de grado de diferenciación variable, responsable de formaciones tumorales circunscritas y/o de una infiltración difusa que interesa habitualmente la médula ósea, pero también frecuentemente el bazo, el hígado, los ganglios linfáticos y otros órganos. La enfermedad se asocia habitualmente a una gammapatía monoclonal de IgG, IgA o cadenas ligeras (Bence-Jones), detectables en la sangre y/o orina. Ocasionalmente la inmunoglobulina puede ser una IgD o una IgE» (16).

La variedad de mieloma de cadenas ligeras o de Bence-Jones supone del 10 al 25% del total de mielomas y se caracteriza por la proliferación de células plasmáticas que producen, exclusivamente, cadenas ligeras de inmunoglobulinas. Este fenómeno ha sido interpretado por OSSERMAN y otros autores (11) como signo de una mayor anomalía funcional de las células plasmáticas que cuando sintetizan «paraproteínas» completas, comportando por ello un pronóstico más sombrío.

En concordancia con esta hipótesis, según diversos autores (1, 9, 12, 13), esta variedad de mieloma aparece asociada generalmente con:

— *mayor inmadurez de las células plasmáticas.*

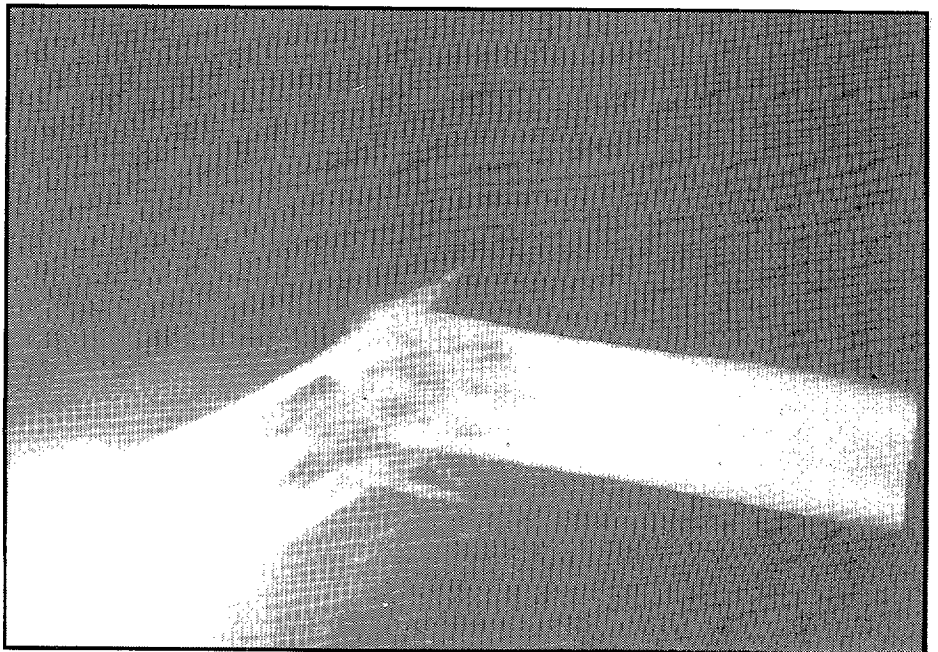


Figura 3.—Fractura patológica de húmero en el curso de un mieloma múltiple de cadenas ligeras (caso núm. 1).

sencia de otra «paraproteína», ha de basarse en los datos clínicos (edad, dolor óseo, deformaciones, fracturas patológicas), radiológicos (osteolisis, osteoporosis), plasmáticos (VSG generalmente elevada, anemia, hipercalcemia, etcétera) y citológicos (plasmocitosis medular atípica).

El tratamiento de esta variedad de mieloma no difiere del resto, aunque es de destacar la buena respuesta inicial a la terapéutica, seguida rápidamente de una recidiva.

En algunas series (13), la supervivencia media tras el tratamiento fue de 7,55 meses, frente a 22,18 meses en el grupo de mielomas que secretaban «paraproteínas» completas, lo cual confirma su peor pronóstico y menor supervivencia.

— mayor rapidez de crecimiento.  
— presentación en edades más tempranas (40-50 años).  
— mayor frecuencia de hipercalcemia, lesiones osteolíticas, fracturas espontáneas, insuficiencia renal y amiloidosis.

— menor supervivencia tras el tratamiento.

— asociación más frecuente con leucemia de células plasmáticas que los mielomas IgG e IgA, según otros autores (14).

El comienzo del Mieloma de Bence-Jones ordinariamente es brusco, llegándose al período de estado en pocos meses, por lo que el diagnóstico se hace más precozmente que en otros tipos de mielomas.

Muy típica también es la tendencia a presentar lesiones extraóseas, como tumoraciones en tórax, nódulos cutáneos, etcétera (15).

Cursa sin hipergammaglobulinemia ni banda monoclonal (Fig. 5), tal como ocurre en los raros casos de mielomas no secretores (1-2% del total) y frecuentemente en el mieloma IgD (inferior al 1% del total), por lo que una normoproteinemia con ausencia de banda monoclonal en el electrograma electroforético no excluye el mieloma múltiple (9).

En estos casos la inmunoelectroforesis de suero y orina permitirá la detección de las cadenas ligeras y de la IgD monoclonal en los casos de mielomas de Bence-Jones y mielomas IgD, respectivamente.

Es obvio que para diagnosticar un Mieloma de Bence-Jones es preciso detectar las cadenas ligeras (lambda o kappa), tal como se ha dicho anteriormente, aunque naturalmente este solo hallazgo no es suficiente para el diagnóstico, pues las proteínas de Bence-Jones pueden encontrarse en otros muchos procesos (otros tipos de mielomas, Macroglobulinemia de Waldenström, leucemia linfocítica crónica, enfermedades de cadenas pesadas, infecciones, etcétera).

El diagnóstico, pues, de Mieloma de Bence-Jones además de por el hallazgo en suero y/o orina de dichas cadenas ligeras anormales, sin la pre-

**Resumen de la Historia Clínica.**—Varón de 65 años de edad, que tres años antes de su ingreso en nuestro Servicio de Medicina Interna padece de herpes zóster intercostal derecho, a partir de lo cual comienza a notar pérdida progresiva de peso. Dos años más tarde, coincidiendo con incremento de un adelgazamiento, comienza a notar palidez cutánea progresiva, profunda astenia y anorexia, gingivorragias esporádicas y edemas pretibiales. Desde unos 15 días antes de su ingreso presentaba disnea a pequeños esfuerzos.

Antecedentes personales: paludismo en 1937. Diagnosticado de anemia in-

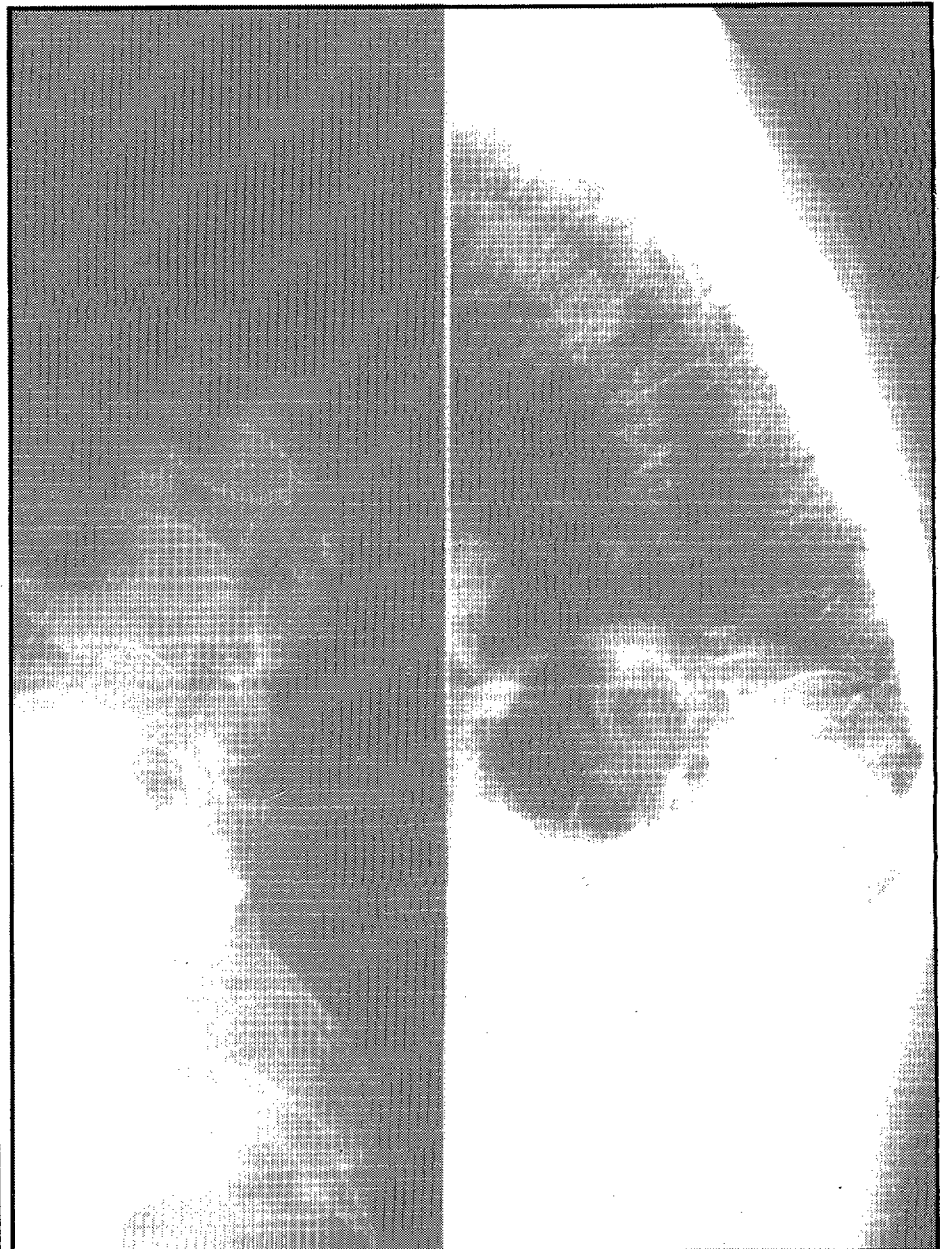


Figura 4.—Acentuada osteoporosis y colapso de cuerpos vertebrales con «vértebras de pez» en el curso de una gammapatía monoclonal de significado oscuro, que evolucionó a mieloma múltiple (caso núm. 3)

DISCRASIAS DE CELULAS PLASMATICAS  
CLASIFICACION

A) SINTOMATICAS

- Mieloma de células plasmáticas (plasmocitoma medular múltiple, plasmocitoma extraóseo, plasmocitoma óseo solitario, leucemia de células plasmáticas).
- Macroglobulinemia de Waldenström.
- Enfermedad de las cadenas pesadas IgG ( $\gamma$ ) o de Franklin.
- Enfermedad de las cadenas pesadas IgA ( $\alpha$ ) o de Seligman.
- Enfermedad de las cadenas pesadas IgM ( $\mu$ ) o de Forte.
- Amiloidosis (amiloidosis primaria o atípica, paraamiloidosis asociada a una discrasia de células plasmáticas).

B) ASINTOMATICAS O PRESINTOMATICAS

1. De significado desconocido:
  - Asociadas a procesos crónicos inflamatorios o infecciosos.
  - Asociadas con neoplasias hematológicas (leucemias y linfomas).
  - Asociadas con tumores sólidos (intestino, vías biliares y mama).
  - Asociadas a lipodistrofias (enfermedad de Gaucher, hipercolesterolemia familiar, xantomatosis).
  - Gammapatía monoclonal de significado oscuro.
2. Transitorias:
  - Asociadas con hipersensibilidad a fármacos (sulfamidas).
  - Asociadas a infecciones víricas.
  - Asociadas con cirugía cardíaca (prótesis valvular).

tensa una semana antes de su ingreso. No fumador ni bebedor.

Antecedentes familiares: sin interés patológico.

**Resumen de la exploración.**—Normosomático. Constantes vitales normales. Palidez de piel y mucosas. Cabeza y cuello: N. A. Aparato respiratorio: N. A. Corazón: soplo mesosistólico eyectivo de grado I/IV en foco aórtico, propagado a mitral. Abdomen: hepatomegalia a tres traveses de dedo bajo el reborde costal, de consistencia aumentada, borde romo y no dolorosa. No esplenomegalia. Riñones: N. A. Aparato locomotor: dolor a la percusión de columna lumbo-sacra. Exploración ganglionar: se palpaba una adenopatía en axila izquierda, de 0,5 cm. de diámetro, rodadera, elástica y no dolorosa.

**Exploraciones complementarias.**—Sangre: hematíes, 2.075.000 mm<sup>3</sup>. Hb: 6 gr. Hc: 20. Leucocitos: 5.000 mm<sup>3</sup>. S: 73. C: 5. E: 0. B: 0. L: 21. M: 1. VSG: 160/180. Plaquetas: 260.000 mm<sup>3</sup>. Glucosa, urea, triglicéridos, ácido úrico, TGO, TGP, bilirrubina, fosfatasa alcalina, fibrinógeno: normales. Colesterol: 110 mg%. Ca: 8 mg%. P: 4 mg%. Tiempo de hemorragia: 6 min. Tiempo de coagulación: 11 min. Tiempo de protrombina: 48%. Proteinograma (Fig. 1): proteínas totales, 10,5 gr/100 ml. Albumina: 4,40 gr.; Alfa 1 globulina: 0,19 gr.; Alfa 2: 0,47 gr.; Beta 1: 0,62 gr.; Beta 2: 0,31 gr.; Gamma: 4,51 gr., siendo la banda homogénea (monoclonal).

Por inmunoelectroforesis la citada banda presentaba características de tipo inmunoglobulina M-Kappa (IgM-K), que se confirmaba mediante tinción como glucoproteína y despolimerización con cisteína. Resultado compatible con proliferación linfoplasmocitaria disglobulinémica de tipo Macroglobulinemia de Waldenström.

Cuantificación de inmunoglobulinas por inmunodifusión radial: IgG: 1.500 mg/dl. IgM: 3.800 mg/dl. IgA: 350 mg/dl.

Orina: indicios de proteínas. Proteínas de Bence-Jones: negativas.

Se solicitó aspirado de médula ósea al Servicio de Hematología, con el si-

guiente resultado: punción medular aspirativa en cresta ilíaca postero-superior, con extracción de material medular en cantidad suficiente para valoración. En los frotis e improntas se observaba discreta hipocelularidad de aspecto monomorfo constituida por elementos homogéneamente pequeños con núcleos de cromatina condensada y escaso citoplasma agranular que en ocasiones era muy basófilo. La relación mielo-eritroide era de 3/1, siendo la morfología y secuencia madurativa de ambas series normal. Los megacariocitos se encontraban disminuidos. En sangre periférica, normocitosis, normocromía, plaquetas en los límites bajos de la normalidad. Conclusión: linfocitosis con linfoplasmocitosis medular.

Se practicó biopsia de cresta ilíaca con el siguiente resultado: infiltración difusa de la médula por células pequeñas de núcleo hiper cromático, redondo, escaso citoplasma en el que en algunos existía material PAS positivo; junto a éstas, otras presentaban mayor cantidad de citoplasma basófilo no siendo claramente de aspecto linfoide como la serie anterior. Diagnóstico histológico: compatible con el diagnóstico clínico de Enfermedad de Waldenström.

Estudio de viscosimetría: suero: 2,7 centipoises (N: 1,8). Plasma: 3,35 (N: 1,9-2,1). Sangre total: 8,3 (N: 4-4,5).

E. K. G.: sin anomalías de interés. Estudios radiológicos. Toráx: N. A. Abdomen: hepatomegalia. Anomalía de transición lumbo-sacra. La trama ósea de ambos ilíacos, sacro y columna lumbar presentaba trabeculación engrosada y tosca. Serie ósea: osteoporosis generalizada. Esófago-gastro-duodenal: pequeña hernia de hiato por deslizamiento. Divertículos duodenales en segunda y tercera porción. Tránsito intestinal y enema opaco: N. A.

Fondo ocular: ingurgitación venosa bilateral. Algunos signos de cruce.

Con el diagnóstico comprobado de Macroglobulinemia de Waldenström se trasladó el paciente al Servicio de Hematología (Dr. Cotón), donde está siendo tratado en la actualidad.

**COMENTARIOS.**—La Macroglobulinemia de Waldenström, descrita por este autor en 1944, e incluida actualmente entre las discrasias de células plasmáticas, se caracteriza por la excesiva proliferación de un clono celular productor de IgM, y en consecuencia por la presencia en el suero de una «paraproteína» IgM. Dado el enorme peso molecular de este tipo de inmunoglobulina (alrededor de 1.000.000) en comparación con el del resto de las inmunoglobulinas (150.000), se designa a esta afección con el término de «macroglobulinemia». La prolifera-

ción celular, frecuentemente polimorfa, está constituida por linfocitos, células plasmáticas y fundamentalmente por las llamadas «células linfoplasmocitoides», que evolutivamente LUKES y COLLINS (17) sitúan entre el inmunoblasto y la célula plasmática. Este tipo celular linfoplasmocitoide secreta grandes cantidades de IgM cuya presencia provoca un cuadro clínico-hematológico en el que destaca gran aceleración de la VSG, anemia, frecuentes manifestaciones hemorrágicas, hiperviscosidad sérica, hepatoesplenomegalia y adenopatías.

Desde el punto de vista nosológico, la Macroglobulinemia de Waldenström debe ser clasificada junto a las leucemias linfoides crónicas y el mieloma. La leucemia linfóide crónica difiere, sin embargo, de la M. W. por la

existencia de una detención en la maduración de los linfocitos B, que no llegan a transformarse en células plasmáticas, ni siquiera en células linfoplasmocitoides. Sin embargo, en el 5-10% de las leucemias linfoides crónicas existe un pequeño pico monoclonal de IgM, probablemente correspondientes a la existencia de una pequeña cantidad de células linfoides B con mayor grado de maduración.

Estos casos pueden ser considerados como intermedios entre las leucosis linfoides crónicas y la M. W. y constituirían una prueba de la dificultad de establecer los límites nosológicos entre ambas entidades, e incluso con aquellos casos de linfomas no hodgkinianos en los que también es posible evidenciar en ocasiones paraproteinemia de IgM. Recordemos que el mismo tipo celular linfoplasmocitoide constituye el componente del linfoma linfoplasmocitoide o inmunocitoma.

Asimismo, diferenciar las M. W. del mieloma puede resultar difícil. Existen casos en los que la clínica y los hallazgos hematológicos son similares a la M. W. y, sin embargo, la paraproteinemia que se detecta corresponde a una IgG o IgA en lugar de IgM, pudiendo etiquetarse estos casos como mielomas IgG o IgA con médula «waldenströmiana». En otros casos nos hallamos ante cuadros anatomoclinicos

o incluso radiológicos compatibles con mieloma y en los que, sin embargo, se detecta una paraproteinemia IgM, planteándonos la problemática conceptual de si estamos ante un mieloma de IgM o ante una M. W. en la que la proliferación celular presenta mayor maduración, llegando a células plasmáticas en lugar de detenerse en células linfoplasmocitoides. Estos hechos pudieran poner en duda la personalidad nosológica de la M. W. y obligar a considerar estos procesos como proliferaciones monoclonales de linfocitos B (linfomas de células B) y en los que dependiendo del grado de maduración celular tendrían una u otra expresión clínica, y en los que la presencia y tipo de paraproteína dependerían del grado de alteración en la síntesis de inmunoglobulinas y del clono celular que proliferase (8).

No obstante, aunque la definición de la M. W. pueda parecer arbitraria y ambigua, permite conservar la unidad clínica, hematológica e inmunológica de esta afección, que por otra parte tiene aspectos próximos a otras hemopatías linfoides crónicas, como anteriormente hemos comentado (19).

### Caso n.º 3

Mujer de 72 años que ingresó en nuestro Servicio de Medicina Interna el 9-3-82 aquejando astenia, anorexia, pérdida de peso y dolor moderado en epigastrio, que se irradiaba en cinturón hasta la columna y se exacerbaba en bipedestación, aliviándose con el decúbito lateral derecho. No guardaba relación evidente con la ingesta.

En la anamnesis por órganos y aparatos destacaba: cefaleas fronto-occipitales frecuentes; disminución de la agudeza visual; progresiva disminución de la talla; insomnio y tristeza.

En los antecedentes personales destacaba: diagnosticada anteriormente de hernia hiatal, poliartrosis y osteoporosis.

Antecedentes familiares: sin interés.

A la exploración destacaba: constantes vitales normales. Discreta palidez de piel y mucosas. Cabeza y cuello: N. A. Cardio-respiratorio: N. A. Abdomen: dolor a la palpación en epigastrio. Resto: N. A. Locomotor: cifosis dorsal. Dolor y limitación de la movilidad activa y pasiva de toda la columna. Dolor a la presión y percusión de apófisis espinosas de columna dorso-lumbar. Pulsos conservados. No adenopatías.

**Exploraciones complementarias.**—Hematías: 4.470.000 mm<sup>3</sup>. Hb: 83%. Hc: 40. Leucocitos: 4.400/mm<sup>3</sup>.

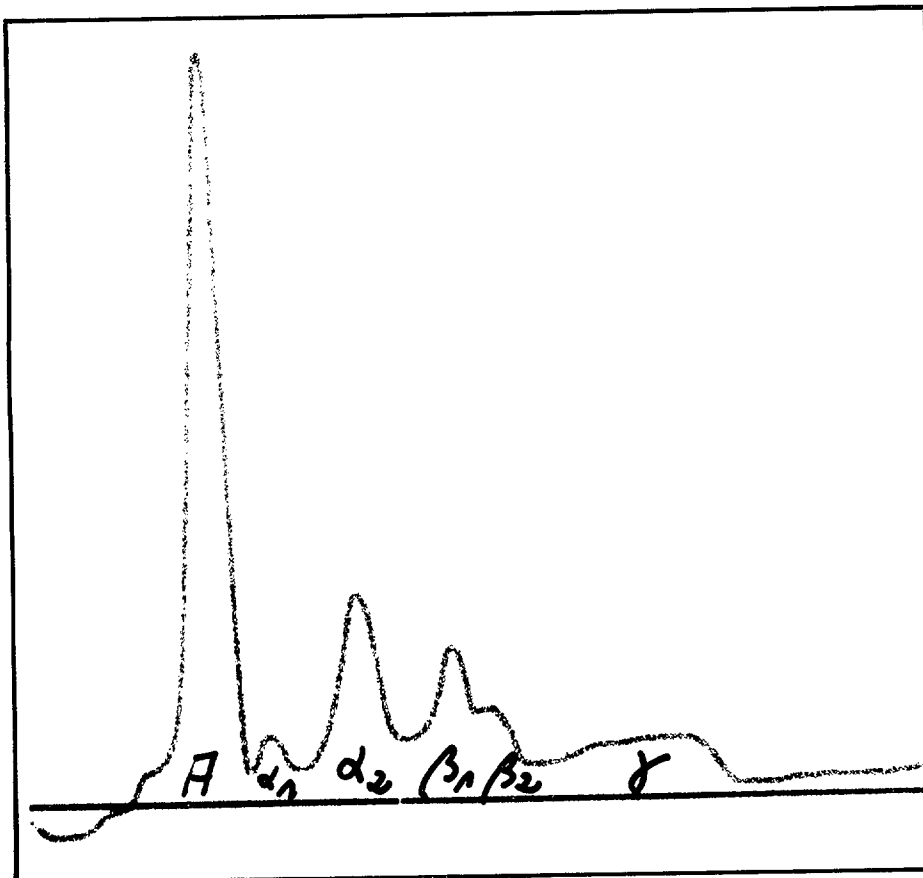


Figura 5.—Proteinograma de un mieloma de cadenas ligeras (caso núm. 1). Ausencia de pico «M». Notable disminución de la gammaglobulina.

1.684 mg/dl. IgA: 71,7 mg/dl. IgM: 34,2 mg/dl.

Determinaciones de PTH y calcitonina en suero por R. I. A. fueron normales (2,4 mUI/ml. y 61 pg/ml. respectivamente). El calcio iónico sérico (por electrodo selectivo) fue de 3,9 mg%.

El aclaramiento de creatinina fue de 40 cc/min. La analítica sistemática de orina fue normal, no detectándose proteínas de Bence-Jones. El E. C. G. fue normal. Estudios oftalmológicos evidenciaron un glaucoma bilateral. El fondo ocular mostraba arteriolas en hilos de plata, abundantes cruces a-v patológicos, microhemorragias, exudados y maculopatía en ojo izquierdo.

Se practicaron diversos estudios radiológicos de aparato digestivo, confirmando la hernia hiatal con reflujo gastro-esofágico grado II, no apreciándose otros hallazgos significativos en el resto del tubo digestivo. En la serie ósea se apreciaba una marcada osteoporosis generalizada y hundimiento de los cuerpos vertebrales dorsales, con «vértebras de pez» que condicionaban acentuada cifosis (Fig. 4). En el cráneo se apreciaba una moderada hiperostosis frontal interna.

En todos los estudios radiológicos practicados no se apreciaron lesiones osteolíticas ni reabsorción perióstica.

Se practicó ecografía renal y vesical, que fue normal.

Se solicitó estudio de médula ósea al Servicio de Hematología, practicándose punción medular en cresta ilíaca pósterio-superior, observándose en los frotis e improntas una hipocelularidad

de aspecto polimorfo. Los megacariocitos eran escasos. La relación mielo-eritroide era de 3:1, siendo la morfología y secuencia madurativa de ambas series normal. Las células plasmáticas se observaban en un 3%. En sangre periférica, normocitosis, normocromía, plaquetas normales. En conclusión, médula ósea hipocelular, que junto al resto del cuadro clínico-analítico-radiológico era compatible con una gammopatía monoclonal de significado oscuro.

Se dio de alta a la paciente con vistas a posteriores revisiones semestrales en nuestro Servicio.

En una primera revisión seis meses más tarde no se apreciaban cambios significativos desde el punto de vista clínico, analítico y radiológico. El medulograma practicado en esta ocasión era similar al anterior.

En una segunda revisión, practicada un mes antes de lo previsto debido a un empeoramiento del estado general de la paciente, no se encontraron diferencias significativas en la analítica y radiología practicadas con respecto a los anteriores ingresos. Se practicó por tercera vez estudio de médula ósea, observándose en los frotis e improntas una gran hipocelularidad de aspecto polimorfo. No se observaban megacariocitos. Destacaba la presencia de un 40% de células plasmáticas, algunas de las cuales presentaban rasgos atípicos. La relación mielo-eritroide era de 1:1, siendo la secuencia madurativa de la serie mieloide normal. En la serie eritroide se observaban rasgos megaloblásticos. En sangre periférica, hipocromía, normocitosis, rouleaux de dos cruces y plaquetas en los límites bajos de la normalidad. Conclusión: plasmocitosis medular.

Era evidente, por tanto, la evolución de la paciente a un mieloma múltiple de IgG, forma decalcificante difusa de LIEVRE-WEISSENBACH, por lo que se trasladó al Servicio de Hematología, donde está siendo tratada en la actualidad.

**COMENTARIOS.**—El término «gammopatía monoclonal benigna» indica la presencia de una proteína monoclonal en personas sin signos de mieloma, macroglobulinemia ni otras enfermedades relacionadas (3, 20).

Desde que WALDENSTROM propuso el término «hiperglobulinemia esencial» en 1952, para designar este tipo de trastornos, han aparecido muchas otras denominaciones, como gammopatía monoclonal idiopática, asintomática, benigna, no mielomatosa, discreta, criptogenética y rudimentaria; disimmunoglobulinemia, gammopatía monoclonal lantánica, paraproteinemias idiopáticas y parainmunoglobulinemia asintomática.

E: 0. C: 3. S: 74. L: 20. M: 3. VSG: 25/44. Glucemia, urea, colesterol, triglicéridos, fosfatasa alcalina, ácido úrico, TGO, TGP, bilirrubina: normales. Ca: osciló entre 8,5 y 12,10 mg%. Na, Cl, K, P, Mg: normales. Debido a glucosurias esporádicas, se practicó test de tolerancia oral a la glucosa, que evidenció tolerancia anormal a la misma.

El proteinograma electroforético sérico (Fig. 7), con una cifra de proteínas totales de 6,8 gr%, revelaba dos bandas homogéneas de migración gammaglobulina, de 1,32 gr% la primera y 0,43 gr% la segunda, siendo normales las restantes fracciones proteicas.

La electroforesis de orina, con proteínas totales de 70 mg/24 h. presentaba una imagen de tipo fisiológico.

La inmunoelectroforesis del suero reveló arcos de precipitación anormales frente a la inmunoglobulina G-Lambda (IgG-λ).

Se practicó cuantificación de inmunoglobulinas por inmunodifusión radial con el siguiente resultado: IgG:



Figura 6.—Cráneo de un mieloma de Bence-Jones (caso núm. 1). Múltiples lesiones osteolíticas muy bien delimitadas y «en sacabocados» extendidas por toda la bóveda craneal.



**Figura 7.**—Proteinograma de una gammapatía monoclonal de significado oscuro (caso núm. 3). Se observan dos bandas homogéneas de migración gammaglobulina, simulando una gammagrafía biclonal. Por inmunoelectroforesis se comprobó que correspondían a una IgG-lambda.

En la actualidad, autores de la Mayo Clinic, como KYLE y colaboradores, prefieren el término «gammapatía monoclonal de significado oscuro», ya que no puede decirse «a priori» si la proteína monoclonal permanecerá invariable o si, por el contrario, el paciente tiene ya una macroglobulinemia o un mieloma en desarrollo (21).

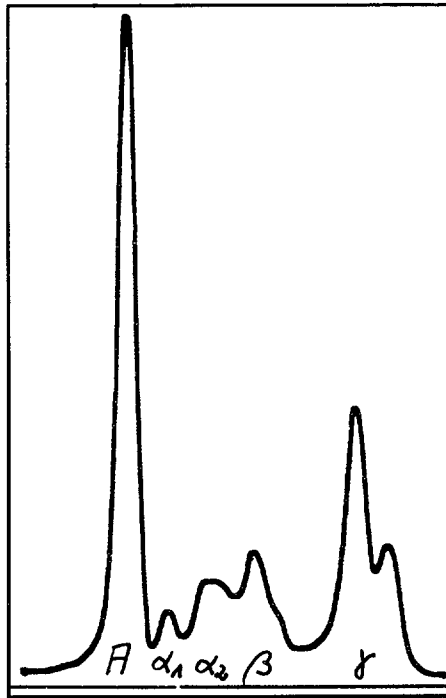
Estos autores han seguido durante más de 5 años a 241 pacientes con gammapatía monoclonal de significado oscuro, encontrando que en algún momento de su evolución desarrollaron mieloma, macroglobulinemia o amiloidosis el 11% del total de estos enfermos. El intervalo medio desde el reconocimiento de la proteína monoclonal hasta el diagnóstico de mieloma múltiple fue de 64 meses, hasta el de macroglobulinemia de 103 meses y hasta el de amiloidosis de 92 meses (21).

Estudiaron retrospectivamente una serie de parámetros, como edad, sexo, presencia de organomegalias, nivel de hemoglobina, tamaño y tipo de proteína monoclonal sérica, presencia de pequeñas cantidades de cadenas ligeras monoclonales en la orina, nivel de albúmina en suero, niveles de inmunoglobulinas normales o policlonales, subclases de IgG y cantidad de células plasmáticas en médula ósea.

Pese a este meticuloso estudio, dichos autores concluyen afirmando que no existen en la actualidad parámetros fidedignos que permitan predecir qué enfermos con gammapatía monoclonal de significado oscuro permanecerán estables y cuáles evolucionarán hacia un mieloma múltiple, macroglobulinemia o amiloidosis.

Por ahora, la reevaluación periódica de los pacientes con gammapatía monoclonal de significado oscuro constituye el único método seguro para determinar si el trastorno es un mieloma, una macroglobulinemia o una amiloidosis incipiente, o si se trata de una verdadera gammapatía monoclonal benigna (21).

Con este mismo criterio hemos reevaluado semestralmente a nuestra paciente número 3, con el resultado que anteriormente hemos expuesto.



## RESUMEN

En primer término se exponen los conceptos actuales acerca de las discrasias de células plasmáticas. Se hace énfasis en el origen linfoide B de estas afecciones, las cuales quedan englobadas así como síndromes linfoproliferativos.

Se presenta seguidamente un mieloma de cadenas ligeras y una macroglobulinemia de Waldenström, como ejemplos típicos de discrasias de células plasmáticas.

Por último se presenta un caso de gammapatía monoclonal de significado oscuro que evolucionó posteriormente a un mieloma múltiple de IgG, forma decalcificante difusa de LIEVRE-WEISSENBACH.

## BIBLIOGRAFÍA

1. PEREZ PENA y SANCHEZ RAMOS: «Medicina Interna. A. Schuller». Ed. Paz Montalvo. 1711-1714, 1981.
2. KYLE, ROBINSON y KATZMANN: «The American Journal of Medicine». Manifestaciones clínicas de las gammapatías biclonales. Revisión de 57 casos. Dic. 1981.
3. HALLEN, J.: «Discrete gammaglobulin (M) components in serum: Clinical Study of 150 subjects without myelomatosis». Acta. Med. Scand. (Suppl), 462: 1-127, 1966.
4. HALLEN, J.: «Frequency of abnormal serum globulins (M-components) in the aged». Acta. Med. Scand., 173: 737-744, 1963.
5. KILE, FINKELSTEIN, ELVEBACK y KURLAND: «Incidence of monoclonal proteins in a Minnesota community with a cluster of multiple myeloma». Blood, 40: 719-724, 1972.
6. BOVET, FEINGOLD, ORIOL y LIACPOULOS: «Statistical study a double paraproteinemia: evidence for a common cellular origin of both myeloma globulins». Biomedicine, 22: 517-523, 1975.
7. ZAWADZKI y EDWARDS: «M-components in immunoproliferative disorders». «Am. J. Clin. Pathol», 48: 418-430, 1967.
8. AMEIS, KO y PRUZANSKI: «M. components—a review of 1242 cases». Can. Med. Assoc. J., 114: 889-892, 895, 1976.
9. SANS-SABRAFEN: «Hematología clínica». Ediciones Doyma, 467, 543-554, 1982.
10. WILLIAMS, BEUTLER, ERSLEV y RUNDLES: «Hematología». Ed. Salvat, 1158, 1159, 1983.
11. HOBBS, J. R.: Growth rates and responses to treatment in human myelomatosis. Brit. J. Haemat, 16, 607, 1969.
12. HOBBS, J. R.: Inmunochemical classes of myelomatosis. Brit. J. Haemat, 16, 599, 1969.
13. SANCHEZ DE COS, MORENO NOGUEIRA y CARNEADO DE LA FUENTE: «Mieloma de Bence-Jones. Peculiaridades clínicas, analíticas y evolutivas». Rev. Clin. Esp. Tomo 150, núm. 6, 1978.
14. PRUZANSKI y OGRIRLO: «The changing pattern of diseases associated with M. components». Med. Clin. N. Amer, 56, 371, 1972.
15. REBOLLAR, VILLEGAS, MARTINEZ y GILSANZ: «Mieloma de Bence-Jones». Rev. Clin. Esp. Tomo, 143, núm. 1, 1976.
16. PIGUET, BORG, MONCONDUIT, BIZET, DELAPIERRE y HAYET: «Myelome multiple». Encyclopédie Medico-Chirurgicale, 13014 A 10-11, 1979.
17. LUKES, R. J., y COLLINS, R. D.: Immunologic characterization of human malignant lymphomas. Cáncer, 34: 1488-1503, 1974.
18. PEREZ PEÑA, F., y SANCHEZ RAMOS, J. A.: Macrolobulinemia de Waldenström. Medicina Interna. A. Schuller. Ed. Paz Montalvo, 1735-1736, 1981.
19. BROUET, J. C.: Macrolobulinémie de Waldenström. Encyclopédie Medico-Chirurgicale, 13013, E-10, 1980.
20. MICHAUX, J. L., y HEREMANS, J. F.: «Thirty cases of monoclonal immunoglobulin disorders other than myeloma or macroglobulinemia». Am. J. Med, 46: 562, 1969.
21. KYLE, R. A.: «Gammapatía monoclonal de significado oscuro: historia natural de 241 casos». Am. J. Med., 7: 5 (Ed. esp.), 1978.

**AGRADECIMIENTO.**—A todos los Servicios de nuestro Hospital de San Carlos, especialmente al de Hematología, y a todas las personas que han contribuido a la realización de este trabajo, nuestro más sincero y profundo agradecimiento.