

El Mieloma Múltiple y su diagnóstico oportuno usando criterios “CRAB”

Multiple Myeloma and its timely diagnosis using “CRAB” criteria

José Gustavo Santoyo Orozco

Escuela de Medicina, Universidad Anáhuac Mayab. Mérida, Yucatán, México.
Contacto: jose.santoyo@anahuac.mx

Resumen. Dentro de los diversos retos que se tiene como médico general de primer nivel de atención, hay uno en el cual diagnóstico oportuno y el saber referir al paciente con un especialista (en este caso, al servicio de Hematología), puede ayudar a extender el tiempo de vida de dichos pacientes. La enfermedad hematológica conocida como Mieloma Múltiple (MM), es un tipo de cáncer hematológico en donde la principal célula suele estar afectada por mutaciones en los cromosomas 4, 14 y 16 en la célula plasmática. Este tipo de cáncer tiene las particularidades de causar anemia, dolor óseo, fracturas por lesiones líticas, astenia, facie hipocrática, además de otros síntomas que llevan a los pacientes a tener una baja calidad de vida. Dentro de este artículo se propone un esquema eficaz y preciso (CRAB) acerca de cómo diagnosticar de forma acertada a un paciente con mieloma múltiple siendo médico general de primer nivel de atención.

Palabras Clave: Cáncer, células plasmáticas, inmunoglobulinas.

Abstract. Among the various challenges faced as a primary care general practitioner, there is one in which timely diagnosis and knowing how to refer the patient to a specialist (in this case, to the Hematology service), can help extend the time of life of said patients. The hematological disease known as Multiple Myeloma (MM), also known as “The only incurable cancer”, is a type of hematological cancer where the main cell is usually affected by mutations in chromosomes 4, 14 and 16 in the plasma cell. This type of cancer has the peculiarities of causing anemia, bone pain, fractures due to lytic lesions, fatigue, skull facies, in addition to other symptoms that lead patients to have a low quality of life. This article proposes an effective and precise scheme on how to correctly diagnose a patient with multiple myeloma as a primary care general practitioner.

Keywords: Cancer, plasmatic cells, immunoglobulins.

Introducción

El Mieloma múltiple (MM) es un cáncer hematológico con características muy particulares, algunas de estas características van desde anemia (que es la disminución de masa eritrocitaria) y astenia, hasta fracturas óseas y pérdida de peso menor o igual a 5% en un periodo de 6 meses. Hablando acerca de la etiología o causas de la enfermedad del MM no se tiene certeza respecto a las causas específicas, aunque los pacientes que presentan MM frecuentemente tienen alteraciones y translocaciones (cambios de posición) en genes que codifican para promotores localizados en los cromosomas 4, 14 y 16. Los oncogenes (Un oncogén es un gen que tuvo una mutación y potencialmente puede derivar en cáncer) NRAS, KRAS y BRAF llegan a tener una participación importante en la proliferación de células plasmáticas e incluso otros factores de riesgo como obesidad, consumo de alcohol, causas ambientales como el estar expuesto a insecticidas, solventes

orgánicos, herbicidas como el agente naranja y exposición a radiación (Robiou du Pont et al., 2017).

El mieloma múltiple tiene más predominio en la población mayor a 70 años con una prevalencia mayor en hombres que en mujeres (relación 1.4:1) y más en la población Afroamericana y Afrodescendiente. Con respecto a la población mexicana, se conoce que la tasa de incidencia del MM es de 1.15 por cada 100,000 habitantes, aunque representa el 1% de carga de cánceres, la prevalencia aumenta conforme la población se acerca a la octava década de edad (Ramiro Espinoza-Zamora et al., 2020). En este trabajo revisamos la importancia de tener un diagnóstico oportuno usando los criterios “CRAB”, los cuales pueden ser usados en un primer nivel de atención.

Fisiopatología del MM.

En la actualidad se tienen 2 teorías acerca de la fisiopatología del MM. La

primera teoría indica que todo comienza con un grupo células plasmáticas (estas células son las responsables de sintetizar anticuerpos cuando hay una infección en el cuerpo humano) clonales premalignas y asintomáticas llamadas Gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI), que son inmunoglobulinas monoclonales presentes en sangre u orina sin evidencia de lesión en algún órgano terminal y que pueden dar un riesgo de MM de 1% por año. La segunda teoría nos indica que debido al incremento en la función de secuencias promotoras y resistencia a apoptosis (lesiones citogenéticas), esto lleva a una mayor proliferación de células plasmáticas comenzando desde una sola célula plasmática original.

Independientemente de la teoría, una vez que hay un exceso de células plasmáticas malignas el paciente tendrá síntomas de lesión renal a raíz de las Proteínas de Bence Jones (proteínas mal plegadas que se depositan en riñón causando toxicidad tubular, inflamación en células tubulares e intersticio y disfunción hemodinámica traducida en menor flujo sanguíneo renal, causando así isquemia y por último falla renal).

Así mismo también se ha observado que las células de mieloma promueven la síntesis de citocinas e interleucinas que provocan hemólisis (degradación de eritrocitos) llevando al paciente a presentar anemia, fatiga, pérdida de peso, trombocitopenia (disminución del recuento plaquetario), sangrados, facie hipocrática y leucopenia (disminución del conteo de leucocitos), además de que las células de mieloma (células plasmáticas malignas) tienen una interacción muy específica con las células óseas (Figura 1). Se conoce en la actualidad que una de las principales causas de la actividad osteolítica incrementada es debido al aumento de expresión de RANKL (activador del receptor del ligando del factor nuclear kappa-B) de parte de los osteoblastos (OBs) y en menor porcentaje de las células de mieloma además de que estas últimas también inhiben la proteína OPG (osteoprotegerina) liberada por los OBs, lo anterior ocasionará un aumento entre la relación RANKL y OPG lo que conduce a una sobreactivación de osteoclastos (OCs) y resorción ósea. Otro factor importante en la hiperactividad de OCs es el aumento de IL-6, IL-3 y MIP-1 alfa (proteína 1 alfa inflamatoria de macrófagos) producidas por las células del estroma en la médula (Bernstein et al., 2022).

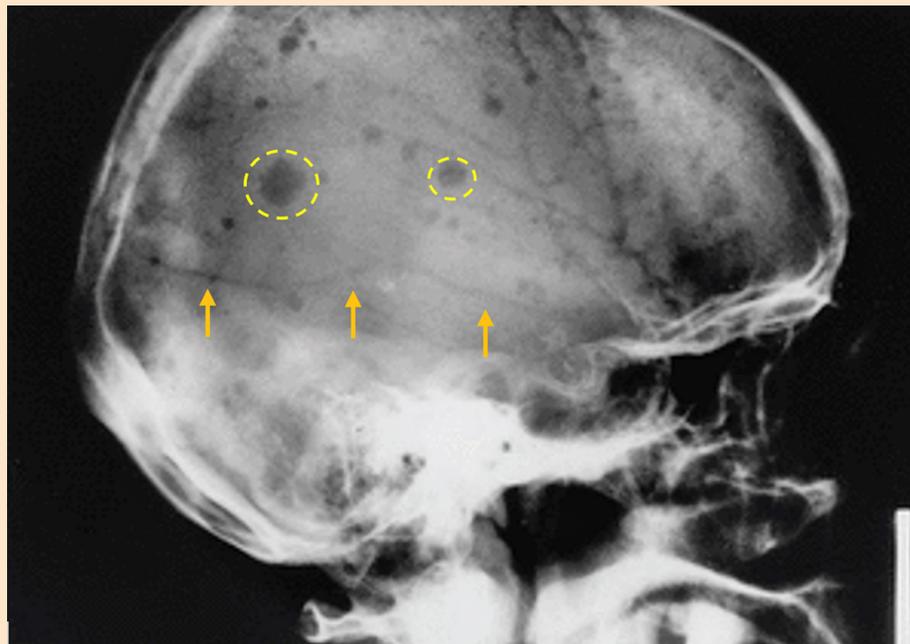


Figura 1. Radiografía lateral derecha de cráneo con patrón sacabocado o "forma de pelota de golf", muestra lesiones de tipo líticas en tejido óseo característico de MM. (Akasbi et al., 2001).

Métodos de detección de MM

En la biometría hemática podemos observar anemia aislada y en casos particulares, afección en 3 líneas celulares (anemia, trombocitopenia y leucopenia), mientras que en la química clínica habrá creatinina elevada, albúmina disminuida, proteínas totales disminuidas, fosfatasa alcalina elevada, urea y ácido úrico elevados. Todo esto anteriormente mencionado es a raíz de que las células plasmáticas malignizadas se encuentran en la médula de huesos largos donde se originan también líneas celulares importantes como es la eritrocitaria, leucocitaria y plaquetaria. Los anticuerpos producidos por las células plasmáticas malignizadas causan la degradación de todas las células implicadas en cada una de las líneas celulares y también de tejidos específicos como el óseo, causando así por ejemplo el aumento de fosfatasa alcalina, de igual modo si hay degradación eritrocitaria, los niveles de albúmina disminuirán. En la prueba de inmunoproteínas principalmente veremos una elevación muy notoria de proteína C reactiva y de lactato. Dichas pruebas se complementan finalmente con estudios de inmunología como electroforesis de proteínas y que se observará un aumento de IgG siendo esta la más común, aunque también podría ser de IgM, IgE, IgA e IgD la de peor pronóstico para los pacientes, cada una de estas inmunoglobulinas con cadenas predominantemente ligeras de tipo Lambda (λ) y Kappa (κ). Se pueden pedir

estudio radiográfico donde se podrá observar lesiones sacabocadas o en forma de pelota de golf a causa de lesiones líticas óseas en cráneo. Si se decide tomar una biopsia de médula, se podrá observar una celularidad plasmática mayor de 10%.

Criterios "CRAB" para diagnóstico de paciente con MM

Los criterios "CRAB" fueron descritos por primera vez por un grupo de investigadores liderados por el Doctor David A. Kyle en 1971. Estos criterios siguen vigentes tanto en México como en otros países, siendo importantes para diagnosticar el MM como médico de primer nivel de atención.

La "C" corresponde a la palabra "Calcio" ya que los pacientes presentarán niveles de calcio en sangre o hipercalcemia (HC) mayor a 11 mg/dl debido a la sobreactivación de OCs e inhibición de OBs como se mencionó anteriormente.

"R" representa la "lesión Renal" ocasionada por los depósitos de proteínas mal plegadas en riñones, por lo tanto, la creatinina será mayor a 2 mg/dl en estudio de laboratorio.

La "A" quiere decir "Anemia" ya que en la biometría hemática de los pacientes habrá disminución de masa eritrocitaria/hemoglobina.

Por último, se encuentra la letra "B" que hace referencia a la palabra "Bone"

Tabla 1. Presentación de los síntomas clínicos más frecuentes en pacientes con Mieloma Múltiple:

Síntomas	Frecuencia
→Dolor de espalda →Omodinia →Dolor torácico →Dolor pélvico o en piernas →Astenia →Contracturas musculares →Dolor costal	70% - 90%
→Infecciones (pulmonares) →Disnea →Anemia	40% - 60%
→Neuropatía periférica →Hemorragias →Fracturas óseas	10% - 30%

de hueso, esto con el significado de que los pacientes presentarán una o más lesiones óseas como consecuencia de las lesiones líticas, además de dolor óseo. (Albagoush et al., 2023)

Es importante mencionar que, a la hora de diagnosticar un paciente con MM se debe de tomar en cuenta tanto los criterios "CRAB" como la historia clínica del paciente y demás sintomatología, no guiarse únicamente del esquema "CRAB" (Figura 2). Esto con la finalidad de poder referir al paciente con un hematólogo de preferencia a tiempo, y que pueda llevar un tratamiento y seguimiento individualizado.

Adicional a los criterios diagnósticos "CRAB", se han añadido 3 eventos que definen el mieloma (MDEs por sus siglas

en inglés) y que la presencia de al menos 1 de estos nuevos criterios confirmarían inmediatamente la sospecha diagnóstica de mieloma (Rajkumar et al., 2014):

1. 60% o más de células plasmáticas clonales en el examen de médula ósea
2. La relación de cadenas ligeras libres involucradas/no involucradas en suero de 100 o mayor, siempre que el nivel absoluto de la cadena ligera involucrada sea al menos 100 mg/L (la cadena ligera libre involucrada de un paciente, ya sea kappa o lambda, es la que está por encima del rango de referencia normal; la cadena ligera libre no involucrada es la que normalmente está en el rango normal o por debajo de él)
3. Más de una lesión focal en la resonancia magnética de al menos 5 mm o más de tamaño.

Conclusión y perspectivas

El Mieloma Múltiple es una enfermedad cancerosa que es muy difícil de tratar, a pesar de que otros tipos de cáncer tienen mejores expectativas de cura. Por lo tanto, se requiere de mayores investigaciones que ayuden a identificar los múltiples factores genéticos (y ambientales). Como médico de primer nivel, es de suma importancia conocer los criterios "CRAB" para el diagnóstico temprano y acertado de MM; sin embargo, no solo se debe tomar en cuenta dichos criterios, sino que también ser muy atentos con la historia clínica del paciente, tiempo de evolución, antecedentes familiares y factores de riesgo, ya que todos estos datos serán de suma importancia también a la hora de referir al paciente con el especialista en hematología.

Agradecimientos

Agradezco al Dr. Gustavo Santoyo Pizano por los comentarios y sugerencias realizados al manuscrito.

Referencias

Akasbi, M., Braun, B., & Díaz Curiel, M. (2001). Lesiones osteolíticas en cráneo en paciente mayor. *REEMO*. <https://www.elsevier.es/es-revista-reemo-70-articulo-lesiones-osteoliticas-craneo-paciente-mayor-13019718>

Albagoush, S. A., Shumway, C., & Azevedo, A. M. (2023). *Multiple Myeloma*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534764/>

Bernstein, Z. S., Kim, E. B., & Raje, N. (2022). Bone Disease in Multiple Myeloma: Biologic and Clinical Implications. In *Cells* (Vol. 11, Issue 15). MDPI. <https://doi.org/10.3390/cells11152308>

Ramiro Espinoza-Zamora, J., Figueroa-Acosta, R., & de la Caridad Ledesma-Osorio, Y. (2020). The burden of multiple myeloma in Mexico: An epidemiologic investigation of the national health system. *Gaceta Mexicana de Oncología*, 19(2), 1–8. <https://doi.org/10.24875/j.gamo.19000281>

Robiou du Pont, S., Cleyne, A., Fontan, C., Attal, M., Munshi, N., Corre, J., & Avet-Loiseau, H. (2017). Genomics of Multiple Myeloma. *Journal of Clinical Oncology*, 35(9), 963–967. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.70.6705>

Rajkumar, S. V., Dimopoulos, M. A., Palumbo, A., Blade, J., Merlini, G., Mateos, M.-V., Kumar, S., Hillengass, J., Kastritis, E., Richardson, P., Landgren, O., Paiva, B., Dispenzieri, A., Weiss, B., LeLeu, X., Zweegman, S., Lonial, S., Rosinol, L., Zamagni, E., ... Miguel, J. F. S. (2014). International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The Lancet Oncology*, 15(12), e538–e548. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70442-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70442-5)

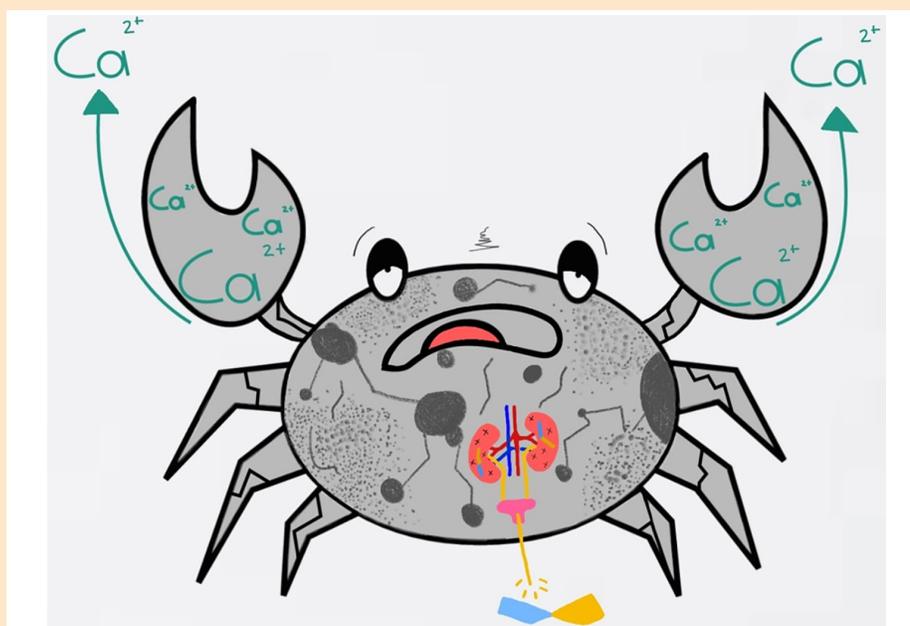


Figura 2. Esquema que ilustra los criterios "CRAB" para el diagnóstico de MM, empezando por las pinzas hacia arriba con la abreviación del calcio representando la HC, seguido por riñones dañados debido a la presencia de proteínas "Bence Jones" y presencia de estas mismas en la orina, continuando con una facie de fatiga a raíz de la anemia, y por último, fracturas en sus patas andadoras debido a las lesiones líticas que se observan también en todo su cuerpo típicas en una radiografía.