

## Mieloma múltiple. Estudio inmunológico

Por:

PORFIRIO HERNANDEZ\*, CARLOS CRUZ\*\*, JOSE CARNOT\* y JOSE M. BALLESTER\*\*\*

Hernández, P, y otros. *Mieloma múltiple. Estudio inmnlógico. Rev Cub Med 20: 4, 1981.*

Se estudió un grupo de pacientes con mieloma múltiple en distintas fases de la enfermedad. En el momento del diagnóstico los valores promedios de leucocitos, linfocitos, roseta E, roseta EAC y transformación blástica inducida por la fitohemaglutinina (PHA) estaban dentro del rango normal. En los pacientes tratados se encontró leucopenia, lin- fopenia, disminución de los valores absolutos de los linfocitos formadores de rosetas E y EAC y disminución de la respuesta a la PHA. Las inmunoglobulinas policlonales estaban deprimidas, tanto en los pacientes tratados como no tratados. Se comentan las diferentes alteraciones inmunológicas del mieloma y se señalan las teorías propuestas para explicar la alteración funcional de las células B en esta enfermedad. Se destaca la función asignada a las células supresoras.

En los últimos años, el aspecto más relevante de la inmunología probablemente ha sido el reconocimiento de las subpoblaciones linfocitarias, su caracterización y la comprensión de algunas de las funciones específicas de las mismas.

Los linfocitos constituyen una población heterogénea, formada al menos por dos tipos celulares, cuya maduración puede estar influenciada por el timo (linfocitos T) o por el equivalente a la bolsa de Fabricio en el humano (linfocitos B).

La respuesta inmunológica se expresa a través de dos vías: la mediada por células y la humoral. Los linfocitos T son los responsables de la inmunidad celular, mientras que los B son los precursores de las células plasmáticas, encargadas de la producción de las inmunoglobulinas.

El sistema inmunológico es semejante a otros fenómenos biológicos complejos, tales como la hemostasia y la regulación hormonal, en el sentido de que se encuentra sometido a una serie de factores reguladores positivos y negativos.<sup>1</sup>

Los linfocitos T son muy importantes en la regulación de la respuesta inmune humoral, y actúan como potenciadores o inhibidores en la transición de los linfocitos B hacia células plasmáticas. Las células T que facilitan la transformación de las células B se han denominado "auxiliares"; mientras que aquéllas

que inhiben este proceso se han catalogado como "supresoras".<sup>2</sup> En estos mecanismos también se le ha asignado una función importante al macrófago;<sup>1</sup> existen linfocitos con capacidad citotóxica mediada por anticuerpos. Ellos poseen receptores Fc que les permiten actuar sobre células recubiertas con IgG.<sup>1</sup> Estos linfocitos se han llamado células "destructoras" o células K (del inglés *killer-cells*). Las células supresoras T son capaces de regular la producción de todos los tipos de inmunoglobulinas, sólo una de las inmunoglobulinas, o bien simplemente un alotipo o un idiotipo.<sup>1</sup> Algunas variedades de células supresoras pueden influir únicamente sobre la inmunidad celular sin efectos importantes sobre la humoral.

Distintas hipótesis se han planteado con relación a la diferenciación de los linfocitos B y las características que presentan las diversas etapas de este proceso.<sup>2,4,5</sup>

La proliferación maligna de un clon celular detenido en un determinado estadio evolutivo de la senda de diferenciación de los linfocitos B, se ha relacionado con tipos particulares de síndromes linfoproliferativos.<sup>2,4,5</sup>

El mieloma múltiple es una enfermedad que se caracteriza por una proliferación maligna de células plasmáticas, las que habitualmente producen una inmunoglobulina monoclonal que se encuentra en el suero, en la orina, o en ambos. Excepcionalmente se han observado mielomas no secretores y variantes productoras de más de un tipo de inmunoglobulina o solamente de fracciones de éstas.

El estudio de las subpoblaciones linfocitarias, tanto desde el punto de vista cuantitativo como funcional, ha permitido una caracterización más precisa del sistema inmunocompetente y sus complicados mecanismos de funcionamiento.

La capacidad de formar rosetas espontáneas con eritrocitos de carnero (roseta E) es una propiedad de los linfocitos T. Los B pueden ser identificados mediante diferentes marcadores;

entre ellos tenemos las inmunoglobulinas de superficie (IgS), receptores para la fracción C<sub>3</sub> del complemento, receptores para la fracción Fc de la IgG, antígenos linfocitarios B, receptores para el virus de Epstein-Barr y receptores para los eritrocitos de ratón.<sup>6,7</sup>

El objetivo de este trabajo es informar los resultados de la investigación practicada en un grupo de pacientes con mieloma múltiple y analizar los aspectos inmunológicos de esta enfermedad.

#### MATERIAL Y METODO

Se estudiaron 12 pacientes con mieloma múltiple (MM) (7 hombres y 5 mujeres) atendidos en el Instituto de Hematología e Inmunología. La edad promedio fue de 59 años, con un rango que varió entre 21 y 77 años.

El criterio diagnóstico establecido fue: más de 10% de células plasmáticas en el medulograma, presencia de una inmunoglobulina monoclonal sérica, urinaria o ambas y existencia de imágenes osteolíticas.

Todos los pacientes se estudiaron antes de recibir tratamiento. Cinco casos se evaluaron evolutivamente (una o más veces) mientras recibían mantenimiento con drogas citostáticas.

El esquema terapéutico comprendía una fase de inducción con seis ciclos de 15 días cada uno, en los cuales se combinaba ciclofosfamida, melfalan y prednisona. Entre ciclo y ciclo mediaba un tiempo mínimo de 15 días, libre de citostáticos.<sup>8</sup> Durante la fase de mantenimiento se utilizaron mensualmente la ciclofosfamida y el melfalan, en forma alterna. La ciclofosfamida se administró a 30 mg/kg en dosis única endovenosa y el melfalan repartido en cuatro días con secutivos a 0,25 mg/kg/día.<sup>11</sup> Solamente en un paciente no se pudo dar esta combinación y se usó el melfalan mensualmente en la forma antes expuesta.

La terapéutica se consideró satisfactoria cuando en más del 50% de los parámetros inicialmente alterados se

logró la respuesta normada. Cuando no se obtuvo esta categoría la terapéutica se clasificó como parcialmente satisfactoria o nula, según los criterios previamente establecidos."

Los linfocitos se obtuvieron de sangre venosa heparinizada por medio de un gradiente de Ficoll-Telebrix.<sup>11</sup>

La cuantificación de los linfocitos formadores de roseta E y de roseta EAC se realizó por las técnicas de Bach y Stjernswárd respectivamente."

En cada caso se contó un mínimo de 200 linfocitos y se evaluó como célula formadora de roseta a aquella que se unía a tres o más eritrocitos. En la realización de la roseta EAC se utilizó el suero humano como fuente de complemento (determinación de receptores C.u).

El recuento de leucocitos y el diferencial se hicieron simultáneamente, para poder calcular los valores absolutos de los linfocitos T y de los linfocitos con receptores para Caí,.

La transformación blástica del linfocito estimulada por la PHA se expresó morfológicamente como el porcentaje de linfocitos transformados en un cultivo de 72 horas. Cada muestra se montó por duplicado con PHA (Wellcome, HA 15) y sin PHA.<sup>13</sup> El recuento se realizó en extensiones celulares coloreadas con May-Griinwald-Giemsa.

El estudio de las proteínas se hizo en suero fresco obtenido el mismo día de la investigación o conservado a  $-20^{\circ}\text{C}$  hasta el momento del estudio. La determinación se efectuó por inmunoelectroforesis semicuantitativa en placas de agar, mediante la técnica inmunoelectroforética habitual. La concentración de la IgG, IgA e IgM se comparó en diferentes diluciones del suero del paciente, con la existente en una mezcla de sueros humanos normales estudiados en las mismas diluciones. Las inmunoglobulinas investigadas fueron consideradas policlonales, con excepción de la paraproteína presente en cada caso.<sup>14</sup>

El grupo control quedó constituido por 20 adultos sanos.

## RESULTADOS

En el cuadro I se presentan los estudios realizados en los pacientes con MM en fase inicial y postratamiento. Todas las determinaciones evolutivas se hicieron en enfermos con respuesta satisfactoria al tratamiento, con excepción del caso 12, en el cual no se logró respuesta alguna.

Los valores promedios obtenidos en los MM tratados y no tratados se comparan con el grupo control en el cuadro II. En el momento del diagnóstico el valor absoluto de los linfocitos formadores de roseta EAC ( $P < 0,02$ ) y la transformación blástica con PHA ( $P < 0,01$ ) estaban más bajos que en los sujetos sanos. Sin embargo, tanto estos resultados como los del resto de las pruebas realizadas (leucocitos, linfocitos totales, roseta EAC (%), y roseta E en porcentaje y valor absoluto) estaban dentro del rango normal.

En los enfermos con tratamiento se observó una ligera leucopenia ( $P < 0,01$ ) con linfopenia absoluta ( $P < 0,01$ ) y disminución de los valores absolutos de linfocitos T ( $P < 0,05$ ) y B ( $P < 0,01$ ). La respuesta a la PHA estaba disminuida ( $P < 0,01$ ), con una cifra promedio por debajo del rango normal.

Siete casos tenían una inmunoglobulina monoclonal de tipo IgG. En el resto la inmunoglobulina homogénea era de la variedad IgA.

El 92% de los MM sin tratamiento tenían al menos disminución de una de las inmunoglobulinas policlonales. En el 50% de los casos había disminución de las dos inmunoglobulinas policlonales estudiadas. Estas dos inmunoglobulinas estaban normales solamente en un caso.

En los MM tratados las inmunoglobulinas normales aumentaron en el 22% de los pacientes. En el resto estas inmunoglobulinas se mantuvieron en forma similar a su estado preterapéutico.

CUADRO I

## ESTUDIO INMUNOLOGICO INICIAL Y EVOLUTIVO EN PACIENTES CON MIELOMA MULTIPLE

Caso	Edad	Sexo	Tipo	Fecha	Leucocitos		Linfocitos		Roseta E		Roseta EAC		PHA	Estado
					$\times 10^3/\text{mm}^3$	%	$\times 10^3/\text{mm}^3$	%	$\times 10^3/\text{mm}^3$	%	$\times 10^3/\text{mm}^3$	%		
1	68	M	IgG(K)	5- 4-78	6,8	49	3,3	56	1,8	6	0,2	44	ST	
				26- 4-78	6,0	40	2,4	71	1,7	15	0,4	44	ST	
2	55	F	IgG(K)	18- 1-78	5,4	45	2,4	56	1,3	9	0,2	20	ST	
3	56	M	IgA(*)	7- 7-76	5,0	36	1,8	52	0,9	29	0,5	50	ST	
				1- 2-78	4,2	22	0,9	80	0,7	12	0,1	51	CT	
4	73	M	IgG(K)	6-10-78	3,5	50	1,7	76	1,3	29	0,5	30	ST	
5	67	F	IgG( $\lambda$ )	17- 5-78	6,5	32	2,0	62	1,2	16	0,3	42	ST	
6	57	M	IgG(K)	23- 8-78	8,0	20	1,6	67	1,1	16	0,3	31	ST	
7	21	M	IgA(*)	10-11-76	6,8	33	2,2	38	0,8	24	0,5	40	ST	
8	62	F	IgA(*)	11- 2-76	8,9	20	1,8	56	1,0	44	0,8	35	ST	
				8- 9-76	4,5	26	1,1	67	0,7	26	0,3	40	CT	
9	56	M	IgG(K)	11- 3-75	8,6	25	2,1	66	1,4	NR	—	75	ST	
10	43	F	IgG(*)	18- 4-75	5,5	31	1,7	48	0,8	NR	—	43	ST	
				28- 1-76	4,2	37	1,5	57	0,8	23	0,3	20	CT	
				18- 8-76	5,2	22	1,1	67	0,7	21	0,2	48	CT	
11	73	M	IgA(*)	9- 4-75	6,3	51	3,2	72	2,3	NR	—	65	ST	
				14- 1-76	4,0	33	1,3	18	0,2	21	0,3	20	CT	
				11- 8-76	4,3	30	1,3	64	0,8	24	0,3	34	CT	
				8- 3-78	4,0	32	1,3	78	1,0	21	0,3	36	CT	
				20-10-78	3,5	22	0,8	52	0,4	22	0,2	20	CT	
12	77	F	IgA(K)	23- 5-75	5,8	37	2,1	57	1,2	NR	—	27	ST	
				3- 3-76	5,0	21	1,1	31	0,3	28	0,3	40	CT	

ST: sin tratamiento; (\*) no se determinó el tipo de cadena ligera; PHA: transformación linfoblástica inducida por PHA;

CT: con tratamiento; NR: no realizado.

CUADRO II  
VALORES PROMEDIO EN PACIENTES CON MIELOMA MULTIPLE,  
ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO

Estudios	Casos normales N = 20	Mielomas	
		Sin tratamiento N = 12	Con tratamiento N = 9
<b>Leucocitos</b>			
x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	6,6 ± 1,1 (5-10)	6,4 ± 1,5	4,3 ± 0,5
<b>Linfocitos</b>			
%	35 ± 7,0 (16-46)	36 ± 11	27 ± 6
x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	2,4 ± 0,2 (1,2-3,7)	2,1 ± 0,6	1,1 ± 0,2
<b>Roseta E</b>			
%	63 ± 5,5 (55-75)	59 ± 11	57 ± 21
x10 <sup>5</sup> /mm <sup>3</sup>	1,5 ± 0,4 (0,7-2,3)	1,2 ± 0,4	0,6 ± 0,3
<b>Roseta EAC</b>			
%	25 ± 6,2 (10-33)	22 ± 12 *	22 ± 4,4
x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	0,5 ± 0,2 (0,3-1,1)	0,4 ± 0,2	0,2 ± 0,07
<b>Transformación blástica (PHA)</b>			
%	56 ± 7,6 (40-72)	42 ± 16	34 ± 12

N = 8; rango entre paréntesis.

#### DISCUSION

En el grupo de MM estudiados sin tratamiento los valores promedios estaban dentro del rango de la normalidad. Sin embargo, en los pacientes tratados se encontró leucopenia con linfopenia. Aunque los porcentajes de los linfocitos T y B eran normales, había una disminución de sus valores absolutos. También estaba descendida la transformación blástica inducida por la PHA. Estos re-

sultados los hemos relacionado con la poliquimioterapia que habían recibido durante la fase de inducción y el mantenimiento que tenían. La disminución de los linfocitos en los enfermos con MM tratados ha sido informada.<sup>15</sup>

La cuantificación de los linfocitos B y T en sangre periférica varía con los distintos autores y el momento de la enfermedad en que fue realizada. En general se plantea que los linfocitos B

están aumentados en la mayoría de los MM no tratados y disminuyen con el tratamiento.<sup>15,18</sup>

En muchos casos se han encontrado valores bajos de estos linfocitos.<sup>17</sup> Otros autores los han informado normales o disminuidos.<sup>18</sup> Los linfocitos formadores de roseta EAC se han visto aumentados en porcentaje con disminución después del tratamiento.<sup>15</sup> En valores absolutos se han comportado en forma normal aumentada o disminuida.

Algunos autores no han observado modificaciones ni de los linfocitos formadores de roseta E ni de los formadores de roseta de ratón. Otros trabajos encuentran las células T disminuidas en porcentaje con valores absolutos normales o disminuidos. La roseta E se ha observado baja antes del tratamiento, normalizándose después del mismo.<sup>15</sup>

Se ha señalado que los linfocitos B del MM presentan IgS con las mismas características antigénicas de la proteína monoclonal que se encuentra en las células plasmáticas y el suero del paciente. La proteína no está adsorbida pasivamente sobre los linfocitos, puesto que linfocitos normales incubados con proteína de mieloma no ofrecen estos resultados. Por otro lado, tenemos que cuando estos determinantes antigénicos se eliminan, mediante la tripsina de la membrana linfocitaria, reaparecen si los linfocitos son incubados en un medio libre de inmunoglobulinas. Se plantea que en el MM existe una población de linfocitos B monoclonales que se corresponden con el clon de las células plasmáticas malignas.<sup>17</sup> Estos linfocitos pudieran ser células malignas precursoras de las células plasmáticas mielomatosas, o bien podrían derivarse de una célula precursora común que ha sufrido un proceso de malignización. El número de linfocitos portadores en su membrana de IgM e IgD disminuye. Este es otro aspecto que revela una alteración en el mecanismo de diferenciación normal de las células B.<sup>16</sup> Durante el tratamiento los linfocitos *patológicos* pueden disminuir o desaparecer para ser reemplazados por normales.

Se ha comunicado un caso de MM que presentaba una población homogénea probablemente monoclonal de linfocitos T. Estas células sintetizaban y llevaban en su superficie determinantes semejantes al idiotipo de la molécula de inmunoglobulina producida por el clon maligno de células B. El hallazgo en un mismo paciente de una doble proliferación monoclonal de células T y B, con receptores con igual especificidad y estructura idiotípica, sugiere la posibilidad de que la célula envuelta en el proceso neoplásico sea una precursora aún no comprometida hacia la línea T o B.<sup>17</sup>

En el MM la inmunidad mediada por células generalmente es normal en respuesta a los antígenos bacterianos y puede haber sensibilización con los antígenos primarios;<sup>19</sup> sin embargo, en estos pacientes se ha comprobado que el tiempo de rechazo de un aloinjerto de piel se encuentra retrasado. En el 50% de los casos con MM se ha observado una reacción cutánea negativa con el dinitrofluorobenceno.

La respuesta *in vitro* de los linfocitos del MM a la estimulación inespecífica por la PHA, criterio aceptado como expresión funcional de las células T, se ha informado que está normal.<sup>19,20</sup> Por el contrario, otros autores han encontrado una transformación disminuida.<sup>21-23</sup>

No se ha observado relación entre la inmunocompetencia celular y el nivel de la paraproteína sérica.<sup>22</sup> Los linfocitos normales incubados en suero de MM conservan su capacidad de ser estimulados por la PHA.

Puesto que el plasma de MM parece que no altera la función normal del linfocito, la existencia de una respuesta anormal se relaciona más bien con un defecto intrínseco celular que con la acción de la paraproteína u otros factores plasmáticos.<sup>23</sup>

La estimulación *in vitro* por la estreptolisina O y la estreptocinasa-estreptodornasa se ha señalado que está perturbada.<sup>19</sup>

En una investigación realizada en casos tratados, los linfocitos resultaron menos estimulados por la fitolaca (PWM) que los controles. La acción de la con- canavalina A y de la PHA fue normal.<sup>20</sup>

En otro estudio se encontró disminución de la transformación con PHA en la mayoría de los pacientes tratados, pero valores altos con la fitolaca. La evolución mostró que en algunos casos la respuesta a la PHA se mantenía disminuida, mientras en otros aumentaba.<sup>23</sup>

Los linfocitos de los pacientes que han recibido citostáticos responden a la PHA unas veces en forma normal y otras insuficientemente. Esto sugiere que en algunas ocasiones los linfocitos son más sensibles a la acción inmunosupresora de los citostáticos que en otras.

La actividad citotóxica de los linfocitos mediada por anticuerpos se ha encontrado normal o ligeramente elevada en los MM sin tratamiento, mientras que se deprimía fuertemente en los casos tratados.<sup>20</sup>

Los estudios seriados plantean que la capacidad de respuesta de los linfocitos se ve afectada por la quimioterapia.<sup>20,23</sup> La discrepancia en los resultados ofrecidos por los diversos autores puede estar relacionada con los diferentes regímenes quimioterapéuticos utilizados.

En el MM la respuesta humoral primaria está disminuida y los niveles plasmáticos de las inmunoglobulinas policlonales muy reducidos,<sup>19,24</sup> pero la formación secundaria de anticuerpos se conserva relativamente intacta.<sup>19</sup>

La respuesta a un antígeno primario en el MM se caracteriza por un tiempo de inducción muy prolongado para la formación de anti-cuerpos IgM. El cambio de la formación de los anticuerpos IgM para los IgG está más acelerado que en condiciones normales. La concentración sérica total de anticuerpos disminuye más rápidamente que en los sujetos normales. La síntesis de las inmunoglobulinas normales no sólo se

encuentra reducida, sino que el catabolismo de las inmunoglobulinas 7S (IgG e IgA) está acelerado.<sup>111</sup>

Hace aproximadamente 10-15 años, las inmunoglobulinas del mieloma se consideraban simplemente como proteínas anormales sin actividad funcional de anticuerpos.

De acuerdo con los estudios inmunológicos y estructurales se ha señalado que estas inmunoglobulinas corresponden en realidad a una población homogénea de moléculas, diferenciándose en este aspecto de la inmunoglobulina heterogénea normal.<sup>211</sup> Existen múltiples ejemplos de la existencia de inmunoglobulinas monoclonales con actividad como anticuerpos.<sup>25</sup>

En la mayoría de los casos, la naturaleza del antígeno desencadenante de la inmunoglobulina monoclonal con actividad de anticuerpo es desconocida. La proliferación celular responsable de esta actividad puede ser inducida por un estímulo antigénico crónico o puede desarrollarse en forma espontánea. En algunos casos puede ser explicada por una reacción cruzada con diferentes autoantígenos. La especificidad de ciertas inmunoglobulinas monoclonales contra antígenos heterólogos las relaciona con una fuente antigénica exógena. Muchos autoanticuerpos pueden estar también relacionados con una estimulación antigénica exógena.<sup>25</sup>

Distintas teorías se han propuesto para explicar la alteración funcional de las células B en el MM. Una de ellas plantea que las células tumorales liberan moléculas de RNA que incapacitan a los linfocitos B para desarrollar las respuestas inmunes humorales apropiadas.<sup>24,26</sup> Otra señala que las células mielomatosas liberan caloñas (inhibidores de la mitosis) que bloquean la proliferación de los clones B normales.<sup>27</sup>

Además de estas teorías, una nueva explicación es la intervención de células supresoras.

Las investigaciones efectuadas en ratones y humanos indican que el macró-

fago actúa como célula supresora de la respuesta humoral normal en el MM. Otros autores han señalado que además del macrófago pueden haber otras células supresoras del tipo no T que desempeñen alguna función en la inmunodeficiencia del MM.<sup>28</sup>

Estudiando la producción *in vitro* de inmunoglobulinas por los linfocitos de la sangre periférica de MM, se observó que había una profunda depresión de la producción de las inmunoglobulinas policlonales.

Las células mononucleares de más de la mitad de los MM estudiados, suprimían la producción de inmunoglobulinas policlonales por los linfocitos normales cuando se cultivaban en conjunto. Las células supresoras se mostraron extremadamente radiorresistentes, indicando que la célula responsable del fenómeno de supresión era del tipo del macrófago. La eliminación de los monocitos y macrófagos del cultivo eliminaba la acción supresora, mientras que la adición de monocitos o macrófagos de MM ocasionaba una importante actividad supresora.

En un paciente con MM la eliminación de los monocitos hizo que sus linfocitos adquirieran nuevamente la capacidad de producción *in vitro* de inmunoglobulinas policlonales.

Estos datos sugieren que uno de los mecanismos que intervienen en la inmunodeficiencia humoral del MM es el bloqueo de la síntesis normal de las inmunoglobulinas policlonales, por células supresoras del tipo del macrófago.

Se ha demostrado que después de la implantación de un plasmocitoma en la línea de ratones BALB/c, un alto porcentaje de los linfocitos circulantes adquieren en su superficie el idiotipo de la inmunoglobulina mielomatosa. Este fenómeno se pudo reproducir *in vitro* incubando linfocitos normales con una preparación de RNA derivada del plasmocitoma.<sup>29</sup> Estas preparaciones de RNA eran capaces de reproducir las principales alteraciones inmunológicas del

MM, pues además de las alteraciones provocadas en las IgS suprimían la respuesta humoral primaria dejando intacta la secundaria.<sup>21</sup>

Las células del plasmocitoma murino son muy ricas en partículas A, consideradas virus tumorales incompletos del tipo RNA. Las mismas no son infecciosas ni oncogénicas y su existencia en dichas células no está perfectamente explicada. Estas partículas poseen una gran actividad inmunosupresora al igual que el RNA extraído de las mismas.<sup>11</sup> Es de gran importancia el hecho de que las partículas A se hayan demostrado recientemente en el MM humano.<sup>21</sup> En el MM humano se ha logrado obtener una sustancia plasmática que contiene RNA capaz de convertir las IgS de los linfocitos humanos normales en el mismo idiotipo de la proteína mielomatosa. Este proceso puede incluso afectar a los linfocitos T, lo que podría explicar la existencia de linfocitos T con IgS del tipo de mieloma, como se ha comunicado hace poco tiempo.<sup>17</sup>

Estas investigaciones han permitido elaborar la hipótesis de que las células mielomatosas pueden liberar un factor que contiene RNA capaz no solamente de alterar las IgS, sino de estimular también a las células supresoras (macrófagos) que inhiben la síntesis normal de inmunoglobulinas, ya sea por acción celular directa o mediante la producción de un factor inmunosupresor de bajo peso molecular.<sup>24</sup>

En un ratón mielomatoso se han implantado linfocitos normales aislados en una cámara milipore. Estas células adquirieron IgS del mismo idiotipo del mieloma y no podían desarrollar la respuesta humoral primaria. Por tanto, se planteó la existencia de un factor soluble en el ratón mielomatoso que era capaz de inducir en linfocitos normales las alteraciones inmunológicas del MM.<sup>30</sup>

Se ha planteado la existencia de dos factores inmunosupresores aparentemente no relacionados: uno proveniente del macrófago y otro sintetizado por las



células tumorales.<sup>30</sup> Se ha comunicado que las células tumorales se relacionan con dos tipos de factores supresores uno de alto y otro de bajo peso molecular. Pero el de bajo peso molecular no se encuentra si las células adherentes han sido eliminadas. Se ha sugerido un criterio *unicista* acerca de un sistema dinámico de supresión en el cual es necesaria la liberación del factor tumoral de alto peso molecular, para inducir en el macrófago la producción del factor inhibidor de bajo molecular.<sup>31</sup>

Estas investigaciones apoyan el criterio de la participación de un mecanismo multifactorial en el estado de inmunodeficiencia del MM. La mejor comprensión de las alteraciones inmunes existentes en el MM contribuye a un mayor conocimiento de las complejas interrelaciones y regulaciones que intervienen en los mecanismos de la inmunidad, y sirve como base a la posibilidad de nuevas estrategias terapéuticas para el control de la enfermedad.

#### SUMMARY

Hernández, P et al. *Multiple myeloma. Immunologic study. Rev Cub Med* 20: 4. 1981.

A group of patients with multiple myeloma at different stages was studied. Mean values for leucocytes, lymphocytes, E-rosette, EAC-rosette and blastic-induced transformation by phytohemagglutinin (PHA) were within normal range during diagnosis. Leucopenia, lymphopenia, decreasing absolute values for lymphocytes E- and EAC-rosette formers, and decreased response to PHA were found among treated patients. Polyclonic immunoglobulines were depressed, either in treated patients or in no treated ones. Different immunologic myeloma disorders are commented, and proposed theories in order to explain B-cell functional disorders for this entity are pointed out. Function assigned to suppressor cells is detached.

#### RÉSUMÉ

Hernández, P. et al. *Myélome multiple. Etude immunologique. Rev Cub Med* 20: 4, 1981.

L'étude a porté sur un groupe de patients porteurs de myélome multiple, en différents stades de la maladie. Lors du diagnostic les valeurs moyennes des leucocytes, lymphocytes, rosette E, rosette EAC et de la transformation blastique induite par la phytohémagglutinine (PHA) étaient dans les limites normales. Parmi les patients traités on a trouvé leucopénie, lymphopénie, chute des valeurs absolues des lymphocytes qui forment les rosettes E et EAC, et diminution de la réponse à la PHA. Les immunoglobulines polyclonales étaient déprimées, aussi bien chez les patients traités que chez les non-traités. Les différentes altérations immunologiques du myélome sont commentées, et les diverses théories proposées pour l'explication de l'altération fonctionnelle des cellules B dans cette maladie sont signalées. Enfin, on remarque la fonction attribuée aux cellules de suppression.

## PE3KME

Spaijoc, P. n jp. Miro\*ectBeiH8H nuejioita.HmíyH0uoPHsecKoe IICCíie JOBanua.  
Rev Cub Med 20: 4, 1981.

B lacTOfmeB pacora roBopHTCH, mto ohjio npoBeaieo jiccieflOB8HHa b rpyne naunautoB uHQiectBOBHofl hiiojiouoh ia pa3M^Hux \$aaax- paaBETHH atoro 38OcuioBaiiH. B nouenr doctahobko jHarnosa cpez nao ananQHKH jaikoihtob, jihm\$ouhtob, 'poseTica IS, po3OTOK EAC aOaacTH^eckoro npeo0pa30BaHHH; BuaBanoro \$nTOreMarjiyTHBHB0u - (PH^)  
Ohjui a HopiraiiBHKx paMKax. J jia8\*ihuiix nauweBTOB onjih o(5na pyxeHU neftKonaHHH, jiHu\$oneii!fl, nonmenne sCcojdtbhx SBa^aHHfl- jmM^oanToB, oopaaoBaHHMX po3eTKaiin K h cHuieMna OTBeTa ia PHA Iiojihkjiob8iitHuq «MiiyHorjrooy^HHU <5biJin noHH^eHirHMK K8K y nauBOB\* TOB, KOTiipHe OHJT1 T8K 0 y Tex KOTOpae HO <5IJIU Be^HUW.  
OOcyxiaDTCH' pa3JiH<iBHO HiiuyHo^orH^eckHe napymeHHH uHOJIIOUH, a - TaK^e TOOPHH, BHfIBHHyTHO 3JiH 00BHCH8HHH (fiyHKqiiOHaiiBBHX H8pyiDO Bali RHOTOK E np0 3TOU 38OOJ!0BaHHM. IioJ'lepKHB88TCfl (JyHKIJHH, KO fopyD BwnojuiHDT cynp0copHUO KJIOTKH.

## BIBLIOGRAFIA

1. Broder, S. et al. Suppressor cells in neoplastic disease. J Natl Cancer Inst 61: 5, 1978.
2. Ftuz-Argüelles, G.J.; E. Diaz-Jouanen. Algunos aspectos inmunológicos de los síndromes linfoproliferativos. Rev Invest Clin (Méx.) 31: 181, 1979.
3. Podleski, W.K. Cytodestructive mechanisms provoked by lymphocytes. Am J Med 61: 1, 1976.
4. Salmon, S.E.; M. Seligmann. B-cell neoplasia in man. Lancet 11: 1230, 1974.
5. Bachmann, A.E. et al. Linfopatias malignas. Medicina 38: 859, 1978.
6. Astaldi, G. et al. Lymphocyte immunological patterns in leukemia. A review. Haematologia 9: 21, 1975.
7. Shohat, B.; H. Joshua. Formation of mouse red cell rosettes by lymphocytes from patients with chronic lymphocytic leukemia and assessment of T-cell function. Clin Immunol Immunopathol 6: 389, 1976.
8. Fernández, O. y otros. Disfunción plaquetaria en la enfermedad de Kahler. A propósito de dos observaciones. Rev Cub Med 17: 365, 1978.
9. Instituto de Hematología e Inmunología. Normas terapéuticas. Mieloma Múltiple. Ciudad de La Habana, 1975.
10. Boyüm, A. Isolation of mononuclear cells and granulocytes from human blood. Isolation of mononuclear cells by one centrifugation and of granulocytes by combining centrifugation and sedimentation at 1 g. Scand J Clin Lab Invest 21 [Sup. 97]: 77, 1968.
11. Bach, J.F. Evaluation of T-cells and thymic serum factors in man using the rosette technique. Transplant Rev 16: 196, 1973.
12. Stjernswärd, J. et al. Lymphopenia and change in distribution of human B and T lymphocytes on peripheral blood induced by irradiation for mammary carcinoma. Lancet 1: 1352, 1972.
13. Dionigi, fi. et al. Cyclic variation in the response of lymphocytes to Phytohemagglutinin in healthy individuals. Transplantation 16: 550, 1973.
14. Broder, S. Suppressor cells in the humoral immunodeficiency of multiple myeloma. Pp. 231-233. En: Waldmann, T.A. (moderator). Disorders of suppressor immunoregulatory cells in the pathogenesis of immunodeficiency and autoimmunity. Ann Intern Med 88: 226, 1978.
15. Mellstedt, H. et al. In vitro studies of lymphocytes from patients with plasma cell myeloma. II. Characterization by cell surface markers. Clin Exp Immunol 15: 321, 1978.
16. Husz, S. et al. B and T cell markers of bone marrow and peripheral blood lymphoid cells in patients with paraproteinemia. Acta Haematol 57: 321, 1977.
17. Preudhomme, J.L. et al. Idiotype bearing and antigen-binding receptors produced by blood T lymphocytes in a case of human myeloma. Eur J Immunol 7: 840, 1977.

18. *Knapp, W. et al.* Surface immunoglobulins in chronic lymphatic leukaemia, macroglobulinaemia and myelomatosis. *Clin Exp Immunol* 16: 541, 1974.
19. *Harris, J.; R. C. Bagai.* Estados de deficiencia immune asociados con enfermedades malignas del hombre. *Clin Med North Am* 56: 501, 1972.
20. *Mellstedt, H.; G. Holm.* In vitro studies of lymphocytes from patients with plasma cell myeloma. I. Stimulation by mitogens and cytotoxic activities. *Clin Exp Immunol* 15: 309, 1973.
21. *Weits, J. et al.* Cellular immunocompetence in asymptomatic paraproteinaemia. *Acta Med Scand* 202: 17, 1977.
22. *Salmon, S.E.; H.H. Fudenberg.* Abnormal nucleic acid metabolism of lymphocytes in plasmacell myeloma and macroglobulinemia. *Blood* 33: 300, 1969.
23. *Campbell, A.E. et al.* Lymphocyte transformation in patients with paraproteinaemia. *Br J Haematol* 29: 179, 1975.
24. *Heller, P.* The mechanism of the immunologic deficiency in myeloma of man and mouse. *Blut* 37: 65, 1978.
25. *Seligman, M.; J.C. Brouet.* Antibody activity of human myeloma globulins. *Sem Hematol* 10: 163, 1973.
26. *Meyskens, F.L. et al.* Biochemical detection of oncornaviruslike A particle activity In human myeloma. *Blood* 50 (Supp.) 22, 1977.
27. *Salmon, S.E.* Immunoglobulin synthesis and tumor kinetics of multiple myeloma. *Semin Hematol* 10: 135, 1973.
28. *Broder, S.; T.A. Waldmann.* The suppressorcell network In cancer. *N Engl J Med* 299: 1281. 1978.
29. *Lalwt, N. et al.* T-cell neoplasm induced by subcutaneous transplantation of a plasmacytoma: characterization of tumor cells. *Cell Immunol* 34: 180, 1977.
30. *Katzmann, J. A.* Myeloma-induced immunosuppression: a multistep mechanism. *J Immunol* 121: 1405, 1978.

Recibido: noviembre 29, 1979.  
Aprobado: julio 25, 1980.

Dr. Porfirio Hernández  
Instituto de Hematología e Inmunología  
Apartado 8070  
Ciudad de La Habana.