

HOSPITAL PROVINCIAL CLINICOQUIRURGICO DOCENTE "JOSE RAMON LOPEZ TABRANE". MATANZAS

## **Enfermedad de Paget y mieloma múltiple: evolución final hacia un síndrome linfoproliferativo indiferenciado. Reporte de un caso**

Por los Dres.:

PEDRO R. CARO PEREZ\* MIRIAM FUMERO VALDES\*\*, MIRTA PINAL BORGES\*\*\*, FULGENCIO VALERON ALVAREZ\*\*\*\*

Caro Pérez, P. R. y otros. *Enfermedad de Paget y mieloma múltiple: evolución final hacia un síndrome linfoproliferativo indiferenciado. Reporte de un caso.* Rev Cub Med 23: 6, 1984.

Se presenta un nuevo caso en el que coexisten la enfermedad de Paget y el mieloma múltiple, el cual evolucionó finalmente hacia un síndrome linfoproliferativo indiferenciado. Se hace una revisión de los posibles factores involucrados en esta asociación y se analizan los factores a favor y en contra de la coexistencia fortuita o de la transformación.

### **INTRODUCCION**

La enfermedad de Paget es una enfermedad del tejido óseo caracterizada por destrucción seguida de reconstrucción irregular y desorganizada, que produce pérdida de la arquitectura normal del hueso.<sup>1</sup> El mieloma múltiple es una enfermedad del tejido hemolinfopoyético caracterizada por proliferación neoplásica de células plasmáticas que infiltran la médula ósea, y que se acompaña en la mayor parte de los casos de producción de inmunoglobulinas anormales de tipo monoclonal.<sup>2</sup>

La asociación de ambas enfermedades se ha considerado rara, pues se han informado solamente treinta casos en que ambas coinciden.<sup>3,5</sup>

\*Especialista de I grado en Hematología Clínica. Hospital Provincial de Matanzas.

\*\*Especialista de I grado en Radiología. Hospital Provincial de Matanzas.

\*\*\* Especialista de I grado en Medicina Interna. Hospital Provincial de Matanzas.

\*\*\*\* Especialista de I grado en Anatomía Patológica. Hospital Provincial de Matanzas

La evolución ulterior de un mieloma múltiple hacia un proceso linfoproliferativo o mieloproliferativo indiferenciado es más frecuente.<sup>2</sup>

El propósito de este trabajo es informar un nuevo caso en que se asocian la enfermedad de Paget y el mieloma múltiple, el cual en su estadio final presentó un síndrome linfoproliferativo indiferenciado.

#### *Presentación del caso*

Paciente de 59 años de edad, de la raza blanca, del sexo masculino, con antecedentes de habersele diagnosticado enfermedad de Paget hace seis años y de haber estado ingresado hace dos meses por fractura del codo derecho. Refiere desde esa época pérdida del apetito, astenia y pérdida de peso, que no precisa. Ahora es ingresado por dolor en región anteroinferior del hemitórax izquierdo, punzante, sin irradiación, no relacionado con esfuerzos, acompañado de tos no productiva y fiebre de 38°C.

Al examen físico presentaba como datos positivos: mucosas hipocoloreadas, deambulaba con dificultad por quejarse de dolores óseos generalizados, aumento de volumen en la articulación del codo derecho, acompañado de rubor, calor y dolor a los movimientos. Expansividad torácica globalmente disminuida y estertores crepitantes en la mitac inferior del hemitórax izquierdo.

Exámenes complementarios: Hb: 6 g%; leucocitos: 3 300 x mm<sup>3</sup>; segmentados: 53%; monocitos: 5%; linfocitos: 42%; plaquetas: 160 000 x mm<sup>3</sup>; reticulocitos: 1,3%; constantes corpusculares VCM: 92 y,<sup>3</sup>; HCM: 30  $\mu$ AJA; CHCM: 23%; eritrosedimentación: 116 mm. Medulograma (figura 1): fenómenos de Rouleaux. Depresión de los tres sistemas. Azul de prusia positivo. Aumento de células reticulares y linfoides. Infiltración del 50% por células plasmáticas. Hierro sérico: 77 mg%. Acido úrico: 16,1 mg%. Glicemia: 50 mg%. Creatinina: 1,8 mg%. Fosfatasa alcalina: 185 UI. Fosfatasa ácida: 0,4 UB. Bilirrubina directa: 0,1 mg%. Total: 0,2 mg%. Transaminasa pirúvica: 4 UI. Calcio sérico: 11,2 mg%. Fósforo sérico: 3,9 mg%. Prueba de Sia: positiva. Proteína de Bence Jones: negativa. Electroforesis de proteínas: Albúmina: 2,46 g%; Alfa 1: 0,70 g%; Alfa 2: 0,86 mg%; Beta: 0,90 g%; Gamma: 3,88 g% de base estrecha. Proteínas totales: 8,8 g%. Inmunolectroforesis de proteínas: marcado aumento de IgG con deformidad en la línea de precipitación y presencia de una doble línea que corre paralelamente hasta la dilución 1,37. Ausencia de IgA y de IgM.

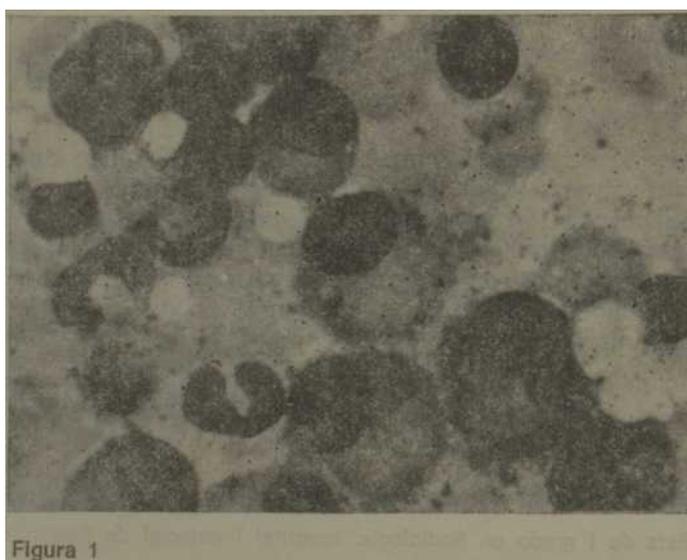


Figura 1

Biopsia de médula ósea (figura 2). En las espículas se observa un depósito excesivo del hueso neoformado y mal calcificado en zonas de resorción osteoclástica. Hay líneas estrechas de sustancia de cemento entre el hueso normal y los focos neoformados que producen el cuadro patognomónico de embaldosado o mosaico. En la médula ósea se observa un aumento marcado de células plasmáticas que ocupan todo el espacio medular. El diagnóstico de la biopsia fue enfermedad de Paget asociada con un mieloma múltiple.

Rx de tórax: Proceso de condensación de aspecto inflamatorio paracardiaco izquierdo. Encuesta ósea: Aumento generalizado de la transparencia ósea evidente, sobre todo, en la columna vertebral, áreas de la pelvis, extremidad superior de ambos fémures y articulaciones de las rodillas: en los cuerpos vertebrales dorsolumbares se observa un trabeculado óseo grueso con contornos escleróticos de los cuerpos vertebrales. Dicho trabeculado sigue las líneas de fuerza, y algunas muestran tendencia a la configuración de vértebra en pez, mientras otras están francamente aplastadas. En la pelvis (figura 3) es evidente la presencia del trabeculado óseo grueso que alterna con áreas de rarefacción ósea, que sigue las líneas de fuerza.

Existe engrosamiento de la cortical ósea, sobre todo en los huesos largos y en la pelvis. En el cráneo observamos signos de osteoporosis y varias imágenes osteolíticas sin reacción esclerótica.

Hemocultivos: estafilococo coagulasa positivo. Esputo bacteriológico: klebsiella. Esputo BAAR: negativo. Urocultivo: sin crecimiento bacteriano. Exudado faríngeo: estafilococo coagulasa positivo.

Se inició tratamiento con cefalotina y gentamicina. A los 15 días hubo desaparición del proceso inflamatorio del aparato respiratorio, pero persistía la fiebre, la toma del estado general y el dolor con aumento de volumen del codo derecho. Se planteó osteomielitis del húmero, infiltración por células mielomatosas o alergia al material de osteosíntesis. Se realizó intervención quirúrgica con extracción de dicho material, después de lo cual desapareció la fiebre y mejoró el estado general, lo que permitió iniciar tratamiento citotóxico con el siguiente esquema: ciclofosfamida: 15 mg/kg y merfalan: 0,5 mg/kg los días 1 y 8. Nerobol: 1 mg/kg y prednisona: 40 mg/m<sup>2</sup> diariamente durante 15 días. Este ciclo se administraba una vez al mes.



Figura 2

El paciente fue dado de alta a los 65 días de su ingreso y se siguió en consulta externa del servicio de hematología. Después de un período de notable mejoría clínica ingresó a los **10** meses del diagnóstico inicial por descompensación cardiovascular y neumopatía aguda inflamatoria. A pesar de las medidas terapéuticas indicadas, el paciente falleció. Por el poco tiempo de estadía y la evolución aguda, fue imposible realizarle inmunoelectroforesis y medulograma.

Resultado de la necropsia: Síndrome linfoproliferativo indiferenciado con lesiones óseas multifocales (figura 4) e infiltración adénica, hepatoesplénica, renal y pulmonar. Edema agudo del pulmón. Hemorragia pulmonar y gástrica. Esteatosis hepática severa Enfermedad de Paget ósea.



Figura 3

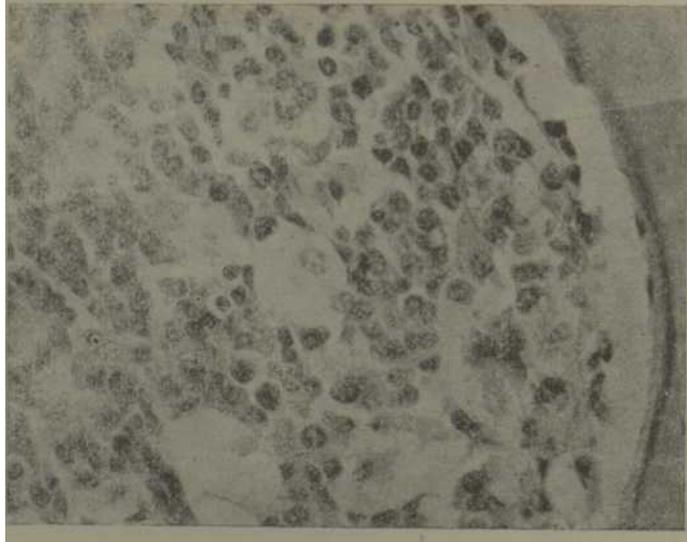


Figura 4

## DISCUSION

Aunque la frecuencia exacta de transformación maligna en la enfermedad de Paget ha variado, según diversas estadísticas,<sup>6</sup> sin duda alguna constituye junto a las fracturas patológicas la complicación más frecuente: así, se ha planteado que el riesgo de transformación hacia un sarcoma óseo (osteosarcoma, condrosarcoma o fibrosarcoma) es 30 veces mayor en los pacientes con enfermedad de Paget que en la población general.<sup>6</sup> También se ha informado tumor de células gigantes asociado a enfermedad de Paget.<sup>7</sup>

La primera observación referente a la coexistencia en un mismo paciente de plasmocitoma y enfermedad de Paget, la hizo *William* en 1909,<sup>8</sup> quien manifestó que el plasmocitoma era la neoplasia que más frecuentemente se asociaba a la enfermedad de Paget, lo que no fue confirmado por datos estadísticos posteriores.<sup>6</sup>

En 1951, *Gross y Gelin*,<sup>9</sup> informan un caso muy demostrativo en el cual coexistían en un mismo hueso ambas enfermedades e introducen el concepto de degeneración mielomatosa de la enfermedad de Paget. En 1964, *Bedard y Uhthoff*,<sup>10</sup> ponen en duda el concepto expresado por *Gelin y Gross*, al plantear que esta asociación era difícil de precisar y que podría tratarse de una simple coexistencia: así surge la interrogante actual de si esta relación es una simple asociación fortuita o se trata de una transformación maligna.

En favor de una asociación fortuita, están la edad de presentación de ambas enfermedades y el sexo, las estadísticas, la anatomía patológica y las consideraciones biológicas.

El hecho de que ambas enfermedades sean más frecuentes a la misma edad<sup>11,12</sup> y de que en ambas haya un ligero predominio del sexo masculino, lo cual se mantiene en los casos informados,<sup>3</sup> hacen que la asociación fortuita tenga mayores posibilidades como teoría.

Entre los años 1949 y 1953, de un millón de pacientes admitidos en el Hospital de Veteranos de Dearborn, *Gradetr y Moynihan*<sup>13</sup> encontraron un caso de enfermedad de Paget por cada 830 hospitalizados y un caso de mieloma múltiple por cada 1111 ingresados e informaron dos casos en que ambas enfermedades coexistían.

*Rosenkrant y Gluckman*<sup>14</sup> revisaron las estadísticas de pacientes dados de alta en varios hospitales y ciudades y encontraron dos pacientes en 1 955 428 enfermos. Más recientemente, *Amiguís y colaboradores*<sup>4</sup> informaron 12 casos con mieloma y 47 con enfermedad de Paget en 250 000 ingresos y, en tres casos, se asociaban ambas enfermedades. Las diferencias significativas entre los datos de este último autor y lo anteriormente informado, puede relacionarse con el número menor de casos revisados. El simple examen matemático muestra lo raro de esta asociación y aboga en favor del carácter fortuito.

Los informes de casos de enfermedad de Paget de forma monostática con toma mielomatosa a otro nivel,<sup>3</sup> y el hecho de que ésta es una enfermedad propia del tejido óseo donde la actividad celular es osteoblástica y osteoclástica, mientras el mieloma es una enfermedad del tejido hemolinfopoyético medular

donde la célula que participa es el plasmocito que no guarda relación biológica con el tejido óseo, hablan también a favor de la asociación fortuita.

Hay datos que abogan a favor de la transformación maligna de la enfermedad de Paget, sobre todo en los casos como el que informamos en este trabajo, en el cual la enfermedad de Paget precedió al mieloma y las lesiones mielomatosas y pagéticas existían en el mismo hueso. Al respecto, *Heilman*<sup>15</sup> ha planteado la irritación crónica y el estado distrófico del hueso neoformado; *Lievre*,<sup>16</sup> los trastornos de la vascularización del hueso pagético producidos por la pérdida de la estructura; y *Speel*,<sup>1</sup> la joven edad celular del tejido pagético por aumento de las mitosis. Sin duda, todos estos factores desempeñan una función en el mecanismo de transformación maligna, bien aislados o en conjunto, pero su valor es mayor para explicar el desarrollo de un osteosarcoma que el de un plasmocitoma.

Recientemente, se han informado otras discrasias de células plasmáticas, tales como macroglobulinemia de Waldenström<sup>17</sup> y gammapatía monoclonal idiopática<sup>18</sup> en asociación con la enfermedad de Paget, y se ha planteado por el descubrimiento simultáneo de ambas lesiones una reacción pagetoide del hueso, secundaria a la infiltración medular. Esto no es aplicable en nuestro caso, pues la enfermedad de Paget había sido diagnosticada seis años antes y no había evidencias clínicas ni humorales ni radiográficas en el diagnóstico inicial.

En el caso que informamos en este trabajo, el diagnóstico de mieloma múltiple se fundamentó en los siguientes criterios: aumento de células plasmáticas en la médula ósea de un 50%; presencia de lesiones osteolíticas en el estudio radiográfico; y por la demostración de una paraproteína en el suero por electroforesis e inmunoelectroforesis de proteínas.

El hallazgo en la necropsia de gran cantidad de histiocitos y de células linfoides indiferenciadas que infiltran la médula ósea y otros órganos, plantea la transformación ulterior hacia un proceso linfoproliferativo indiferenciado. La leucemia aguda en el curso de un mieloma múltiple, es cien a doscientas veces más frecuente que la correspondiente a poblaciones de la misma edad, por lo que se ha planteado que esta enfermedad predispone a esta complicación, o que las drogas citotóxicas utilizadas en su tratamiento pueden inducir este segundo proceso.<sup>2</sup>

Las alteraciones del medio ambiente medular producidas por la enfermedad de Paget pudieron ser un factor adicional en la transformación hacia un proceso linfoproliferativo más indiferenciado en este paciente.

El conocimiento de otros casos de discrasias de células plasmáticas asociadas a la enfermedad de Paget, aumenta el interés sobre el tema en cuestión y pone en duda los datos que abogan en favor de una simple coexistencia fortuita. Consideramos que sería útil publicar nuevos casos y analizar la incidencia de ambas enfermedades en nuestro medio, lo cual aclararía dudas acerca del valor real de esta aparentemente rara asociación.

## SUMMARY

Caro Pérez, P. R. et al. *Paget's disease and múltiple myeloma: final evolution toward undifferentiate lymphoproliferative syndrome. Report of a case.* Rev Cub Med 23: 6, 1984.

A new case where Paget's disease and múltiple myeloma coexist, finally evolving to an undifferentiate lymphoproliferative syndrome, is presented. A review is made on possible factors involved in such association, and factors in favor of or against accidental coexistence or transformation are analyzed.

## RÉSUMÉ

Caro Pérez, P. R. et al. *Maladie de Paget et myélome múltiple: évolution finale vers un syndrome lymphoprolifératif indifférencié. A propos d'un cas.* Rev Cub Med 23: 6, 1984.

il est rapporté un nouveau cas chez lequel coexistent la maladie de Paget et le myélome múltiple, et qui a finalement évolué vers un syndrome lymphoprolifératif indifférencié. On fait une revue des possibles facteurs impliqués dans cette association et on analyse les facteurs en faveur et contre la coexistence fortuite ou de la transformation.

## BIBLIOGRAFIA

1. *Nagant, Ch. D.; S. M. Krane:* Paget's disease of bone: clinical and metabolic observaron. *Medicine (Baltimore)* 43: 233, 1964.
2. *Paredes, J. M.; B. S. Mitchell:* Mieloma múltiple: Conceptos actuales sobre diagnóstico y tratamiento. *Clin Med Na* 4: 719, 1980.
3. *Mabille, J. P. et al.:* Maladie de Paget et myélome. Coexistence ou transformation? *Med Int* 12: 27, 1977.
4. *Amiguís, H. et al.:* Maladie de Paget et myélome. Rapport de 3 nouvelles observations. *Nouv Presse Med* 6: 2605, 1977.
5. *Carcassome, G. et al.:* The association of a myeloma and Paget's disease. *Ann Med Interne* 130: 177, 1979.
6. *Price, C. H. A.:* The incidence of osteogenic sarcoma in Southwest England and its relationship to Paget's disease of bone. *J Bone Joint Surg (Am)* 44B: 366, 1962.
7. *Pearlman, A. W.; M. Friedman:* Radiation therapy of benign giant cell tumor arising in Paget's disease of bone. Isoeffect recovery study. *Am J Roentgenol* 102: 645, 1968.
8. *William, W. R.:* Nature of osteítis deformans (Paget) and its relation to malignant neoplasia. *Lancet* 2: 1543, 1909.
9. *Gross, R. J.; G. Gelin:* Múltiple myeloma complicating Paget's disease. *Am J Roentgenol* 65: 585, 1951.
10. *Bedard, P.; H. K. Unthoff:* Myélome et Paget. *Union Med Can* 93: 19, 1964.
11. *Poreta, C. A. et al.:* Sarcoma in Paget's disease of bone. *J Bone Joint Surg (Am)* 39A: 1315, 1957.
12. *Lebon, J. et al.:* Manifestations cliniques initiales du myélome múltiple. *Nouv Presse Med* 64: 587, 1956.
13. *Gradetr, J. et al.:* Múltiple myeloma and osteogenic sarcoma in a patient with Paget's disease. *JAMA* 8: 176, 1961.
14. *Rosenkrantz, L. A.; E. C. Gluckman:* Coexistence of Paget's disease of bone and múltiple myeloma. Case report of two patients. *Am J Roentgenol* 78: 30, 1957.
15. *Heilman, N.:* Plasmocytome greffé sur une osteomyélite chronique asocié á une maladie de Paget. *Munch Med Wochenschr* 99: 1586, 1957.
16. *Lievre, J. A.:* La maladie osseuse de Paget. *Praxis* 56: 1252, 1967.
17. *Vesin, P.; R. Kalifat:* Maladie de Waldenstrom accompagnée d'ostéocondensation. *Nouv Presse Med* 4: 1508, 1975.
18. *Cassuto, J. P. et al.:* Paget's disease and monoclonal IgM kappa dysglobulinemia. *Nouv Presse Med* 5: 2167, 1976.

Recibido: 30 de noviembre de 1982.  
Aprobado: 30 de noviembre de 1982.

Dr. **Pedro R. Caro Pérez**  
Apartado de Correos 10  
Varadero  
Provincia de Matanzas.

HOSPITAL MILITAR "Dr. CARLOS J. FINLAY"

## Complicaciones del tratamiento en la diabetes insípida verdadera

Por los Dres.:

MANUEL VALES GARCIA\*, VILMA LLERENA MARTINEZ\*\* y Prof. ERNESTO ALAVEZ MARTIN\*\*\*

Vales García, M. y otros. *Complicaciones del tratamiento en la diabetes Insípida verdadera*. Rev Cub Med 23 : 6, 1984.

Se realiza el análisis de las complicaciones, aparecidas durante el tratamiento médico de un grupo de pacientes que padecen de diabetes insípida verdadera, tanto de causa primaria como secundaria. En nuestra serie los medicamentos que tuvieron mayor cantidad de efectos colaterales fueron la carbamazepina y la clorpropamida, aunque esto, en forma transitoria y el más inocuo resultó ser el clofibrate.

### INTRODUCCION

La diabetes insípida verdadera es una entidad clínica poco frecuente, que se caracteriza por un síndrome poliúricopolidipsico de baja densidad y que clásicamente, se considera secundario a insuficiente producción o secreción de hormona antidiurética en el sistema hipotálamo neurohipofisario.

\* Cap. (SM). Especialista de I grado en endocrinología. Hospital "Carlos J. Finlay". Ciudad de La Habana.

\*\* Especialista de I grado en endocrinología. Hospital Provincial Docente "Vladimir I. Lenin". Holguín.

\*\*\*Especialista de I grado en endocrinología. Subdirector de atención médica del Instituto Nacional de Endocrinología y Metabolismo. Ciudad de La Habana.