

Uso de la ortosarcolisina en el mieloma múltiple

Por el Dr.: JESÚS L. GANDUL PÉREZ 13

Gandul Pérez, J. L. *Uso de la ortosarcolisina en el mieloma múltiple. Rev. Cub. M -d. 13: 4, 1974.*

Se discute la evaluación de la terapéutica en 10 pacientes con mieloma múltiple, describiéndose el resultado obtenido con el uso de la dl-ortosarcolisina. Se vio una buena respuesta con relación a los parámetros clínicos y de laboratorio usados. Las manifestaciones tóxicas no estuvieron presentes, debido al uso racional del medicamento. Las remisiones de la enfermedad fueron más evidentes al inicio de la terapéutica con el medicamento antes mencionado, que en su uso en etapas posteriores. La sobrevivencia obtenida, nos obliga a realizar un estudio más profundo del uso de esta sustancia alquilante en el mieloma múltiple.

INTRODUCCION

Durante los últimos años, el desarrollo en el tratamiento del mieloma múltiple ha creado un criterio optimista con respecto al futuro de esta enfermedad. La mayoría de los pacientes pueden ser tratados sin mantenerlos hospitalizados mucho tiempo y algunos pueden retornar a la producción. A ello ha ayudado, el mejor conocimiento de sus manifestaciones clínicas, fisiopatología e inmunológica, debido a lo cual el diagnóstico puede realizarse ante que las lesiones destructivas aparezcan. Los criterios más recientes se pueden considerar de gran valor diagnóstico, así como la evolución de la enfermedad y la respuesta a la terapéutica.

Actualmente el uso de las mostazas de la fenilalanina,^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11} 1-parafenilalanina, deortosarcolisina, demetasarcolisina y la ciclofosfaniida, todos

agentes alquilantes, producen una mejoría objetiva en estos enfermos por lo menos en el 40- 50% de los casos tratados. En la actualidad sólo la 1-parafenilalanina ha sido utilizada ampliamente.^{12,13} Respecto a otras fenilalaninas (dl-ortosarcolisina y la dl-metasarcolisina), poco empleadas, sobre todo *Rukinty y Larionov* han dado a conocer una respuesta similar al melfalan, por lo que hemos utilizado la dl-ortosarcolisina en un grupo, de pacientes a quienes se les siguió su caso por un período de tiempo que osciló entre 2 y 4 años. En él se ha demostrado recientemente, que el uretano no es superior ni a su placebo, corticoide o radioterapia.

MATERIAL Y METODO

Se estudiaron y trataron 10 pacientes con el diagnóstico de mieloma múltiple, basándose el mismo fundamentalmente en el estudio electroforético, inmunoglobulínico i4,i5,i6,ir,is,i2,i9 y biopsia medular, de

mostrando las células plasmáticas atípicas que caracterizan a la enfermedad.

Se usaron como parámetros, tanto diagnóstico como evolutivo y de respuesta al tratamiento, la anemia,^{20,21>22} los dolores osteóscopos,^{1,23} la eritrosedimentación¹⁸ y la electroforesis de proteína;^{24-25'26'27'28'29' 31} se empleó la ortosarcolisina (vía bucal, tabl. 10 mg), siguiendo el siguiente esquema:

1 ra. semana — 1er. día 50 mg y 30 mg diarios durante 6 días.

2da. semana — 10-20 mg/día.

8va, 12da. semana — 10 mg en días alternos.

A partir de ésta se suspendía hasta la próxima recaída, la que se manifiesta por la reaparición de los síntomas y el aumento de la eritro y la gamma.

Durante el tratamiento se efectuaron hemogramas de control, suspendido transitoriamente el medicamento, si los leucocitos eran menos de 5 000/mnr o si las plaquetas bajaban de 100 000.

COMENTARIOS

De un total de 10 casos, todos mostraron una buena respuesta objetiva en el 1er. ingreso; los pacientes manifestaron una dramática respuesta con la liberación de los síntomas, fundamentalmente el dolor, y con aumento de la actividad.

Sin embargo, en 2 de ellos la remisión sólo duró de 3 a 4 meses, y en 4, más de 15 meses.

Solamente en uno de ellos hubo recaídas, oscilando éstas alrededor de 4 a 6 veces. Ningún paciente mostró signos de toxicidad, pero 5 de ellos fallecieron, haciendo un promedio de fallecidos dentro del período de 3 a 4 años después del diagnóstico.

La buena respuesta al tratamiento se evidenció por cambios sustanciales en las proteínas del suero; la plasmocitosis medular disminuyó significativamente; la anemia mejoró en los primeros ingresos a medida que ocurrían las recaídas, y aunque mejoraban, no llegaban a la normalidad.

De los 10 casos, es de señalar que los IgA tuvieron menor respuesta que los IgG, pero éstos tuvieron más recaídas y las remisiones fueron más cortas.

Las alteraciones óseas no sufrieron cambios, en relación con el tratamiento.

En general, las remisiones oscilaron entre 3 y 11 meses, con un caso que se mantuvo más de 3 años asintomático.

El análisis de estos casos con buena respuesta arroja una sobrevivencia que osciló entre 18 meses y 4 años.

Sin embargo, en un grupo control sin tratamiento, el aumento de la sobrevivencia de estos casos no puede ser atribuido a la terapéutica, no obstante, abre una puerta a la investigación en el uso de este agente alquilante.

CRITERIO DIAGNOSTICO							
Caso No.	Anemia	D.O.A.	Eritro acelerado	Hiperglo- bulinemia	I.G.	Células plasmáticas en médulas	Proteínas B.J.
1	+	+	↗	↗	IgG	+	-
2	+	+	↗	↗	—	+	-
3	-	+	↗	↗	IgG	+	+
4	+	+	↗	↗	IgG	+	+
5	+	+	↗	↗	IgG	+	-
6	+	+	↗	↗	IgG	+	+
7	+	+	↗	↗	IgA	+	-
8	+	+	↘	N	IgD	+	-
9	+	+	↗	↗	IgG	+	+
10	-	+	↗	↗	IgG	+	-

PRIMER INGRESO										
	Caso 1		Caso 2		Caso 3		Caso 4		Caso 5	
	A	D	A	D	A	D	A	2	A	D
Eritrosedimentación	118	25	120	32	10	22	98	17	120	31
Hemoglobina	8,6	1,9	9,2	11	9,2	12	10	12	8,7	10,2
Hematócrito	27	39	27	37	32	39	37	39,8	23	35
A. úrico	7,2	4,3	9,1	5	6	3,2	7	4	7,2	5
Globulina										
α_1	↗	↗	Li- ge- ra				↗	N		
α_2										
β										
γ			↗	Li- ge- ra.	↗	N	↗			Li- ge- ra. ↗

	Tiempo de remisión	Recaídas	Sobrevivencia	Muertos
Caso No. 1	13 meses	4	2 años	+
Caso No. 2	6 ..	2	18 ..	+
Caso No. 3	18 ..	3	+ 4 ..	-
Caso No. 4	10 ..	2	+ 2 ..	-
Caso No. 5	4 ..	6	2 ..	+
Caso No. 6	3 ..	6	3 ..	+
Caso No. 7	8 ..	4	3 ..	+
Caso No. 8	16 ..	4	4 ..	+
Caso No. 9	18 ..	3	+ 3½ ..	-
Caso No. 10	+ 3 años	0	+ 3 ..	-

	Caso 6		Caso 7		Caso 8		Caso 9		Caso 10	
	A	D	A	D	A	D.	A	D	A	D
Eritrosedimentación	125	31	107	25	10	17	107	25	120	21
Hemoglobina	9	10	97	11	8,2	11	9,1	10	9	12
Hematócrito	29	33	31	39	34	41	32	35	31	40
A. úrico	6,4	3,7	7,1	2,2	4,8	3,2	7,6	5,1	3,1	2
Globulina										
1										
2										
	↗	N	↗	N	N	N	↗	Li-ge-ra.	↗	N

SUMMARY

Gandul Pérez, J. L. *Use of orthosarccr/Vsine in múltiple mye/oma. Rev. Culi. Med. 13: 4. 1974.*

Therapeutic a^sesanflGéJit in - 10 patients with múltiple myeloma is discussed and results obtained ■with the uss of di orthosarcolysine are described.. A good response with res pee t to clinical and laboratory used para me te rs was observed. Toxic manifestations were no observed due to the rational use of t'h& drug. Disease remissions were more evident at the beginning of the treatment with the above-mentioned drug than during its use at later stages. The survival rate obtained leads us to make a deeper study on the use of this alkilating substance in múltiple myeloma..

RESUME

Gandul Pérez, J. L. *Administration de Vortosarcolisme dans le myelome múltiple. RevunCub. 8 Med. 13: 4, 1974. ,*

I. évaluation de la thérapeutique dans 10 malades á myelome múltiple est discutée, en décri- vant le résultat obtenu avec 1 administration de la dl-ortosarcolisme. On observe une bonne ieponse par rapport aux paramètres cliniques et de laboratoiiie employés. Il n'y a pas eu de manifestations toxiques grâce á 1 administration ratiouelle du m^dieament. Les rémissions de la mal adié ons été plus evidentes au commencement de la thérapeutique que dans les étapes postérieures. La survivence obtenue nous oblige a réaliser une. étude plus profonde de 1 administration de cette substance dans le myelome múltiple^ ■

PE3KME

PaHflyji X.JI. npraeHeHue OpT0capK0jra3HHa b cuyiaie MHOxecTBeHHOñ mejiOMH. **Rev Cub Med 13: 4, '1974.**

ÓticyxjiaeTCfl ijeHHocTB jieneHHH y 10 Óojilhux MHOsecLTBeHHOH MHejioMoi h onHCHBaeTCH pe3yjiBTaT npir ncn0JiB30BaHimdl -0pT0capK0Jia3iraa. ÚTMemnaci. nojioxHTejiBHaa pearainH no OTHomeHino K npraeHeHHHM JiaóopaTop- hhh h KjiiffitEraecKHM napawieTpaM. He óhjio TOKciTHeckHX HBjieHm, TaK KaK Jie- KapcTBO npmteiuuocB pauaoHajiBHo. ATeHyHpoBafms 3aOo.neBaHHH óbuio tíojee cqeBimHHM b HanaJie jie^eHHH yKa3aHHHM MefHKaMeHTOM, *ieM npn ero npime- HeHHH b nocJieflyMUffx aTanax. üojiyqeHHaH nepesuiBaeMocTB sacTaanneT Hac npoBecTH óojiee rjiyóOKoe iisy'ieHiie npimeHeHaH 3Toro BemecTba npH MHose- CTBHHoi5 MiiiejioMe.

BIBLIOGRAFIA

1. —Finkel II. E. Curents concepts in the thie- rapy of múltiple myeloma. *Med. Clin. N. Am. 50: 1569, 6, 1966.*
2. —Harter J. G., et al. Studies of an intermit- tent corticosteroid dosage regimen. *New. Eng. J. Med. 269: 591, 1963.*
3. —Korst D. R., et al. Múltiple myeloma ana- lysis of cyclophosphamide therapy in 165 patients. *J.A.M.A. 189: 758, 1964.*
4. —Larinov et al. Studies on the anti-lunor activity of dl-sarcolysine. *Lancet 2: 169, 1955.*
5. —Maloney W. C., et al. The management of múltiple myeloma. *Med. Clin. N. Am. 46: 1379, 1962.*
- 6—Salmón S. E., et al. Gammaglobulin for immunoprophylaxis in múltiple myeloma. *New. Eng. J. Med. 1336: 277, 37, 1967.*
7. —Speed D. E., et al. Melphalan in the treat- men of myelomatosis. *Br. Med. J. 1: 1664, 1964.*
8. —Straigh F. E. Múltiple myeloma. Report of a case *O.S.O. M & G. P. 23: 294, 3, 1967.*
9. —Theologides A., et al. Cerebral toxoplasmo- sis in múltiple myeloma. *Ann. Int. Med. 64: 1071, 5, 1966.'*
- 10 *Turtellote C., et al. Prolonged remission of myeloma with cyclophosphamide. Arch. Int. Med. 113: 758, 5, 1954.*
11. —Waldenstrom J. Melphalan therapy in myelomatosis *Br. Med. J. 1: 1859, 1964.*
12. —Hobbes J. R. et al. Six cases of gamma D. myelomatosis. *Lancet 2: 614, 7464, 1966.*
13. —Lasser E. C. Myeloma protein precipitate in urography. *J.Á.M.A. 198: 945, 8, 1966.*
14. — Costea A'. Two myeloma globins (IgG and IgA) in one subject an one cell line. *AM. J. .Med. 42: 630, 4, 1967.*

15. —*Grain N.* Severe oral and perioral amyloidosis as a primary complication of multiple myeloma. *OS, OM Go.*: 23: 153-163, 21, 1967.
16. —*Driosholm A.* Turnover rate of myeloma proteins in serum and urine determined after intravital labelling with glycine 1-3-14. *Acta Med. Scand.* 169: 503-7, 5, 1965.
17. —*Fancy}, et al.* Plasmacell myeloma with D. myeloma protein (IgD myeloma). *Am. J. Med.* 45: 373, 3, 1968.
18. —*Hardison G. S.* The sedimentation rate. *J.A.M.A.* 204: 257, 3, 1967.
19. —*Rosem B. I., et al.* Multiple myeloma associated with two Serum M. compounds.
20. —*Bryan, C. W H e a l y J. K.* Acute renal failure in multiple myeloma. *Am. J. Med.* 44: 128, 1968.
21. —*Cline M., Barlie N.* Studies of the anemia of multiple myeloma. *Am. J. Med.* 33: 510, 4, 1962.
22. *Larsson S. O.* Myeloma and pernicious anemia. *Acta Med. Scand.* 172: 195, 2, 1962.
23. *Dyck P. J.* Peripheral neuropathy. *Med. Clin. N. Am.* 52: 895, 4, 1968.
24. *Imhof J. W., et al.* Atypical. Amyeloma. *Acta Med. Scand.* 170: 449, 4, 1961.
25. *Innes J., et al.* Myelomatosis. *Lancet* 1: 239, 7171, 1961.
26. *Martin N. M.* The incidence of myelomatosis. *Lancet* 1: 237, 7171, 1961.
27. —*Perillie P. E., et al.* Acute renal failure after intravenous pyelography in plasmacell myeloma.
28. —*Rosen S.* Multiply myeloma and nephrotic syndrome. *Am. J. Clin. Pathol.* 47: 567, 5, 1967.
29. —*Santiago Corchado M.* La disproteinemia del mieloma. *Rev. Clin. Esp. C:* 315, 5, 1966.
30. —*Smith E., et al.* Aggregation of IgG globulin in vivo (the hyperviscosity syndrome) in multiple myeloma. *Am. J. Med.* 39: 135, 1935.
31. —*Williams R. C.* Light-Chain disease and abortive variant of multiple myeloma. *Ann. Int. Med.* 65: 471, 3, 1966.
32. —*Gafini J.* On the origin of amyloid study of an amyloid tumor in myeloma. *Ann. Int. Med.* 65: 1031, 5, 1966.
33. —*Gleich G. et al.* Dysgammaglobulinemia in the presence of plasmacells. *New. Eng. Med.* 272: 331, 7, 1965.
34. —*Holí and J. F., et al.* A controlled trial of urethans treatment in multiple myeloma. *Blood* 27: 328, 1966.
35. —*Lin C. T., et al.* Bone marrow findings of reactive plasmacytosis. *Am J. Clin. Pathol.* 48: 546, 6, 1967.
36. —*Osserman E. F., et al.* Plasmacells myeloma clinical aspects. *New Eng. J. Med.* 261: 961: 932, y 1006, 1959.
37. —*Skoog W. A., et al.* Clinical an metabolic investigations of 8 cases of multiple myeloma during prolonged cyclophosphamide administration. *Am. J. Med.* 41: 176, 1966.