



11205 12 29 1
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

UTILIDAD DE LA DETERMINACIÓN DE LOS
NIVELES SÉRICOS DE PROTEÍNA C REACTIVA
Y BETA 2 MICROGLOBULINA EN EL MONITOREO
DE LA ACTIVIDAD TUMORAL EN LOS PACIENTES
CON MIELOMA MÚLTIPLE

TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
"PATOLOGÍA CLÍNICA"
P R E S E N T A :
DRA. GUADALUPE LOPEZ MOLINA

ASESORES: DR. JOSÉ DÍAZ MAQUEO.

DRA. ROSA M.A. GARCÍA ESCAMILLA.



MÉXICO, D. F.

275052
NOVIEMBRE 1997

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas

Tesis Digitales

Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

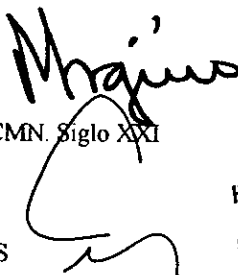
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TESIS

**UTILIDAD DE LA DETERMINACIÓN DE LOS NIVELES SÉRICOS DE
PROTEÍNA C REACTIVA Y BETA 2 MICROGLOBULINA EN LA
EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD TUMORAL EN LOS PACIENTES CON
MIELOMA MÚLTIPLE**

Dr. RUBEN ARGÜERO SÁNCHEZ

Director del Hospital de Cardiología de CMN. Siglo XXI



HOSP. DE CARDIOLOGIA
C.M.N. SIGLO XXI
DIV. DE ENSEÑANZA E
INVESTIGACION.

Dr. ARMANDO MANSILLA OLIVARES

Jefe de la división de Enseñanza e Investigación del Hospital de Cardiología del CMN.

Siglo XXI

Dr. ALONSO PEÑA GONZALEZ



Subjefe de la división de enseñanza e investigación del Hospital de Cardiología del

C.M.N Siglo XXI

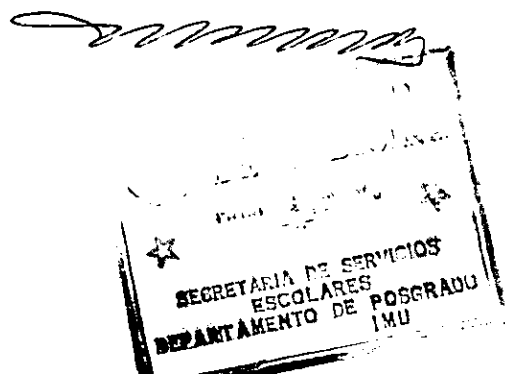
DR. JOSÉ DÍAZ MAQUEO

Jefe de Hematología del Hospital de Oncología del CMN. Siglo XXI



DRA. ROSA MA. GARCÍA ESCAMILLA

Titular de la especialidad en Patología Clínica



FE DE ERRATAS

Página 4 al final del primer renglón dice: en la realización de ésta, debe decir : en la realización de ésta tests.

Página 8 en el renglón 7 dice: Así en papel, debe decir: Así el papel.

Página 17 en el renglón 18 dice : determinación de Interleucina, debe decir : determinación de B-2 microglobulina.

Página 23 en el renglón 22 dice: y con niveles, debe decir: y 2 con niveles.

Página 36 en el renglón 3 dice: Los pacientes sin M.M. debe decir : Los pacientes con M.M.

Página 36 en el renglón 10 dice: Fallecieron 10 pacientes, debe decir: fallecieron 9 pacientes.

AGRADECIMIENTOS

Inicio agradeciendo a Dios la oportunidad de estar viva y el haber llegado hasta este momento de mi vida.

EN MEMORIA DE MI PADRE Agradezco a Dios la fortuna de haber tenido como padre a un “gran hombre”, “DON RAÚL LÓPEZ ESTRADA” quien siempre hizo honor a este título, esforzándose desde pequeño a aprovechar cada segundo de su existencia con un gran amor y respeto a Dios y a la vida, acrecentando día a día su gran calidad humana. Siempre me amo, me impulso y me enseñó a valorar la vida, al igual que ha mis hermanos; siendo esta mi gran herencia. Sin el no habría podido llegar a realizar todos mis sueños. Gracias papá.

También agradezco a Dios la fortuna de contar siempre con el amor y el apoyo de mi madre quien al lado de mi padre luchó siempre por todos sus hijos, Gracias por todo tu apoyo Mamá juntas lo logramos.

Agradezco al Dr. José Díaz Maqueo por haber confiado en mí, y por su apoyo en la realización de esta tesis, además de sus enseñanzas. Así mismo agradezco a la Dra. Edna García por su apoyo y gran calidad humana que fueron trascendentes para mí.

Agradezco a la Dra. Rosa Ma. García Escamilla por su apoyo durante la realización de esta tesis y en mi formación como Patóloga Clínica.

Agradezco el gran apoyo y enseñanzas que me brindó el Dr. Armando Mansilla Olivares durante los 3 años de la residencia, admirando su calidad humana y profesional.

Agradezco al Dr. Pablo Rivera por su gran apoyo en la realización de esta y por sus enseñanzas.

Agradezco al Dr. Natalio Gutiérrez por su apoyo en la realización de esta tesis y por el tiempo y esfuerzo que dedica a la formación de todos los residentes del hospital de cardiología.

Agradezco a la Dra. Moraly por la ayuda que me brindo en la realización de esta tesis.

Agradezco a los químicos Jesús torres, Natividad García, Mary Toxqui, Antonio Arano y a las químicas Pérez Pérez de los laboratorios de inmunología y radioinmunoanálisis de los hospitales de Cardiología y Oncología del C.M.N Siglo XXI por su gran apoyo en la realización de esta tesis; y a todo el personal de laboratorio que de alguna manera contribuyeron a la realización de esta tesis.

ÍNDICE

Objetivos	6
Antecedentes Científicos	7
Planteamiento del problema.....	13
Hipótesis	15
Identificación de variables.....	16
Material y Métodos	17
Criterios	21
Cronograma de actividades	22
Resultados	23
Discusión	35
Conclusiones	36
Referencias bibliográficas.....	37

OBJETIVO GENERAL

Determinar la utilidad de la cuantificación de los niveles séricos de Proteína C Reactiva en los casos de Mieloma Múltiple (M.M.) durante la evaluación de la actividad tumoral al diagnóstico de la enfermedad y posterior al primer ciclo de quimio y/o radioterapia .

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Realizar la estadificación de la neoplasia en los pacientes con M.M. de acuerdo a la clasificación de Durie y Salmon, con la determinación de los niveles séricos de hemoglobina, calcio, electroforesis de proteínas, determinación de la clase de inmunoglobulina producida por el mieloma (componente M), urea, creatinina, proteína de Bence Jones y la presencia, cantidad y localización de las lesiones líticas en hueso, al hacer el diagnóstico de la enfermedad.

Determinar los niveles séricos de proteína C reactiva (P.C.R.) en el suero de los pacientes con M.M. al realizar el diagnóstico de la enfermedad y posterior al primer ciclo de tratamiento con quimioterapia y/o radioterapia.

Determinar los niveles séricos de B2 microglobulina en los pacientes con M.M. al realizar el diagnóstico de la enfermedad y posterior al primer ciclo de tratamiento con quimioterapia y/o radioterapia.

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

El mieloma Múltiple (M.M.) es una neoplasia maligna de células plásticas , que sintetizan cantidades anormales de inmunoglobulinas (Ig) o fragmentos de las mismas (componente M), existe disminución en la producción de Ig normales, osteolisis y disfunción renal. En algunos casos no existe secreción de Ig o pueden encontrarse por debajo de los parámetros normales son los llamados mielomas no secretores. (1)

Su etiología es desconocida, aunque de manera interesante existen reportes en la literatura de que los implantes de silicon se asocian con el desarrollo de gamopatías monoclonales (2-3) Así como la exposición al Benceno y sus derivados (4) En la práctica clínica la presencia de gamopatías monoclonales se asocian con el desarrollo posterior de M.M.

FISIOPATOLOGÍA El evento transformante que lleva al desarrollo de M.M. probablemente ocurre a nivel de la célula madre hematopoyética (5), ya que expresa en su superficie antígenos de células plasmáticas y mieloides.

CITOCINAS Una vez que se ha establecido la línea celular del M.M. la interleucina -6 (IL-6) se ha reconocido como el mayor factor para su crecimiento en estadio temprano, mientras las células tardías son refractarias. (5-6). La secreción de IL-6 se lleva a cabo de manera autócrina como parácrina, es decir por las propias células de M.M o por células del estroma de la médula ósea (7-8), estas últimas producen el factor de crecimiento B1 que regula la secreción de esta citocina por varios tejidos, incluyendo a ellas mismas. (9)

Las células de M.M. aisladas tempranamente y cultivadas con IL-6 exógena rápidamente detienen su proliferación y la adhesión de células de M.M. con las del estroma de médula ósea sobreregular la secreción de IL-6 por estas últimas. (10)

Los niveles séricos de IL-6 en pacientes con M.M. se han correlacionado con un pobre pronóstico y una alta masa tumoral. (11-12-13)

Se ha demostrado que la IL-6 es también un factor de crecimiento para las células de plasmocitoma en el ratón. Así en papel patogénico de esta citocina en el M.M. se ha confirmado no solo en ratones transgénicos que sobre expresan la citocina, sino también en ratones deficientes de IL-6 (14).

Se ha mostrado que la IL-6 aumenta la sobrevida de las células de M.M. porque inhibe la apoptosis de las células tumorales inducida por corticoides. (15). Los niveles séricos de IL-6 son significativamente mayores en los pacientes con M.M. que en las personas sanas. Los pacientes con estadio III tienen mayores niveles de IL-6 que los estadios II y I y permanecen bajos en la remisión.

Se cree que antagonistas de la IL-6 pueden tener valor en la terapia del M.M. y otros desordenes de células B (16).,por ejemplo se ha propuesto el uso de anticuerpos monoclonales (Ac-mon), que han mostrado un efecto de reversión transitoria de las manifestaciones de la enfermedad, se observa trombocitopenia como único efecto adverso. en algunos casos (17). Sin embargo los Ac-mon. anti-IL-6 estabilizan la citocina en forma de complejos circulantes e inhiben in vivo la bioactividad de la IL-6 solo en la minoría de los pacientes (18)

La B2- microglobulina es un péptido de 99 aminoácidos con PM. de 11.300 daltons. perteneciendo a la superfamilia de las moléculas del aparato inmune. Se encuentra asociada a diversas proteínas de la membrana celular entre las que destacan el antígeno de Histocompatibilidad (HLA) Clase **I**. Se desconoce su papel biológico, además de estabilizar estructuralmente a proteínas a las que se asocia (19)

Su concentración sérica se encuentra aumentada en rechazo a transplantes, autoinmunidad, viremias y enfermedades malignas. (20) Este péptido tiende a agregarse espontáneamente depositándose en tejidos siendo uno de los componentes del amiloide.(21).

Hay reportes de que la B2-microglobulina refleja la masa tumoral y la función renal en pacientes con MM (22). También es de utilidad en el monitoreo de la respuesta a la quimioterapia.(23) Es un poderoso factor pronóstico en el MM durante los 2 primeros años de seguimiento(24)

PRUEBAS DE LABORATORIO El laboratorio de patología clínica juega un papel importante en el diagnóstico del M.M.(25) y en su estadificación, como puede corroborarse con el sistema de estadificación de Durie y Salmon, en el que se realizan los siguientes estudios: niveles de hemoglobina, calcio sérico, la producción de componente M y la extinción de la enfermedad ósea lítica.(26) También se subclasifican en grupos A y B de acuerdo a la función renal, con la determinación de los niveles séricos de creatinina. (27) (ver cuadro 1).

Cuadro 1 ESTADIFICACIÓN DE DURIE SALMON PARA MIELOMAS

ESTADIO 1

Hemoglobina	> 10 g/dl	Componente M	bajo
Calcio	< 12mg/dl	IgG	5g/dl
		IgA	3g/dl
Cadenas ligeras en orina	< 4 g/24 hrs		
Estructura ósea normal o lesión lítica única o en un solo hueso.			

ESTADIO 2

grado intermedio entre el 1 y el 3

ESTADIO 3

Hemoglobina	< 8.5g/dl	Componente M	alto
Calcio	> 12 mg/dl	IgG	7 g/dl
		IgA	5 gr./ dl
Cadenas ligeras	> 4 g/ 24 hrs		
Lesiones líticas variables afectando más de un hueso			

SUBCLASIFICACION

A- Función renal normal	creatinina de .5 a 1.5 mg/dl
B- Función renal anormal	creatinina mayor de 2 mg/dl

Otros sistemas de estadificación son el de la Medical Research Council, Merlini Waldestrom-Jayakar y un nuevo sistema de estadificación italiano basado en las características clínicas y morfológicas del M.M.

Muchos pacientes con M.M. desarrollan una anemia moderada con niveles de hemoglobina de 7 a 10 mg por dl de tipo normocrómica normocítica probablemente relacionado con el nivel sanguíneo de IL-6.

La IL-6 es una citocina que actúa en varios linajes celulares y a nivel del hepatocito entre otros, estimulando la síntesis de proteínas de fase aguda como la PCR cuya función principal es la opsonización inespecífica que junto con la producción de proteinasas se cree que actúa en la inmunidad natural y protege los tejidos de un daño (28).

Una producción de IL-6 en los pacientes con M.M directamente relacionada con el incremento en la producción de P.C.R.

La producción de P.C.R en los cultivos primarios de hepatocitos humanos ha mostrado estar controlada solo por IL-6 (29) .Cuando se trata a los pacientes con Ac-mon contra la IL-6 se ha detectado un bloqueo en la producción de P.C.R. durante todo el tratamiento siendo reversible al final del mismo (30).

Estos resultados muestran claramente que la producción de P.C.R. esta controlada por la IL-6 in novo, por lo tanto la concentración de P.C.R. es un indicador directo de la actividad de la IL-6. El aumento en los niveles plasmáticos de P.C.R. se ha encontrado en el 97% de los pacientes con M.M. progresivo y se ha asociado con la severidad de la enfermedad principalmente la hipercalcemia y la pobre sobrevida.(31)

La IL-6 sirve como un factor activador de los osteoclastos en la enfermedad ósea en el M.M. (32) conduciendo a la resorción ósea pobablemente en sinergia con IL-1 y FNT. Este concepto se ha enfatizado por el efecto hipocalcémico en pacientes con leucemia de células plasmáticas tratados con anticuerpos contra la IL-6 .

TRATAMIENTO

El tratamiento con quimioterapia incluye el Melfalan, La prednisona, la ciclofosfamida y vincristina,(33)

Se ha propuesto el uso de anticuerpos monoclonales contra IL-6 considerándose efectivo cuando la producción de PCR se inhibe con la formación de complejos inmunes (34)

Finalmente se ha realizado esfuerzos preliminares en la exploración de la administración IL-4 y anticuerpos anti IL-6 como terapéutica en el M.M.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En diversos estudios in vitro e in vivo han mostrado que las citocinas juegan un papel predominante en la patogénesis del M.M, por ejemplo la IL-6 es un factor de crecimiento para las células de esta neoplasia in vivo e in vitro y se ha propuesto que su elevación en el suero esta en relación a la masa tumoral, dado que es secretada por las mismas células del mieloma así como por las células del estroma de la médula ósea.

La IL-6 es un potente inductor de las proteínas de fase aguda como la P.C.R. y el fibrinógeno, que se encuentran aumentadas en los pacientes con M.M. y que disminuyen sus concentraciones en presencia de anticuerpos monoclonales anti IL-6. in vitro.

Por otra parte la B2 microglobulina séricas se considera un marcador tumoral y de la respuesta al tratamiento en pacientes con M.M

Tomando en cuenta estos datos podríamos suponer que existe una correlación entre la PCR y la B2M en los pacientes con Mieloma que pudiera permitirnos realizar un pronóstico así como evaluar su evolución, planteándonos el siguiente problema.

¿ la determinación de los niveles séricos PCR y B2M en los pacientes con M.M al realizar el diagnóstico y durante la evolución de la enfermedad podrían tener utilidad como factor pronóstico en estos pacientes y en el monitoreo de la actividad tumoral para la detección de los casos que requieran una terapia más agresiva.?

PROBLEMAS ESPECÍFICOS

¿La determinación de los niveles séricos de P.C.R. como medida indirecta de la actividad de la IL-6 en los pacientes con Mieloma Múltiple es de utilidad en el monitoreo de la actividad tumoral y en el pronóstico de los pacientes?

¿ La determinación de los niveles séricos de PCR en los pacientes con Mieloma Múltiple es de utilidad en el monitoreo de la actividad tumoral y en su pronóstico ?

HIPÓTESIS GENERAL

La determinación de los niveles séricos de PCR y B2M en los pacientes con Mieloma Múltiple al diagnóstico y durante la evolución de la enfermedad son de utilidad en el monitoreo de la actividad tumoral y en su pronóstico

HIPÓTESIS ESPECIFICAS

La determinación de los niveles séricos de P.C.R como medida indirecta de la actividad de la IL-6 en los pacientes con Mieloma Múltiple es de utilidad en el monitoreo de la actividad tumoral y en su pronóstico.

La determinación de los niveles séricos de B2M en los pacientes con Mieloma Múltiple es de utilidad en el monitoreo de la actividad tumoral y en su pronóstico.

IDENTIFICACIÓN DE VARIABLES.

La concentración de B2M, presente en la sangre de los pacientes con Mieloma Múltiple y determinada por RIA. en unidades por litro. Tipo de variable- continua. La concentración en sangre de PCR de los pacientes con Mieloma Múltiple determinada por método nefelométrico en mg /dl. Tipo de variable continua. La concentración sérica e Hb en g/L, Calcio en mg/dl, Creatinina en mg/dl, todas por método nefelométrico. Y Finalmente la presencia de lesiones líticas en hueso determinada por Rx en serie ósea metastasica tipo de variable categorica. **TIPO DE ESTUDIO** Observacional y longitudinal

MATERIAL Y MÉTODOS

UNIVERSO DE TRABAJO Se determinarán las concentraciones séricas de P.C.R y B2M de los pacientes a los que se les realice el diagnóstico de M.M en el servicio de hematología del Hospital de Oncología del C.M.N Siglo XXI del IMSS, antes y posterior al primer ciclo de tratamiento con quimio y/o radioterapia, con una duración de 4 a 6 meses, durante el periodo comprendido del mes de octubre de 1996 al mes de octubre de 1997 **MÉTODO** La toma de muestras para la determinación de los niveles séricos de P.C.R se realizará en los pacientes hospitalizados en el servicio de hematología en el 5º piso del hospital de oncología del C.M.N Siglo XXI ,a los que se les diagnostique M.M. y/o plasmocitoma durante el periodo comprendido entre el mes de octubre de 1996 al mes de octubre de 1997. Se realizarán dos determinaciones, al inicio de la enfermedad y posterior a la administración de un ciclo de quimio y/o radioterapia. La recolección de las muestras será realizada por el investigador principal del estudio. La información requerida de los expedientes será recabada en cuestionarios que incluirán datos de identificación del paciente así como el estadio de la enfermedad determinado por la presencia de lesiones osteolíticas y por los niveles de inmunoglobulinas en los estudios de laboratorio al diagnóstico y posterior al tratamiento. Se utilizara una prueba de radioinmunoanálisis (RIA) para la determinación de las interleucinas , y la determinación de la P.C.R. se llevará a cabo por un método nefelométrico.

TECNICAS EMPLEADAS

DETERMINACION DE PROTEINA C REACTIVA

La proteína C reactiva (PCR) es cuantificada por un método inmunológico, en el cual se ponen en contacto anticuerpos vs la PCR que se encuentran fijos en partículas de latex, que al ponerse en contacto con la PCR producen una reacción antígeno anticuerpo que se manifiesta por la turbidez de la solución que es leída por el nefelómetro

DETERMINACION DE B-2 MICROGLOBULINA

La B-2 Microglobulina (B2M) es determinada en el suero por un método de radioinmunoanálisis (RIA) en el cual un primer anticuerpo vs la B2M suspendido en una solución precipitadora, se pone en contacto con el suero del paciente. La B2M presente en el suero se une a este anticuerpo. Posteriormente se agrega un segundo anticuerpo vs la B2M marcado con Iodo radioactivo el cual se une al complejo B2M-Ac. Se centrifuga por 15 min y posteriormente se decanta. La radioactividad es leída en el sedimento por un contador de radioactividad. El conteo de radioactividad corresponde a la concentración de la B2M en el suero.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio se realizará de acuerdo a los lineamientos establecidos por el comité de protocolo de investigación para residentes del C.M.N. siglo XXI. Se elaborará un formato expreso para el registro individual de los pacientes.

No será necesario solicitar autorización por escrito del paciente para la toma de una muestra adicional, ya que las determinaciones se realizarán en la misma muestra tomada para los estudios de rutina. **RECURSOS** Los recursos para la elaboración del estudio se encuentran accesibles en el laboratorio de análisis clínicos de los hospitales de Oncología (para interleucinas) , y de Cardiología (para P.C.R.) del C.M.N. SXXI **RECURSOS HUMANOS** Médico residente en patología clínica Médicos especialistas en Hematología y Patología Clínica de los hospitales de Cardiología y Oncología del CMN Siglo XXI como asesores del estudio. Químicos y laboratoristas responsables de las secciones de Inmunología y Radioinmunoanálisis del laboratorio clínico de los hospitales de Oncología y Cardiología del CMN. Siglo XXI.

RECURSOS FÍSICOS

Secciones de Inmunología y Radioinmunoanálisis del laboratorio clínico de los hospitales de Cardiología y Oncología del CMN Siglo XXI. **RECURSOS**

MATERIALES Jeringas Agujas Torniquetes Torundas alcoholadas

Tubos Gradillas Centrifuga serológicas de volúmenes variables Reactivo de RIA Reactivos para determinación nefelométrica de P.C.R. Nefelómetro Contador de radioactividad Expediente clínico.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con diagnóstico de M.M y /c plasmocitoma del servicio de hematología del hospital de oncología del C.M.N Siglo XXI. durante el periodo comprendido entre octubre de 1996 a agosto de 1997.
- Pacientes vírgenes al tratamiento con quimio y/o radioterapia.
- Pacientes de uno u otro sexo.
- Pacientes que recibirán tratamiento en este hospital. a los que se les pueda realizar seguimiento.

CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN

- Pacientes con diagnóstico de M.M anterior a la fecha de inicio del estudio y que no se les haya tomado la primera muestra para determinación de interleucinas antes de iniciar quimio y/o radioterapia.
- Pacientes que no recibirán tratamiento en este hospital.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes que abandonen el tratamiento y no sea posible realizarles seguimiento.

RESULTADOS

Se estudiaron 22 pacientes con Mieloma Múltiple con o sin plasmocitoma reunidos en el transcurso de 1 año, los cuales se estadificaron de acuerdo al sistema de estadificación de Durie y Salmon: 5% correspondiendo al estadio IA, 14% al IIA, 54% al IIIA y 27% al IIB. El tipo de inmunoglobulina encontrado fue de 31 % de IgA (7pacientes), 57 % de IgG (13 pacientes), 6% IgD (1 paciente), y 6% no secretor (1 paciente).

El tipo celular predominante fue el plasmoblástico correspondiendo al 41%, seguido por el plasmocítico 35%, 17% anaplásico y 17% no especificado.

El síntoma predominante fue el dolor óseo presentándose en el 90% de los pacientes.

La mayor frecuencia de presentación ocurrió entre la 4a. y 7a. década de la vida, predominando en la 6a. década.

45% de los pacientes presentaron intolerancia a los carbohidratos y 39% elevación del ácido úrico.

En 2 pacientes se presentaron lesiones líticas en sitios infrecuentes como tibia y peroné y uno en radio.

6 pacientes presentaron datos de falla renal con niveles de creatinina mayores de 2 mg/dl.

Se determinaron los niveles séricos de PCR y B2M al realizar el diagnóstico de la enfermedad y posterior al primer ciclo de quimioterapia. y/o radioterapia.

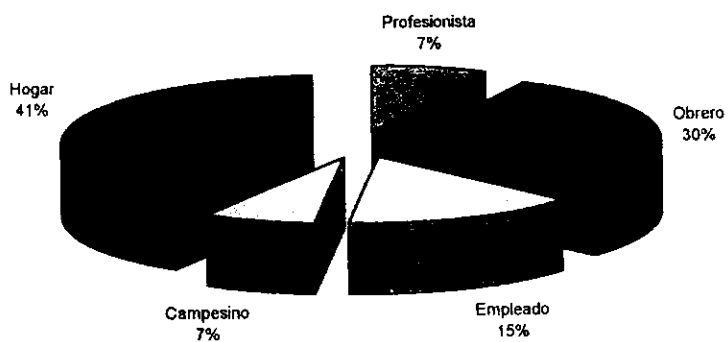
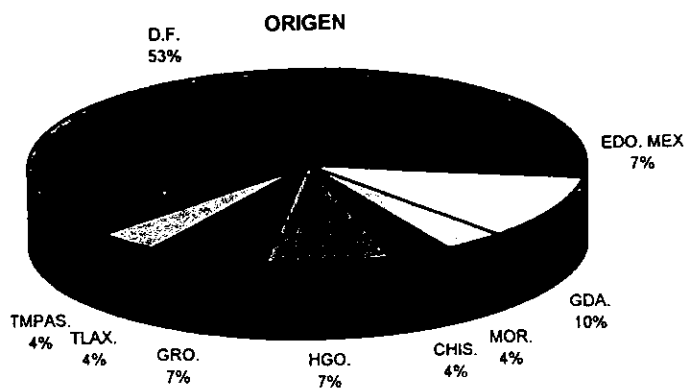
11 pacientes en la primer toma presentaron niveles de PCR por arriba de 0.8 mg/dl y de B2M mayores de 2.5 mg/dl correspondiendo al 50%.

9 pacientes murieron, 6 de ellos con niveles de PCR y B2M elevados, 1 con nivel de PCR normal y B2M elevado, y con niveles elevados de PCR y normales de B2M.

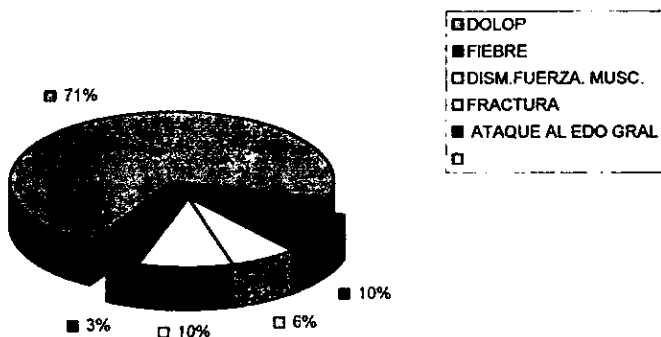
La sobrevida de estos pacientes fue de 1 a cuatro meses, falleciendo tempranamente los pacientes con niveles elevados de PCR.

Continúan vivos 13 pacientes a los que se les realizó una segunda determinación de PCR y B2M encontrando: 5 con niveles de PCR y B2M normales, 5 con PCR y B2M elevados, 2 con B2M normal y PCR elevada y 1 con B2M elevada y PCR normal.

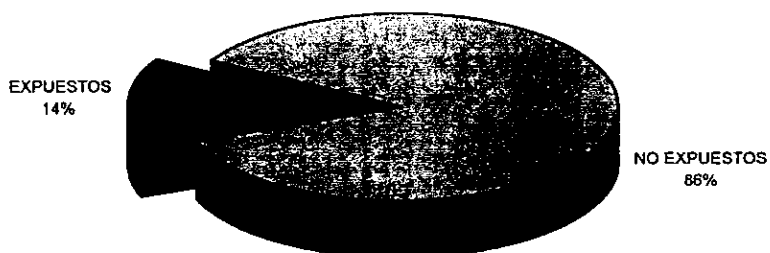
4 pacientes que presentaron niveles de PCR y B2M normales al diagnóstico de la enfermedad y continúan con niveles normales postratamiento, han tenido una sobrevida de 12 meses.

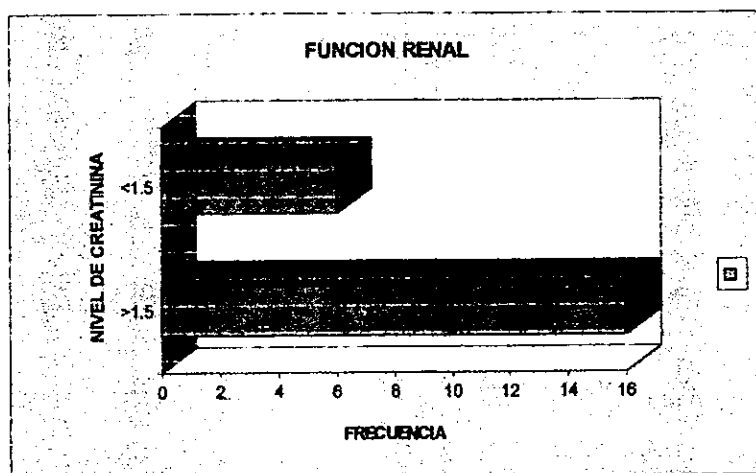
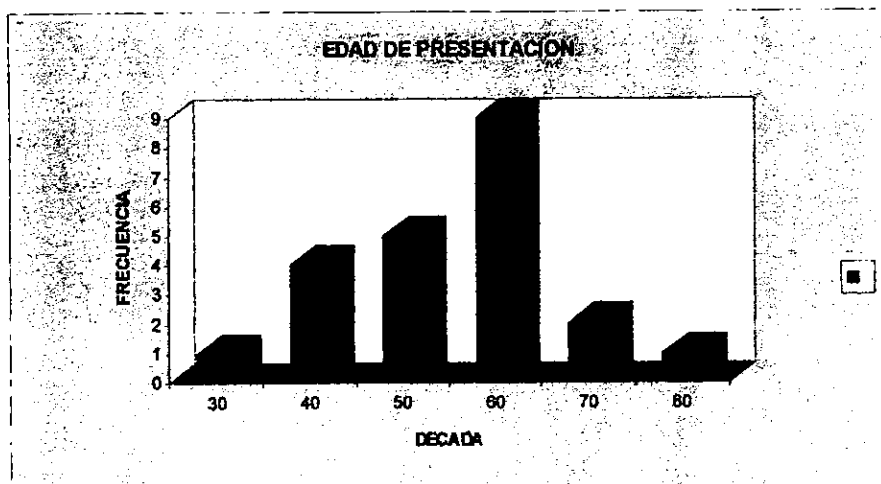


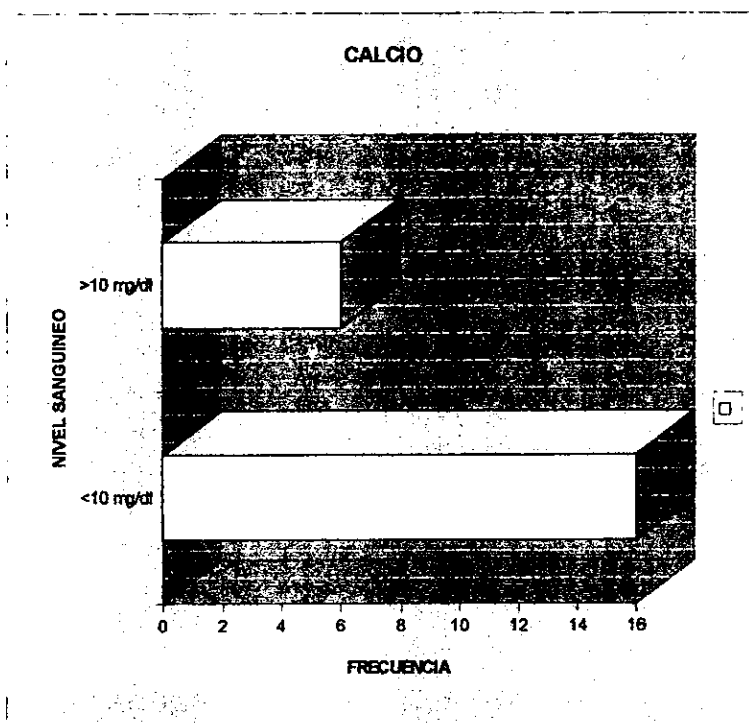
PRIMERA MANIFESTACION

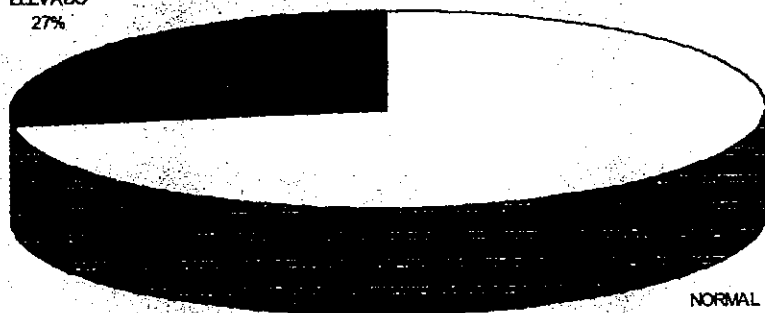


EXPOSICIÓN A TOXICOS







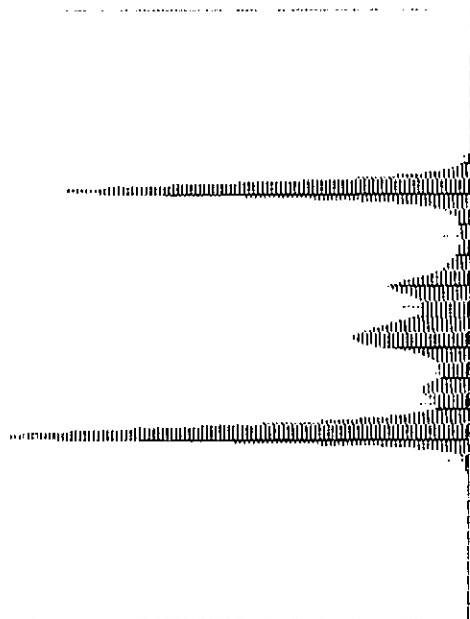
NIVEL DE ACIDO URICO**ELEVADO**
32%**NORMAL**
68%**COLESTEROL SANGUINEO****ELEVADO**
27%**NORMAL**
73%

C O R N I N G 7 8 0

29 APRIL 97 TEST PROTEIN

GONZALEZ SANCHEZ E.

A.N. 197 CAR.1 GEL 1 TRACK 5



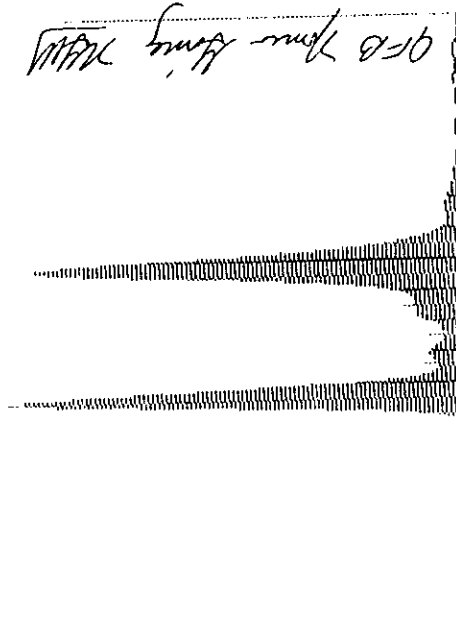
PEAK	%	LO	%	HI	%
ALB	37.43	54		70	*
ALF1	4.28	3		6	*
ALF2	15.58	5		12	*
BETA	10.45	9		15	*
GAMA	31.15	9		18	*
A/G	.5998	1		2	*

C O R N I N G 7 0 0

5 NOV 96 TEST PROTEIN

GALINDO ARANDA ANA MA 05/5

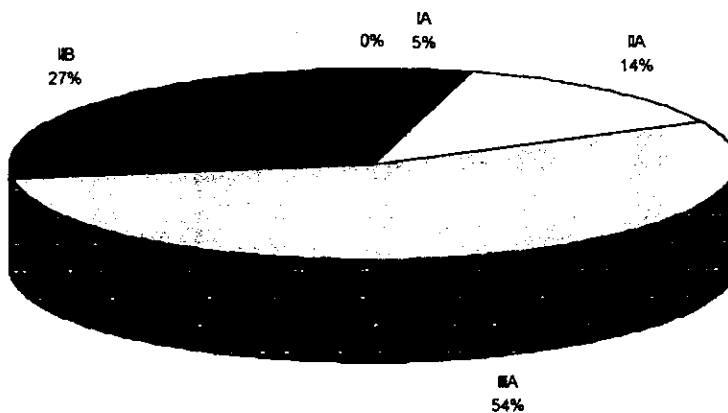
A.N. 237 CAR.1 GEL 1 TRACK 5



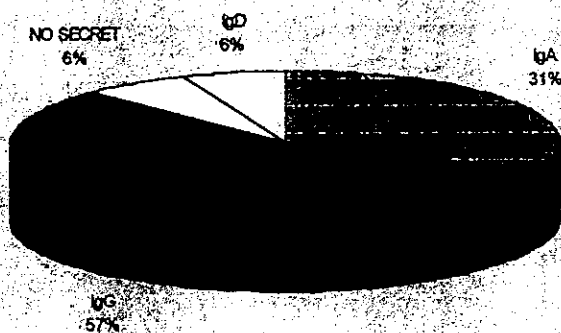
PEAK	%	LO	%	HI	%	S/DL
ALB	19.05	58		70		0.826 *
ALF1	2.82	2		5		.277
ALF2	3.46	5		11		.339 *
BETA	22.56	8		14		5.151 *
GAMA	3.11	9		18		.207 *
A/G	.5406	0		1.5		

96B Jones Army Medical

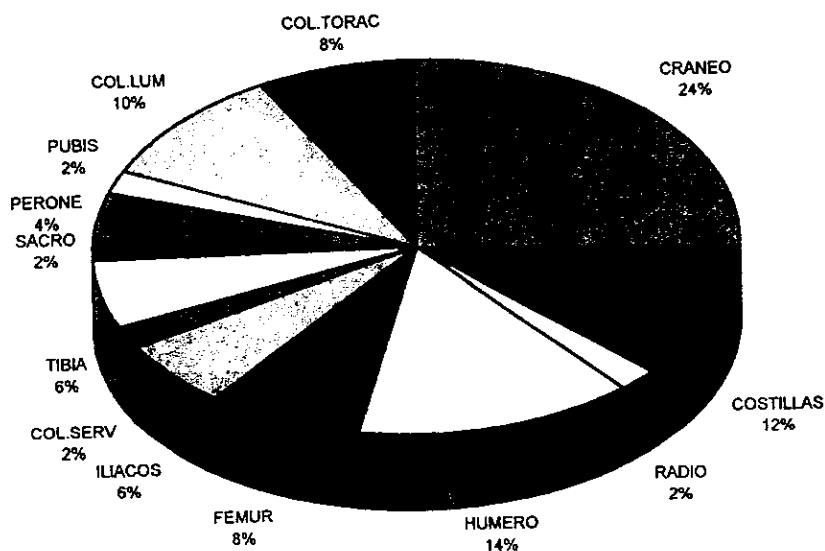
ESTADIFICACION



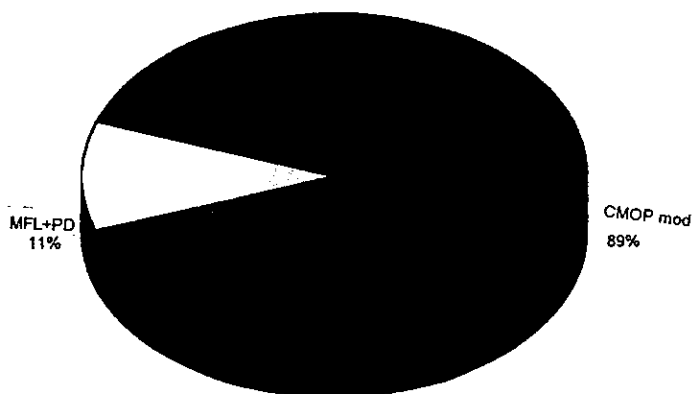
TIPO DE INMUNOGLOBULINA

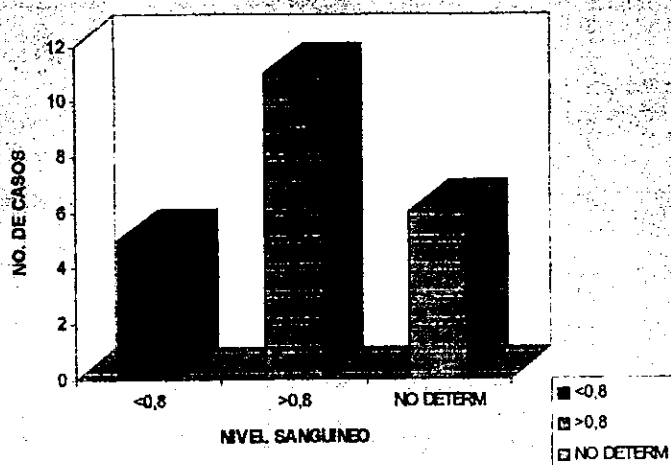
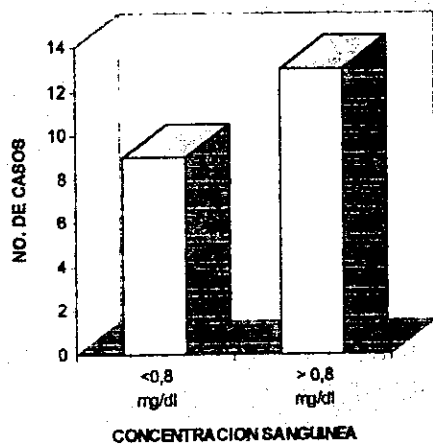


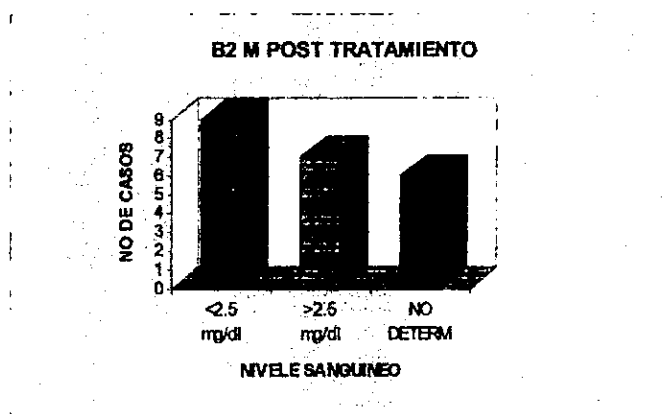
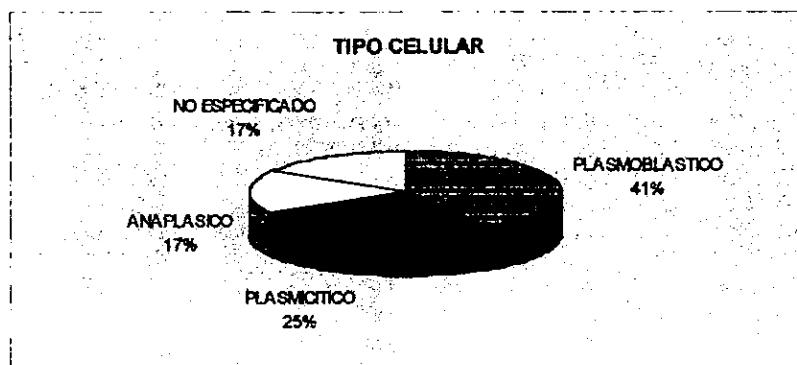
LESIONES LITICAS

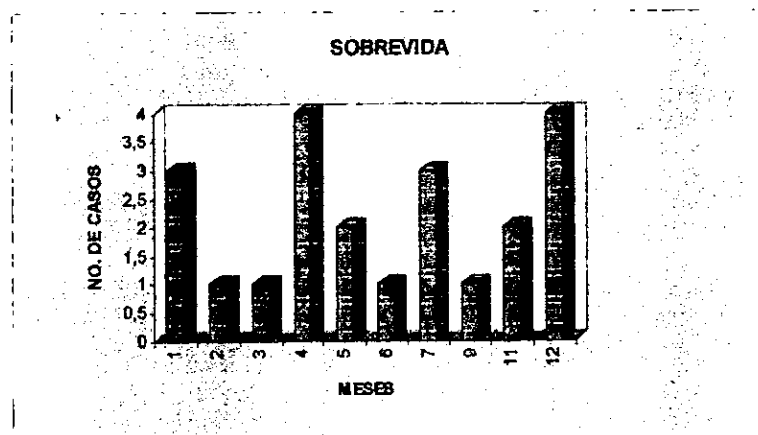
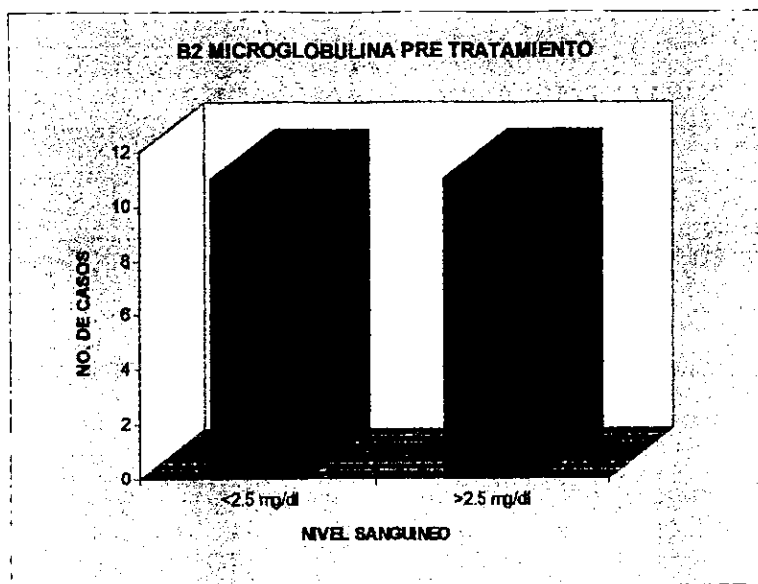


TRATAMIENTO



PROTEINA C REACTIVA POSTRATAMIENTO**PROTEINA C REACTIVA PRE TRATAMIENTO**





DISCUSIÓN

El nivel de IL-6 está incrementado en los pacientes con MM y es reflejo de la severidad de la enfermedad. La IL-6 es un potente inductor de las proteínas de fase aguda por el hepatocito como la PCR. Los pacientes sin MM tratados con anticuerpos monoclonales contra esta interleucina presentan una disminución en la concentración de PCR in vivo. Se ha propuesto que los niveles de PCR son reflejo de la actividad de la IL-6 en pacientes con MM y están en relación con la severidad de la enfermedad.

En este estudio se encontraron niveles aumentados de PCR en un 50 % de los pacientes al diagnóstico de la enfermedad y 76 % posterior al tratamiento, coincidiendo en su mayoría con los niveles de B2M elevados.

Fallecieron 10 pacientes. 6 de ellos con niveles de PCR > de 0.8 mg/dl y con nivel de B2M > 2.5 mg/dl

De acuerdo a los datos obtenidos podemos suponer que la determinación de PCR en pacientes con MM tiene un valor pronóstico. Dado que el tamaño de muestra fue pequeño, no fue posible aplicar algún método de análisis estadístico a los resultados obtenidos, por lo cual estos se presentan en frecuencias.

Para confirmar estos hallazgos es necesario realizar un estudio con un grupo mayor de pacientes y determinando simultáneamente la concentración de PCR e IL-6.

También se puede realizar la determinación seriada de estos parámetros, en pacientes con una larga sobrevida para determinar su valor en el seguimiento del MM. De ser posible comparándolos con el índice de marcaje de células plasmáticas, que actualmente se considera la prueba con mayor valor pronóstico en estos pacientes.

CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos sugieren que la PCR tiene valor como factor pronóstico en pacientes con M.M. al diagnóstico de la enfermedad ya que los valores mas elevados fueron encontrados en los pacientes que fallecieron durante los primeros 4 meses posteriores al diagnóstico.

Niveles de PCR < de 0.8 mg/dl en este estudio pueden considerarse como de bajo riesgo.

También se sugiere que la PCR pudiera tener una valor pronóstico semejante a la B2M aunque de manera independiente, ya que los niveles elevados de PCR no mostraron una proporción directa con los de B2M en todos los pacientes.

Para confirmar la utilidad de la PCR como medida indirecta de la IL-6 se requiere realizar la determinación simultánea de esta interleucina.

Se requiere un estudio con mayor numero de pacientes para la confirmación de estos hallazgos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Buxbaum J Mechanisms of disease: monoclonal immunoglobulin deposition
Hem.Onc. Clin of North Am. 1992;6:323-329
- 2.- Silverman S; Vecio R; Silver D. Silicone gel implants and monoclonal
gammopathies .Curr.Top.Microb.Immu. 1996;210:367-74
- 3.- Tricot G; Naucke S; Vaught L.Do is the risk of myeloma increase in patients with
silicone implants ? Curr.Top.Microb.Immun. 1996;210:357-359
- 4.- Minorova E.V: The significance of beta 2 microglobulin for the diagnosis of
preleukemic states in workers of the chemical industry .Vrach.Delo. 1992;2:60-63
- 5.- Epstein J; Myeloma phenotype:clues to disease origin and manifestation.
Hem.Onc.Clin.of North Am. 1992;6:249-255
- 6.- Klin B; Bataille R. Cytokine network in human multiple myeloma.
Hem.Onc.Clin.of North Am.. 1992;6:273-283
- 7 - Klein B; Zhang X, Bataille R. Interleukin-6 in human myeloma.Blood.
1995;85:863-865
- 8.-Uchiyama H; Barut A, Morthbacher A; Chauhan D; Anderson K. Adhesion of
human myeloma derived cell line to bone marrow stromal cell stimulates
interleukin-6 secretion. Blood 1993; 82:3712
- 9.- Shibayama H, Tagawa S; Hattori H; Harigaya K; Taga T; Machii T; Kitani T.
Interleukin -6 inhibits the chemotaxis of human malignant plasma cell lines. Brit.J.of
Hemat. 1996;93:534-541

- 10.- Caligaris C; Bergui L; Gregoretti M; Gaidanoc G; Gabioli M. Role of bone marrow stromal cell in the growth of human multiple myeloma. Blood.1991;77:2688
- 11.- Nachbaur D; Herold M; Maneschg A. Serum Levels of IL-6 and multiple myeloma and other hematological disorders. Ann. Hematol. 1991;62:54
- 12.-Bataille R, Barlogie B; Luz Z; Rossi J; Lavebre B. Biological effects of anti IL-6 murine monoclonal antibody. Blood.1995;86:685
- 13.- Ludwing H; Nachbaur D; Fritz E; Krainer M. IL-6 is a prognosis factor in multiple myeloma. Blood.1991;77:2794
- 14.- Hoover R; Kornbluth J. Immunoregulation of murine and human myeloma. Hemat. Onc. Clin.of North Am. 1992;6:407-421
- 15.- Klein B; Zhagh X; Luz Z; Bataille R. IL-6 in human myeloma Blood. 1995 ;85:863-872
- 16.- Huang Y; Vitteta E. Immunotherapy of multiple myeloma. Stem Cell. 1995;13:123
- 17.- Ishabashi T; Kimura H; Shikama Y. Interleukin 6 is a potent trombopoietic factor in vivo in mice . Blood.1989;74:1241
- 18.- Devet R; Savelkoul H. Citokine antagonists and their potential therapeutic. Immunol Today. 1994;15:435
- 19.-H.R.G Deicher, R.Coldewey, D. Peest, M. Salier, CH. Vykoupil. Prognostic factors in multiple myeloma: a synopsis of Histological, clinical and Laboratory Characteristics to Define Risk Groups. 1994 Workshop of Multiple Mieloma memories

- 22.- Phillip R. , J. O'Fallon, J. Katzmman, T. Witzig and R. Kyle. Plasma Cell Labeling Index and B2-microglobulin Predict Survival Independent of Thymidine Kinase and C-Reactive Protein in Multiple Mieloma. *Blood*. 1993;12(15),81:3382-3387
- 23.- Robert A. Kyle . Why Better Prognostic Factor For Multiple Myeloma Are Need. *Blood* 1994;83,7;1713-1716.
- 24.- Martine Ffrench,Patrick Ffrench,Franck Remy, Colette Chapuis-Cellier, Darius Wolwec, Danielle Vile, Paul Andre Bryon. Plasma Cell Proliferation in Monoclonal Gamopathy:Relation With other Biologic Variables-Diagnostic and Prognostic Significance. *Am. J. Med*. 1995.98;60-66
- 25.-Cuzick B, Stavola H., Cooper C, Champan, Maccleann. Long Term Prognostic value of serum B2Microglobulin in Mielomatosis. *Brit. J. Hematol*. 1990.75, 506-510
- 26.- Kyle R. Diagnostic criteria of multiple myeloma. *Hematol.Onc. Clin.of North Am*. 1992;6:347-355
- 27.- Heinz B; Gauldie J. The acute phase response. *Immunol.Today* .1994.;15:73-80
- 28.- Steel D; Whitehead S;. The Major acute phase reactants: C-reactive protein. *Immunol. Today*.1994;15:80-88
- 29.- Klein B; Wijdenes J; Zhang X. Murine anti IL-6 antibody therapy of patients with leukemia cell plasma . *Blood*.1991;82:26-28

- 30.- Bazan J. Hematopoietic receptor and helical cytokine. Immunol. Today.1993;11:350
- 31.- Bataille R, Chappard D. and Klein Bernard. Mechanisms of Multiple Mieloma. Hematol. Oncol. Clin. North Am. 1992.6:2;285-293.
- 32.- G. R . Mundy. Bone Destruction and Hypercalcemia in Myeloma. 1994 Worshop of Multiple Mieloma Memories.
- 33.- M. Boccadoro, A. Pileri. Standar Chemotherapy for Myelomatosis:an Area of Controversy. Clin. North Am. 1992.6,2;371-379.
- 34.- Zhao B; Herve B. Measurement of whole body IL-6 production of efficacy in the anti IL-6 treatment. Blood 1995;86:3132-3136