

## Mieloma múltiple y embarazo. Primer reporte de caso en Cuba

### The multiple myeloma and the pregnancy: First case report in Cuba

Dr. Luis G. Ramón Rodríguez<sup>1</sup>; Dra. Olga Agramonte Llanes<sup>1</sup>; Dr. Carlos Hernández Padrón<sup>1</sup>; Dr. Edgardo Espinosa Martínez<sup>1</sup>; Dr. Rafael Losada Buchillón<sup>1</sup>; Dr. Onel Ávila Cabrera<sup>1</sup>; Dra. Adys Gutiérrez Díaz<sup>1</sup>; Dra. Milagros García Mazorra<sup>1</sup>; Dra. Ania Hernández Cabezas<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Instituto de Hematología e Inmunología. Ciudad de La Habana, Cuba.

---

#### RESUMEN

La aparición de un mieloma múltiple (MM) en la mujer durante la edad reproductiva es extremadamente inusual. Se han comunicado una docena de casos de los que solo 5 debutaron durante la gestación. Se presenta a una paciente de 31 años con una gestación de 18 semanas, remitida por astenia e hiperémesis. Ingresó por anemia y dolores óseos. En los exámenes complementarios se demostró la infiltración de la médula ósea por células plasmáticas, la presencia de una banda monoclonal en el suero, así como lesiones osteolíticas extensas en la columna lumbar. De acuerdo con el estudio inmunohistoquímico de las células plasmáticas, se diagnosticó un MM IgA I. Se realizó una microcesárea con esterilización quirúrgica y se inició tratamiento con la asociación de vincristina, adriamicina y dexametasona. Una vez lograda la remisión de la enfermedad, comenzó tratamiento de mantenimiento con interferón  $\alpha$ . Es el sexto caso comunicado en la literatura que comienza durante la gestación y el primero que se describe en Cuba.

*Palabras clave:* mieloma múltiple, embarazo.

---

## ABSTRACT

Appearance of a multiple myeloma (MM) in woman during the reproductive age is extremely uncommon. A dozen of cases have been reported where 5 appeared during pregnancy. This the case of a female patient aged 31 with 18 weeks of pregnancy, referred due to asthenia and hyperemesis. She was admitted due to anemia and bone pains. Complementary examinations showed the bone marrow infiltration by plasmatic cells, the presence of a monoclonal band in serum, as well as extended osteolytic lesions in lumbar spine. According to immunohistochemistry study of plasmatic cells a MM IgAa diagnosis. A micro-cesarean section was performed with surgical sterilization and treatment with association of Vincristine, Adryamycin and Dexamethasone. When disease remission was achieved we applied supportive treatment with a-Interferon. This is the sixth case reported in literature starting during pregnancy and the first one described in Cuba.

*Key words:* Multiple myeloma, pregnancy.

---

## INTRODUCCIÓN

El mieloma múltiple (MM) constituye el 1 % de todos los cánceres humanos y el 10 % de las hemopatías malignas;<sup>1</sup> su tratamiento es complejo, y si bien la utilización de quimioterapia en altas dosis y del trasplante de células hematopoyéticas ha mejorado el pronóstico, la enfermedad permanece incurable y eventualmente todos los pacientes recaen. Es una proliferación descontrolada de células plasmáticas que por lo general producen una gammaglobulina monoclonal (paraproteína o componente M) responsable de muchas de sus manifestaciones. Se caracteriza por destrucción esquelética, fallo renal, anemia e hipercalcemia y los síntomas más frecuentes con que se presentan los pacientes son fatiga, dolores óseos e infecciones recurrentes.<sup>2</sup>

La incidencia anual del MM es de 4,5/100 000 habitantes. Es más frecuente en la raza negra y en el sexo masculino.<sup>1</sup> La edad promedio de presentación es de 66 años y la mayoría de los pacientes se diagnostican entre la sexta y octava décadas de la vida.<sup>3</sup> La aparición de un MM en la mujer durante la edad reproductiva es extremadamente inusual. Se han comunicado una docena de gestantes con MM<sup>4-15</sup> de las que solamente 5 se diagnosticaron durante el embarazo.<sup>5,6,9,14,15</sup> Hasta donde conocemos, la paciente que presentamos es el sexto caso comunicado en la literatura en que la enfermedad se detecta durante la gestación y el primero en Cuba.

## PRESENTACIÓN DEL CASO

En agosto de 2005, una mujer gestante de 31 años, blanca, fue ingresada en el Servicio de Ginecobstetricia del Hospital General Docente "Enrique Cabrera" por anemia severa. Con una gestación de 14 semanas comprobada por ultrasonido abdominal, provenía del hospital materno de su área de salud donde estuvo ingresada por astenia e hiperémesis gravídica. En el hemograma se detectaron

---

cifras bajas de hemoglobina (6,0 g/dL) y reticulocitosis (8,6 %) con el resto de los parámetros normales. La prueba de Coombs directa e indirecta fue negativa, la electroforesis de Hb AA, con un hierro sérico bajo (9,3  $\mu$ mol/L). El resto de los complementarios no aportaron datos positivos y se egresó con el diagnóstico de anemia ferripriva. Se transfundió con 2 unidades de glóbulos rojos y se comenzó la administración de fumarato ferroso.

Un mes después, a las 18 semanas de gestación, fue admitida nuevamente. Los síntomas y signos más importantes fueron fatiga, dolor lumbar intenso, disnea de esfuerzo y palidez cutáneo-mucosa. Los exámenes de laboratorio mostraron una anemia severa con niveles de Hb de 7,1 g/dL, con función hepática y renal normal, prueba de Coombs negativa, así como deshidrogenasa láctica y coagulograma normales. Las proteínas totales estaban elevadas (92,3 g/L) y la electroforesis de proteínas mostró la presencia de una banda monoclonal en la zona de las gammaglobulinas (36 g/L) acompañada de hipoalbuminemia (29,8 g/L). En el medulograma se evidenció la infiltración por el 70 % de células plasmáticas con predominio de plasmablastos, algunos binucleados y con vacuolas citoplasmáticas. Se practicó además, una biopsia de médula ósea que informó una depleción trilineal severa con una infiltración intersticio nodular por células plasmáticas de maduración asincrónica. El estudio inmunohistoquímico realizado en la biopsia de médula ósea, caracterizó a las células plasmáticas como tipo IgA I. Con estos resultados se diagnosticó un MM y por decisión de la paciente y sus familiares se determinó interrumpir la gestación.

En el estudio radiológico óseo practicado se encontraron lesiones osteolíticas en el cráneo, las costillas, la pelvis y en la columna vertebral. En la tomografía axial computadorizada (TAC) se comprobó una mayor severidad de las lesiones en la columna lumbar. La paciente fue transfundida con 4 unidades de glóbulos rojos y se practicó una microcesárea con esterilización quirúrgica. No se presentaron complicaciones durante el proceder ni en el posoperatorio. Un mes después del alta, luego de recuperada la paciente, se inició tratamiento con 6 ciclos de poliquimioterapia con esquema VAD (vincristina, adriamicina y dexametasona). Como tratamiento adyuvante se administró Zometa (ácido zoledrónico) con un suplemento de vitamina D y calcio. Durante la primera mitad de la terapia se transfundió en 2 oportunidades más, por lo que fue necesario añadir eritropoyetina y fumarato ferroso con una buena respuesta.

Concluida la quimioterapia, se inició tratamiento de mantenimiento con interferón  $\alpha$  recombinante. Previamente se comprobó la remisión completa de la enfermedad mediante la electroforesis de proteínas, el medulograma y la biopsia de médula ósea. El Zometa se suspendió después de la sexta dosis por elevación de las enzimas hepáticas y los estudios virológicos descartaron una hepatitis viral. En mayo de 2006 comenzó con dolor moderado en la cadera derecha acompañado de claudicación intermitente. Se diagnosticó, mediante radiografía y gammagrafía óseas, una necrosis aséptica de la cabeza femoral derecha que no requirió intervención quirúrgica. Esta complicación se interpretó como secundaria a las altas dosis de dexametasona. En septiembre de 2008 se realizó una densitometría ósea que reportó la presencia de osteopenia, por lo que se inició tratamiento con ácido zoledrónico. Transcurridos 41 meses del diagnóstico de la enfermedad, la paciente se mantiene con criterios de remisión completa y una buena tolerancia al tratamiento de mantenimiento con interferón  $\alpha$ .

## DISCUSIÓN

---

El MM es más frecuente en la tercera edad. Menos del 2 % de los pacientes tienen edades inferiores a 40 años y existe un predominio en el sexo masculino sobre el femenino (1,4:1).<sup>3</sup> Además de estos aspectos, hay otros elementos que pueden explicar la baja asociación de MM y embarazo. Se trata de una enfermedad que en ocasiones es invalidante, cuyos síntomas más frecuentes son la fatiga y los dolores óseos. Estos factores, además de los psicológicos y sociales, pueden ser responsables de la disminución de las relaciones sexuales en estos pacientes.

*Kosova* y colaboradores se atribuyeron en 1966 la primera descripción de una gestación normal en el curso de un MM.<sup>9</sup> Sin embargo, en 1965, *Giordano* había realizado una publicación en Brasil sobre una paciente con MM y embarazo, que se señaló como el primer caso reportado en la literatura mundial.<sup>11</sup> Recientemente, *Forthman* y colaboradores describieron una gestante con una fractura patológica que se trató exitosamente.<sup>14</sup> Se ha referido además un aumento de la frecuencia de la hiperémesis en embarazadas con MM.<sup>15</sup> La paciente que comunicamos se encontraba ingresada por ese mismo síntoma antes de ser remitida a nuestro centro.

En la mayoría de los casos publicados, el método utilizado para interrumpir la gestación fue la cesárea, con una duración del embarazo de 34 semanas, aproximadamente. Una excepción es la gestante descrita por *Kosova* que tuvo un parto transvaginal sin complicaciones, a pesar de la progresión de la enfermedad y las lesiones osteolíticas intensas, presentes en la pelvis, fémur y columna lumbar.<sup>9</sup>

Cuando se diagnostica un MM durante el embarazo, la madre y el feto están sometidos a un gran riesgo y estrés. Sin embargo, en los casos descritos hasta la actualidad no se produjeron pérdidas maternas y todos los recién nacidos fueron saludables. Solo en el caso publicado por *Forthman* y colaboradores, el neonato presentó convulsiones al nacer secundarias a un desequilibrio del calcio que fue corregido sin secuelas. Este evento adverso pudo ser secundario al uso de pamidronato para el tratamiento de la hipercalcemia que presentaba la paciente.<sup>14</sup> En los casos en que se han hecho estudios de electroforesis de proteínas e inmunolectroforesis en el líquido amniótico, se ha podido demostrar la presencia del componente M; pero estas alteraciones proteicas no se han evidenciado en la sangre proveniente del cordón umbilical, ni de los recién nacidos.<sup>6</sup>

En las gestantes con MM, las radiaciones deben utilizarse con precaución para evitar efectos deletéreos en el feto que pueden incluir muerte fetal, malformaciones congénitas, retardo en el desarrollo psicomotor y neoplasias. La resonancia magnética nuclear no expone al feto a radiaciones ionizantes, por lo que es el método de elección en el estudio de la pelvis y la columna lumbar, aunque los radiólogos la recomiendan después del primer trimestre. La TAC y los estudios radiográficos simples deben evitarse, por lo que se reservan para los casos estrictamente necesarios. Los agentes antineoplásicos, dentro de los que se destaca el melfalán, pueden causar efectos similares y las altas dosis de quimioterapia y el trasplante de progenitores hematopoyéticos deben diferirse hasta después del nacimiento.<sup>15</sup> A partir del segundo trimestre del embarazo, se han ensayado con buenos resultados algunos agentes como la ciclofosfamida,<sup>8</sup> el interferón  $\alpha^4$  y esteroides como la dexametasona y la prednisona. Además, se ha empleado el pamidronato, aunque se recomienda utilizar los bifosfonatos de manera intermitente y solo en el tratamiento de la hipercalcemia maligna, ya que potencialmente pueden causar daño fetal.<sup>15</sup>

En condiciones ideales, el embarazo de una paciente que padece un MM debe extenderse más allá de las 34 semanas en espera de la maduración fetal, pero sin que esto proporcione un riesgo para la gestante, pues el objetivo primordial es

cuidar la salud de la madre. El método de nacimiento depende de factores obstétricos y no obstétricos, que incluyen el riesgo que implica un parto transvaginal, por la posibilidad de trastornos de la coagulación secundarios a esta enfermedad, además de la afectación osteolítica severa que pueden existir en la pelvis y la columna lumbar. Ante esta disyuntiva se recomienda la cesárea.<sup>15</sup>

Enfrentar un cáncer en una gestante constituye un dilema ético y profesional; están en juego la vida de la madre y el feto. Aunque la autonomía de la paciente debe ser siempre respetada, la labor del médico está encaminada a preservar la vida de la madre, sin descuidar el bienestar del niño. Qué investigaciones realizar, cuándo y cómo tratar, en qué momento interrumpir la gestación y qué vía utilizar, son interrogantes difíciles de responder hasta para los equipos de trabajo más experimentados. Como el resto de las hemopatías malignas, el MM no escapa a estas disquisiciones, y aunque su asociación con la gestación es poco frecuente, no deja de constituir un problema grave. Cada día las mujeres se embarazan a edades más tardías y como el cáncer se ha convertido en la principal causa de muerte en la mujer entre los 40 y 49 años de edad,<sup>1</sup> los obstetras y los hematólogos deben estar preparados para enfrentar esta eventualidad.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jemal A, Murray T, Samuels A, Ghafoor A, Ward E, Thun MJ. Cancer statistics, 2003. *CA Cancer J Clin* 2003;53:5-26.
2. Ramón L, Hernández CR, Buchillón RJ, Plasencia A, Agramonte O, Hernández P. Empleo de la Talidomida en una paciente con mieloma múltiple refractario. *Rev Cubana Hematol, Inmunol y Hemoter* 2002;18(3). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892002000300011&lng=es&nrm=iso](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892002000300011&lng=es&nrm=iso)
2. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1 027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 21-33.
3. Sakata H, Karamitsos J, Kundaria B, DiSaia PJ. Case report of interferon alfa therapy for multiple myeloma during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172(1 Pt 1):217-9.
4. Pajor A, Kelemen E, Mohos Z, Hambach J, Varadi G. Multiple myeloma in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 1991; 35: 341 -2.
5. Caudle MR, Dodd S, Solomon A. Multiple myeloma in pregnancy: A case report. *Obstet Gynecol* 1990; 75:516-8.
6. Malee MP. Multiple myeloma in pregnancy: A case report. *Obstet Gynecol* 1990;75(3 Pt 2):513-5.
7. Lergier JE, Jiménez E, Maldonado N, Veray F. Normal pregnancy in multiple myeloma treated with cyclophosphamide. *Cancer* 1974;34:1018-22.
8. Talerman A, Serjeant GR, Milner PF. Normal pregnancy in a patient with multiple myeloma and sickle cell anaemia. *West Indian Med J* 1971;20:97-100.

9. Kosova LA, Schwartz SO. Multiple myeloma and normal pregnancy. Report of a case. *Blood* 1966;28:102-11.
10. Rosner F, Soong BC, Krim M, Miller SP. Normal pregnancy in a patient with multiple myeloma. *Obstet Gynecol.* 1968;31:811-20.
11. Giordano C. Multiple myeloma and pregnancy. (1<sup>st</sup> case in the world literature). *Matern Infanc (Sao Paulo)*. 1965;24:158-84.
12. Harster GA, Krause JR. Multiple myeloma in two young postpartum women. *Arch Pathol Lab Med.* 1987;111:38-42.
13. Maglione A, Di Giorgio G, Petruzzelli F, Longo MP. Multiple myeloma diagnosed during early pregnancy: A case report. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;111(2):214-5.
14. Forthman CL, Ponce BA, Mankin HJ. Multiple myeloma with a pathologic fracture during pregnancy. A case report. *J Bone Joint Surg Am* 2004;86-A (6):1284-8.
15. Malik S, Oliver R, Odejinmi F. A rare association with hyperemesis: Pregnancy and multiple myeloma. *J Obstet Gynaecol* 2006;26(7):693-5.

Recibido: 6 de noviembre de 2009.

Aprobado: 27 de noviembre de 2009.

Dr. *Luis G. Ramón Rodríguez*. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070. Ciudad de La Habana, Cuba, CP 10800, Cuba. Tel (537) 643 8695 8268, Fax (537) 644 2334. E-mail: [ihidir@hemato.sld.cu](mailto:ihidir@hemato.sld.cu) y [www.sld.cu/sitios/ih](http://www.sld.cu/sitios/ih)