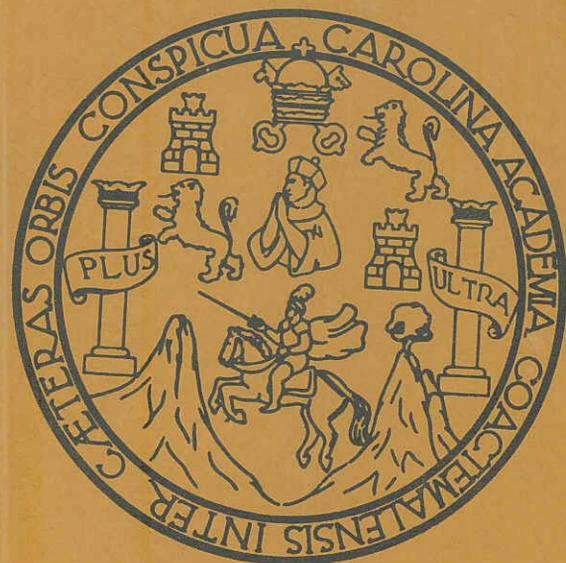


Dop

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS



"MIELOMA MULTIPLE"

JULIO ALFREDO MOLINA FAJARDO

Guatemala, Junio de 1973.

PLAN DE TESIS

I. CONSIDERACIONES GENERALES

- a) Discrasias de células plasmáticas
 - 1. Definición y terminología
 - 2. Etiología
 - 3. Citología
 - 4. Inmunoglobulinas

b) Mieloma Múltiple:

- 1. Aspectos históricos
- 2. Fisiopatología y patogenia
- 3. Manifestaciones clínicas
- 4. Exámenes de Laboratorio
- 5. Tratamiento
- 6. Pronóstico

II. MATERIAL Y METODOS

III. RESULTADOS

IV. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

V. BIBLIOGRAFIA.

INTRODUCCION

El Mieloma Múltiple, es una discracia de células plasmáticas cuya causa aún no ha sido determinada y cuyo tratamiento actual no es curativo sino que simplemente prolonga la duración y frecuencia de las remisiones.

El objetivo principal del presente estudio, es hacer una revisión de los conocimientos actuales sobre esta enfermedad así como de la casuística de la misma, en el Hospital Roosevelt de Guatemala.

a) DISCRACIAS DE CELULAS PLASMATICAS:

1. - Definición y Terminología:

Las discracias de células plasmáticas son aquellos procesos patológicos y anomalías biológicas, que se considera, representan trastornos proliferativos de la células que normalmente sintetizan las globulinas gamma (inmuno-globulinas). La discracia de células plasmáticas se caracteriza por lo siguiente: a) Proliferación de células plasmáticas en ausencia de un estímulo antigénico identificable; b) elaboración de globulinas gamma electroforética y estructuralmente homogéneas de tipo "M" (mieloma, macroglobulinemia); c) cantidades excesivas de sub-unidades relativamente homogéneas de polipeptidos de estas proteínas, por ejemplo, proteínas de Bence Jones, Cadenas H, etc; d) frecuentemente una deficiencia asociada de la síntesis de inmunoglobulinas normales.

Algunas de estas discracias, como el mieloma, la macroglobulinemia, la amiloidosis y la enfermedad de cadena pesada (H₂G), tienen cuadros clínicos suficientemente bien definidos para permitir una clasificación diagnóstica precisa. Sin embargo, al ir aumentando el empleo de la electroforesis se están descubriendo cada vez más casos de anomalías de gamma globulina de tipo "M" que, al parecer no representa mieloma de célula plasmática típica ni macroglobulinemia primaria de Waldenström, al tiempo de efec-

tuar el estudio inicial. El hecho de que algunos de estos casos acaben desarrollando mieloma o macroglobulinemia, ha sido bien documentado. Pero quedan muchos casos que con casi toda seguridad no pertenecen a ninguna de las categorías de mieloma o macroglobulinemia. Se han empleado varias designaciones para estos casos pero actualmente se recomienda emplear el término más amplio de discrasias de células plasmáticas (2).

ETIOLOGIA:

A pesar de que el problema de las discrasias de células plasmáticas ha sido ampliamente estudiado, la etiología es aún desconocida. Se ha propuesto la repetida estimulación del sistema reticulo-endotelial como una de las causas (13).

Los estudios de tumores experimentales de células plasmáticas en el ratón han demostrado la importancia de factores genéticos, con la demostración de la particular susceptibilidad de la cepa endogámica C₃H del ratón y los híbridos F de CBA X DBA para desarrollar tumores espontáneos de células plasmáticas.

La interdependencia de los mecanismos genéticos y carcinogénico, se manifiesta en el grupo interesante de tumores de células plasmáticas experimentales provocadas en la cepa de ratones BALB/c.

Una variedad de neoplasmas de células plasmáticas, puede provocarse en esta cepa por implantación intraperitoneal de plásticos, mezclas de aceite mine-

ral y coadyuvantes o aceite minera solo. La importancia de los mecanismos genéticos es evidente por la particular susceptibilidad de la cepa BALB/c para desarrollar tumores de células plasmáticas, en respuesta a estas formas de irritación peritoneal crónica (reticuloendotelial). Un dato importante es que la cepa BALB/c no tiene susceptibilidad manifiesta para desarrollar espontáneamente tumores de células plasmáticas inversamente a la cepa C₃H. (2).

Desde que Bottura et al en 1961 descubrieron una anomalía cromosómica en un paciente con macroglobulinemia, similares descubrimientos han sido reportados. En un estudio reciente Houston descubre anomalías cromosómicas que sugieren un común denominador para tres tipos de gammopatías monoclonales. (8)

En las microfotografías electrónicas de células plasmáticas se han observado partículas "viroides", pero cabe que fuesen sencillamente globulinas anormales que adoptan forma cristalina dentro de la célula. Hasta el momento no se ha aislado ningún virus ni se ha logrado transmisión en un medio sin células.

CITOLOGIA :

La síntesis de proteínas específicas es la función principal y probablemente la única, de las células plasmáticas. El estudio de células plasmáticas por microscopio electrónico ha demostrado que el RNA citoplasmático está organizado en forma de gránulos (ribosomas) unidos a una red bien desa-

rollada de retículo endoplásmico.

En el microscopio de contraste de fases este aparece como una red de pequeñas lagunas y dispuesto en estrías en forma paralela alrededor del núcleo y del centro celular. Cuando se comprimen estas células o durante su autólisis, estas lagunas se hinchan y se convierten en vacuolas redondeadas (16). Todas estas características estructurales ahora se relacionan con las funciones complejas de síntesis y secreción de proteína.

Estudios inmunohistoquímicos utilizando antisueros específicos marcados para cada uno de los grupos inmunoglobulina han demostrado la síntesis de solamente un tipo de inmunoglobulina para cada célula. En las discrasias de células plasmáticas parecería que una célula se tomó neoplásica y produjo una clona de células, todas las cuales sintetizan exactamente la misma globulina.

Las células plasmáticas ovoides típicas se hallan ampliamente distribuidas en ganglios linfáticos, médula, pared intestinal y otros tejidos y órganos. Constituyen menos del 5% de la población normal de la médula ósea, pero aumentan notablemente en caso de infección, reacciones de hipersensibilidad (en particular enfermedad del suero), enfermedades de la colágena, cirrosis, parasitismo y algunas neoplasias.

En estas circunstancias el aumento de estas células incluyen las formas

"típicas" y "atípicas".

En algunas discrasias de células plasmáticas, como el mieloma múltiple, se encuentran formas atípicas como la célula "mielomatosa" que puede abarcar del 5 al 98% de los elementos celulares de la médula ósea. Estas células de diámetro variable entre 15 y 40 micras suelen tener un solo núcleo excéntrico (aunque no es excepcional encontrar formas binucleadas, incluso trinucleadas). La cromatina de este núcleo se halla finamente dividida y muchas veces se observan varios pequeños nucleolos, o un nucleolo único y voluminoso. En su citoplasma y su núcleo se pueden encontrar diferentes tipos de inclusiones (19), como los cuerpos de Russell que se consideran que son complejos de globulina gamma y polisacáridos.

INMUNOGLOBULINAS:

Las inmunoglobulinas del suero normal están asociadas a la actividad de anticuerpos y están comprendidas dentro de un grupo heterogeneo de proteínas que han sido diferenciadas en base a sus cualidades antigénicas en varias clases mayores. Están formadas por una unidad básica de cuatro cadenas, consistentes en dos cadenas pesadas de polipéptidos (peso molecular de 50,000-70,000) y dos cadenas polipeptídicas livianas (peso molecular 20,000) unidas por enlaces disulfúricos (Ver figura No. 1.)...

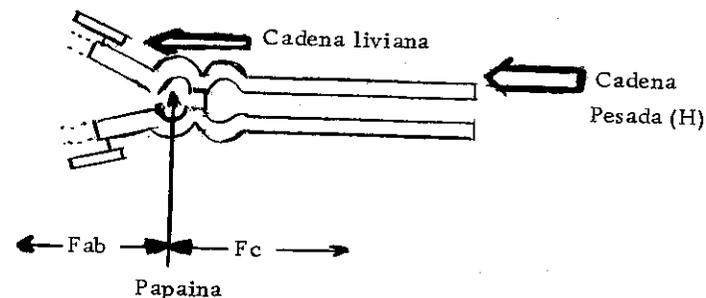


Figura No. 1. Representación esquemática de la estructura de la inmunoglobulina y algunas propiedades de sus sub-unidades de polipéptidos constituyentes. También se indica donde se supone que la papaina actúa en la ruptura de la molécula en el fragmento Fab y Fc.

La desintegración de la moléculas de inmunoglobulina por la enzima papaina, proporciona sub-unidades denominadas fragmento Fab (lento) y fragmento Fc (rápido).

Las cinco clases mayores de inmunoglobulina humanas que se reconocen en el presente (IgG, IgA, IgM, IgE, IgD), tienen distintivos antigénicos fisicoquímicos y biológicos. Esta especificidad está determinada por una parte de las cadenas pesadas, pero esta debe combinarse con las cadenas livianas para alcanzar una actividad completa como anticuerpo (fragmento Fab). El resto de la cadena pesada representada como el fragmento Fc (rápido), explica otras actividades, entre ellas un factor que está bajo control genético. Hay muchos datos indicadores de que las inmunoglobulinas de todas las clases contienen cadenas livianas (L) si-

milares, quizá de estructura idéntica, o sea que las cadenas L son subunidades estructurales comunes a todas las inmunoglobulinas.

Se han identificado dos tipos antigénicos de cadenas L, los cuales se llamaban antes I y II y ahora se denominan K (Kappa) y L (Lambda) respectivamente. Las dos cadenas livianas de una molécula de inmunoglobulina son siempre del mismo tipo, o sea LK, LK' o LL, LL'. En el suero normal, aproximadamente el 60% de las IgG tienen cadenas del tipo K y el 30% tipo L.

Las proteínas de Bence Jones son un grupo de proteínas que se encuentran en la orina de pacientes con discrasia de células plasmáticas. Hay pequeñas cantidades en la orina y el suero normal, detectables solamente por métodos inmunoquímicos sensibles, que son denominadas gamma-u. Las proteínas de Bence Jones tienen un peso molecular de 20,000 a 25,000 y se ha comprobado que guardan estrecha relación o son idénticas a las cadenas livianas. También se han identificado dos grupos antigénicos que corresponden a los grupos K y L de las cadenas livianas. En casos determinados de discrasias de células plasmáticas con proteínas de Bence Jones, la proteína de Bence Jones es también del tipo K o del tipo L, en contraste con la excreción de pequeñas cantidades de ambos tipos K y L en la orina normal.

Inmunoglobulinas séricas homogéneas son encontradas característicamente en mieloma múltiple y macroglobulinemia, pero también pueden encontrarse

en pacientes con linfoma, en asociación con carcinomas o como una condición benigna en sujetos normales (aunque algunos de estos casos desarrollan posteriormente en mielomas típicos clínicamente). (15)

Estas proteínas se originan de células derivadas de la proliferación de una sola clona de células y es por esta razón que se les llama inmunoglobulinas monoclonales (Waldenstrom, 1962).

Estas inmunoglobulinas monoclonales tienen las mismas características de las inmunoglobulinas normales del mismo tipo y por este que se consideran especies individuales de la población de inmunoglobulinas normales. Es paradójico el hecho de que a pesar de sintetizarse estas proteínas en cantidades mayores de lo normal, se presenta en estos casos un déficit inmunológico lo que puede atribuirse a la reducción de inmunoglobulinas normales y a la disminuida capacidad de formar anticuerpos circulantes con las reacciones de hipersensibilidad tardías. (4)

En estas gammopatías monoclonales se presenta un contorno peculiar en la curva electroforética por lo cual se ha llamado a estas inmunoglobulinas monoclonales proteínas tipo "M" (Fig. No. 2)..

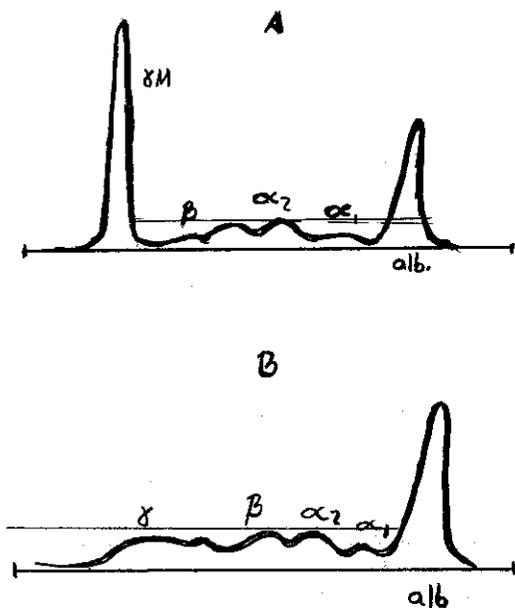


Figura No. 2. (A) Patrón electroforético mostrando el característico pico "M" de la gammapatía monoclonales. (B) Patrón electroforético normal.

B- MIELOMA MULTIPLE.

ASPECTOS HISTORICOS:

El mieloma múltiple fue señalado por primera vez en 1847 en un comerciante que presentaba "mollities ossium" (huesos blandos) y cuya orina contenía grandes cantidades de material animal. El paciente fue estudiado por los doctores Mac Intyre y Watson y se mandó una muestra de orina al doctor Henry Bence Jones, el cual describió las propiedades peculiares de la proteína urinaria que lleva su nombre. Dió el nombre de mieloma múltiple a la enfermedad, Von Rustizky en 1873.

Antes de 1900 se creía que diversos tipos celulares eran causa del tumor según los individuos. En 1900 el doctor James H. Wright, estableció que las células del mieloma guardan relación con la célula plasmática y llegó a conclusión de que la neoplasia proviene de una proliferación anormal de estas células (19). La hiperproteinemia fue comunicada por Perlzweig en 1928 y la presencia de una proteína crioprecipitable en plasma fue anunciada por Wintrobe y Bud en 1933 (19). Longworth detalló en 1939 la presencia de un pico en el trazo electroforético.

En Guatemala en 1963 Valenzuela (17) efectuó un estudio retrospectivo en seis casos de mieloma múltiple diagnosticados en el hospital Roosevelt.

PATOGENIA Y FISIOPATOLOGIA:

El mieloma múltiple se define como una neoplasia de células plasmá

ticas, que se manifiesta basicamente por destrucción difusa del esqueleto, acompañada muchas veces de anemia, hipercalcemia, trastornos de las funciones renales y aumento de la sensibilidad a las infecciones.

Constituyen manifestaciones asociadas menos frecuentes las siguientes: amiloidosis, defectos de coagulación y síntomas y signos relacionados con crioglobulinas o aumento de la viscosidad de la sangre.

La frecuencia del mieloma múltiple parece haber aumentado durante los últimos años, ahora es similar a la enfermedad de Hodgkin en muchas grandes clínicas. Las técnicas diagnósticas mejoradas indudablemente explican parte de este aumento. Es más frecuente en hombres en una proporción de 2:1.

La edad del comienzo de los síntomas varía desde la edad adulta joven, hasta edades avanzadas; la máxima frecuencia se encuentra entre la quinta y sexta décadas de la vida. La etapa sintomática del mieloma va precedida de un período importante asintomático o presintomático en casi todos los casos, o quizá todos los casos. La duración del período presintomático resulta imposible de predecir, pero quizá pueda alcanzar a 20 años. En este período puede demostrarse la presencia en el suero, orina, o en ambos, de proteína de tipo "M" que generalmente se sospecha en ocasión de un examen sistemático, un aumento de la velocidad de sedimentación o una proteinuria persistente e inexplicable.

El mieloma múltiple está caracterizado por una proliferación anormal de --

células plasmáticas. En las diversas formas, los infiltrados celulares pueden diferir mucho, pues a veces semejan linfocitos atípicos, células del retículo o precursores de células plasmáticas, y no células plasmáticas maduras; ello ha motivado nombres de la índole de variante linfomatosa del mieloma o mieloma de células plasmáticas o leucemia de células plasmáticas. Sin embargo, lo más probable es que esta extensión de cuadros celulares sencillamente manifiesta variaciones de un tema común. Se acepta en general que todos los mielomas son en lo fundamental trastornos de células plasmáticas con nivel variable de maduración y diferenciación que afectan el plasmoblasto-célula plasmática-linfocito inmaduro. Se considera en general que en última instancia las formas afectan el hueso. (14)

La distribución de las células plasmáticas en esta gamma de cuadros es tan variable como las células del mieloma mismas. Pueden encontrarse en huesos o en tejidos blandos, en conglomerados masivos que obliteran la arquitectura subyacente o en forma de infiltraciones en tejidos que se han conservado. En la variante clásica de la enfermedad en el hueso se advierten por radiografías muchos defectos pequeños (1 a 4 cms.) como producidos por sacabocados. En varios grupos de pacientes se han observado estos defectos osteolíticos en el raquis 60-70% en las costillas, 50% en el cráneo 50% y en la pelvis 25 a 30% (14). Siguen en orden decreciente de frecuencia, fémur,

clavícula; omóplato, húmero, esternón, maxilar inferior, y otros huesos largos pero pueden estar afectados cualquier parte del esqueleto, incluyendo las falanges. Estas zonas osteolíticas están ocupadas por masas blandas, gelatinosas y rojas de células plasmáticas neoplásicas.

En muchos casos el aspecto radiográfico inicial de osteoporosis difusa acaba desarrollando lesiones osteolíticas a medida que la enfermedad progresa.

Se presentan con mucha frecuencia fracturas patológicas. Al ir evolucionando la enfermedad, cada vez es mayor el número de las áreas de destrucción ósea, frecuentemente causando grandes deformaciones esqueléticas, en particular del esternón y jaula torácica y acortando el requis, con disminución de hasta 12 cms. de la estatura. Lo que es más raro observar en esta enfermedad son lesiones osteoblásticas en ausencia de fracturas patológicas.

En ocasiones, el mieloma se presenta como lesión esquelética aparentemente única. Aunque estas lesiones suelen llamarse plasmacitomas solitarios, la mayor parte de los pacientes acaban desarrollando enfermedad difusa, incluso cuando la lesión original fue extirpada o irradiada. Asimismo, pueden ocurrir plasmacitomas de tejidos blandos en forma de tumores aislados en la boca, faringe, vías respiratorias altas, y senos paranasales. Estudios recientes describen presentaciones no óseas de mieloma de células plasmáticas en 17% de los pacientes, en el riñón, tracto gastrointestinal, médula espinal, piel, tiroides y retroperitoneo. (10)

En la mayoría de los mielomas el incremento de las inmunoglobulinas es generalmente de γ G. ó de γ A. El mieloma con preponderancia de γ D es raro y más aún el mieloma γ E (11). Esta clasificación solamente es posible hacerla por inmunoelectroforesis. La electroforesis presenta anomalías (proteína de tipo "M") en un 75% a 90% de los casos y se descubre hipoproteinemia en un 50 a 65% de los casos; generalmente incrementada por la globulina (9).

Se observa la formación de rollos de eritrocitos (Rouleaux) en las frotis de sangre periférica, así como la velocidad de eritrosedimentación aumentada, lo cual depende probablemente de que los eritrocitos están revestidos de proteína "M". Cada proteína de tipo "M" debe considerarse individualmente específica y dotada de propiedades físico-químicas peculiares como solubilidad, viscosidad intrínseca, termoestabilidad, reactividad con otras proteínas etc.. Algunas de estas propiedades pueden guardar relación con manifestaciones específicas clínicas y anatomopatológicas. Así, los defectos de coagulación se relacionan en algunos casos con la interacción (complejos de proteína-proteína) de globulinas específicas con factores II, V y VII o en la conversión de fibrinógeno a fibrina, aunque estos trastornos también se han relacionado a lesión de la pared vascular por infiltrados de proteínas o lesión capilar debida al aumento de la viscosidad de la sangre.

Otro grupo de síntomas relacionados con las proteínas, son los producidos por las globulinas γ G de tipo "M" precipitables por el frío o sea las --

crioglobulinas. Incluye el fenómeno de Raynaud, trastornos circulatorios y a veces oclusión y gangrena después de exposición relativamente ligera al frío. Estas crioglobulinas también aparecen en menores cantidades en leucemia linfocítica crónica, endocarditis bacteriana subaguda, síndrome de Sjörgren, arteriopatía coronaria, policitemia vera, cirrosis portal, y tumores malignos.

La proteína descrita originalmente por Bence Jones se halla en la orina del 40 a 50% de los pacientes con mieloma múltiple cuando se examina en la forma usual de calor diferencial y acidificación.

Hay pruebas más sensibles que determinan aún pequeñas cantidades de proteínas de Bence Jones en el suero y orina, entre las cuales se encuentran la prueba con ácido tolueno sulfónico (prueba ATS) o electroforesis en la orina. Las proteínas de Bence Jones pueden aparecer en otras enfermedades como leucemia mielocítica y linfocítica, policitemia vera, metástasis carcinomatosas en huesos, osteomalacia senil, fracturas múltiples de huesos y tuberculosis inactiva.

A los depósitos tubulares renales de proteína de Bence Jones se le ha atribuido la retención de nitrógeno. Estos causan lesión en todo el nefrón; la detención resultante del flujo renal conduce a la atrofia del glomérulo y por último a la insuficiencia renal. Por tanto, el "riñón mielomatoso" presenta una nefritis atípica que no suele asociarse a edema, ni hipertensión. Se han descri-

to varios casos de mieloma relacionados con el síndrome de Fanconi. (7)

La destrucción esquelética y otros factores aún desconocidos producen hipercalcemia. Esto suele tolerarse bien si se asegura una buena hidratación. Sin embargo, se produce hipercalcemia si la capacidad renal de eliminación de calcio es superada, generalmente como consecuencia de hidratación inadecuada o alteración precedente en la función renal. Los trastornos del balance calcico así como la hiperruricemia pueden llegar a agravar el problema renal, llevando al paciente a la hiperazohemia y finalmente a la muerte.

Las proteínas de Bence Jones también han sido culpadas en la patogenia de la amiloidosis. Se cree que estas proteínas por su pequeño volumen molecular atraviesan redes capilares y precipitan con proteínas tisulares aún no identificados, con polisacáridos o con ambos, creando los infiltrados protéinaceos complejos de los tejidos que reciben de amiloideo paramiloide.

Se ha observado aumento manifiesto en la frecuencia de neoplasias no reticulares, particularmente carcinoma del intestino, en amay vías biliares, acompañando al mieloma en un estudio amplio post-mortem. (19%) y en otra serie 22%. (2)

MANIFESTACIONES CLINICAS:

El síntoma más común es el dolor, que aparece en algún momento durante la evolución de la enfermedad en casi todos los pacientes. Por desgracia muchas veces causa invalidez y es difícil de combatir. El dolor de-

pende de la participación de los huesos y de la compresión de los nervios vecinos. Las fracturas por compresión de vértebras que se observa en la mitad aproximadamente de todos los pacientes, tiene particular tendencia a producirse en las vértebras lumbares altas y dorsales bajas. Las fracturas patológicas de costillas son comunes y no son raras las de fémur, esternón, ilión, húmero clavícula y huesos púbicos. En algunos pacientes las molestias son ligeras y no están bien localizadas, pero en otros la producción de una fractura se acompaña de dolor brusco en cinturón a nivel del tórax o abdomen. El dolor, con fractura o sin ella es frecuente en muslos, piernas, hombros y brazos; pero es raro en cabeza y cuello. En ocasiones no es muy notable y el paciente explica sobre todo que ha tenido crisis recurrente de fiebre y de neumonía; hay aumento de la sensibilidad a infecciones bacterianas en estos casos. Las manifestaciones neurológicas pueden desarrollarse por compresión directa de la médula espinal, raíces raquídeas, nervios craneales o periféricos, o bien a consecuencia de fracturas patológicas de un cuerpo vertebral o hueso largo. La compresión medular, originando debilidad y finalmente paraplejía, constituye una complicación particularmente grave. pues la osteoporosis y el balance cálcico negativo producidos por el mieloma, se complican por la osteoporosis de la inmovilización.

La infiltración de raíces nerviosas y de nervios por amiloide puede originar neuropatías periféricas o síntomas radiculares, que suelen ser simétricos y se acompañan de otras señales de amilodosis, como macroglosia, manifestaciones

cardíacas, síndrome del tunel del carpo, etc.. Miopatías que afectan principalmente los grupos musculares proximales también se asocian alguna vez con mieloma; en este caso los mecanismos patogénicos son desconocidos.

La insuficiencia renal que es frecuente en el mieloma múltiple, puede incluso dominar el cuadro clínico. Se han publicado casos de muerte causados por insuficiencia renal aguda, después de pielografía endovenosa. (2)

El examen físico puede no descubrir más de lo que suele observarse -- en pacientes de la misma edad. Probablemente lo más frecuente sea ligero dolor a la presión a nivel de las zonas de invasión ósea. Entre los signos más frecuentes por examen físico se hallan los relacionados con la compresión de la médula espinal y participación de los nervios periféricos.

Las masas tumorales palpables se observan en una minoría de pacientes y en general solamente en las últimas etapas del proceso. Es frecuente el agrandamiento de los ganglios linfáticos superficiales. El hígado está aumentado de tamaño y resulta palpable del 11 a 40% de los pacientes; en el 2 al 25% el bazo está moderadamente aumentado de volumen (9).

Como ya dijimos, algunos pacientes presentan trastornos de coagulación o fenómenos de Raynaud debido a las proteínas anormales.

EXAMENES DE LABORATORIO ADICIONALES:

En la sangre periférica de los enfermos con mieloma múltiple, ocurren diversas anomalías. Una de las más comunes es la anemia, que raramente de

ja de presentarse en el curso de la enfermedad. Puede ser moderada (Hemoglobina de 7 a 10 gr.) y bien tolerada, o resultar suficientemente grave para necesitar transfusiones repetidas.

La anemia suele ser normocítica y normocrómica, pero puede ser macrocítica. Característicamente es refractaria a la administración de hierro, vitaminas B₁₂, ácido fólico o hígado. En ocasiones una anemia hipocrómica puede relacionarse con pérdida de sangre por el tubo digestivo, defecto de coagulación o infiltraciones plasmáticas o amiloides de pared intestinal. Diversos factores participan en la producción de anemia en el mieloma, incluyendo sustitución de la médula, destrucción aumentada de eritrocitos, pérdida de sangre, insuficiencia renal, efectos de radioterapia; quimioterapia, infecciones asociadas y trastornos nutritivos.

Los números de leucocitos y de plaquetas suelen hallarse normales antes de toda terapéutica citotóxica. Sin embargo, en ocasiones hay leucopenia o trombocitopenia moderadas antes del tratamiento. La trombocitopenia puede facilitar la diatesis hemorrágica y la leucopenia, aumentar la sensibilidad a las infecciones. No se conoce la patogenia exacta de la leucopenia y la trombocitopenia.

La fórmula leucocitaria suele mostrar linfocitosis relativa (40-55%), con una proporción variable de formas plasmocíticas y linfocíticas inmaduras. Se han señalado células plasmáticas en sangre periférica en el 70% de los ca-

sos. Se observa eosinofilia, con una proporción de eosinófilos hasta del 15 al 25% en algunos casos de mieloma y más frecuente en la macroglobulinemia y la enfermedad de cadena pesada H. G. La significación de tal eosinofilia se desconoce.

En casi todos los casos de mieloma hay un gran aumento de la velocidad de sedimentación de los glóbulos rojos. Cuando hay crioglobulinas la velocidad de sedimentación puede depender netamente de la temperatura; es más lenta a temperatura de la habitación o en frío y está acelerada cuando se efectúa a 37 grados centígrados.

En la mayor parte de los pacientes con mieloma se observan hiperuricemia e hiperuricosuria como resultado del aumento del recambio de ácidos nucleicos por la población celular proliferante. No es raro que la hiperuricosuria se acompañe de trastornos en la función renal por precipitación de cristales de urato, formación de calculos o ambos. Es particularmente grande el peligro de excreción elevada de uratos en las primeras etapas de la quimioterapia citotóxica.

El examen de médula ósea revela un cuadro diagnóstico o sospechoso en aproximadamente un 80% de los casos. Lo más característico es la presencia de las células "de mieloma" descritas anteriormente.

TRATAMIENTO:

Durante los años recientes, el desarrollo en la terapia del mieloma múltiple ha hecho posible una actitud más optimista hacia el paciente con esta enfermedad. La mayoría de los pacientes pueden ser manejados sin una hospitalización crónica; un pequeño pero definido porcentaje puede retornar a sus actividades productivas y un gran número pueden sentirse relativamente confortables.

Recientemente en oncología se determinan los parámetros metabólicos, para seguir los efectos del tratamiento. En el mieloma, el parámetro más importante es la proteína de tipo "M" y la proteína de Bence Jones. Una reducción en la concentración de estas, es una evidencia de eficacia terapéutica.

Nunca se insistirá bastante en la importancia de la ambulación y la hidratación adecuada. La amenaza constante de hipercalcemia, hipercalciuria e hiperuricemia obliga a prestar atención constante a estos aspectos cardinales del tratamiento general. Muchos pacientes se encuentran inmovilizados en cama, por dolores y en estas circunstancias hay que hacer todo lo posible para que se levanten y anden, empleando analgésicos, sostenes ortopédicos y radioterapia local según esté indicado. Los salicilatos y la codeína suelen ser analgésicos más eficaces para el dolor del mieloma que la meperidina y otros. La enfermedad en realidad responde muy poco al tratamiento más específico. Han resultado ineficaces la mostaza nitrogenada, Trietilene melamine, (TEM), el fósforo radioactivo y la estilbamida. (9)

La radioterapia en la enfermedad verdaderamente localizada (plasmocitoma solitario) generalmente produce remisiones prolongadas.

Las indicaciones mayores para el uso de radioterapia en la enfermedad generalizada son:

- Persistencia de lesiones sintomáticas localizadas.
- Compresión de la médula espinal. (En estos casos la radiación puede usarse acompañada o no, de laminectomía, dependiendo del grado y duración del déficit neurológico).

De las drogas que todavía se usan, el uretano ocupa posición única y es probablemente una de las que logra remisiones más completas aunque sus desventajas son tantas que raramente se usa (18). Otros autores niegan superioridad del uretano sobre un placebo respecto a las manifestaciones objetivas y supervivencia del mieloma (5).

Además sus manifestaciones secundarias como toxicidad gastrointestinal y hepática hacen difícil el uso de esta droga.

Algunas variantes de las mostazas de fenil-amilana poseen actividad terapéutica en el mieloma múltiple y otras neoplasias humanas. El Melfalan (mostaza de 1-parafenilalamina, 1-parasarcosina, N. S. C. 8806, Alkerán), parece ser uno de los más eficaces para el tratamiento del mieloma a largo plazo. Puede administrarse oralmente y suele tolerarse bien. Es un agente inhibidor de la médula, pero si se administra adecuadamente, las cé-

lulas plasmáticas anormales y sus precursores parecen ser más inhibidos que los elementos de la hematopoyesis normal. La dosis óptima no ha sido establecida. Terapia de dosis diarias continuas o dosis menor de mantenimiento no dan resultados tan buenos como terapia intensiva intermitente (1).

Se recomienda dosis iniciales en el caso de terapia continua de 0.05 Mg/Kg. diariamente (dosis total de 3 a 4 mg), Dosis menores deben usarse en el caso de disfunción renal. Se vigilan los recuentos sanguíneos y las tres o cuatro semanas cuando generalmente aparecen la leucopenia y trombopenia se ajustan las dosis de mantenimiento de la siguiente manera (5):

G. B.	Plaquetas:	% de la dosis inicial:
5000	100,000	100%
4,000-5,000	75,000-100,000	75%
3,000-4,000		50%
2,000-3,000	50,000-75,000	25%
2,000	50,000	0%

Los autores que prefieren las dosis intermitentes usan 0.20 mg/Kg. día durante cuatro días cada 6 semanas. También es reportado un incremento en duración de las remisiones y en la mejoría clínica objetiva si se combina el melfalán con predonisona y es más efectivo si a estas dos drogas se les añade procarbazine (Matulane Roche). (1)

La ciclofosfamida (cytoxan) ha demostrado tener aproximadamente el

mismo efecto que el melfalán, en el mieloma, con mejoría de las manifestaciones objetivas y probable aumento de la supervivencia. Como con el melfalán, la recalcificación de lesiones óseas es raramente encontrada. Dosis diarias, usualmente de 2 mg/kg. con modificación basada en el conteo semanal de leucocitos y plaquetas, han demostrado ser eficaces. (5)

Es discutido el uso del fluoruro de sodio para incrementar la densidad ósea (5,3).

PRONOSTICO:

El mieloma múltiple es enfermedad mortal, con supervivencia media de aproximadamente dos años desde el comienzo de los síntomas (9). Aunque algunos pacientes mueren pocas semanas después de haberse presentado los síntomas, otros pueden sobrevivir hasta 10 años o más. Se ha reportado la supervivencia de 30 años, en un paciente. (12)

El pronostico es mejor si la enfermedad parece localizada, aunque la observación prolongada de estos pacientes, invariablemente permite descubrir la generalización del proceso, a veces después de transcurridos seis a diez años.

La apariencia radiológica de las lesiones óseas puede ser un importante indicador de agresividad de la enfermedad, aunque otros factores pueden también influenciar el pronóstico. Así pues, las lesiones distales como tobillos y falanges son de peor pronostico.

El pronóstico peor, es el de aquellos casos de enfermedad rápidamente --
progresiva que no da tiempo para anomalías óseas evidentes por radiogra--
fías. Amiloidosis por ejemplo es común en este grupo (6).

II. MATERIAL Y METODOS.

El presente estudio consiste en la revisión de los registros médicos de
13 pacientes en quienes se efectúa el diagnóstico de mieloma múltiple en el
Hospital Roosevelt de Guatemala, desde el año 1962 al año 1971.

Al revisar las correspondientes historias clínicas se recabaron los si--
guientes datos:

1. - Número total de casos
2. - Edad.
3. - Sexo
4. - Cuadro Clínico
5. - Hallazgo Hematológico
6. - Proteínas séricas y urinarias.
7. - Hallazgos Radiográficos.
8. - Otros exámenes de Laboratorio.
9. - Tratamiento y respuesta terapéutica.
- 10- Curso de la Enfermedad y Pronóstico.

III. RESULTADOS Y DISCUSION

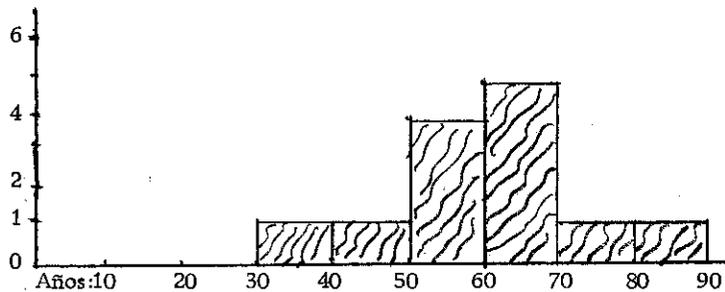
a) - Incidencia de mieloma en el Hospital Roosevelt:

Durante el tiempo transcurrido desde enero de 1962 a diciembre de 1971, se diagnosticaron en el Hospital Roosevelt 13 casos de mieloma múltiple.

b) Distribución Etaria del Mieloma Múltiple:

La edad de los pacientes con mieloma osciló entre 47 y 80 años, siendo la edad promedio de 67 años.

No. Casos:



Se ha descrito clásicamente que el mieloma múltiple tiene su máxima frecuencia entre la quinta y la sexta década de la vida. En nuestros estudios la máxima frecuencia osciló entre los 50-70 años; por lo tanto -- los datos coinciden con los establecidos.

c) Predominancia de Sexo:

En nuestros casos se encontró que el mieloma múltiple es más frecuente en el sexo masculino en relación 10: 3.

TABLA No. 1.

Distribucion de Pacientes por Sexo.

Sexo:	No. de Pacientes:	Porcentaje:
Masculino:	10	67%
Femenino:	3	23%

En otras series se ha reportado predominancia del sexo maculino en relación de 2:1. Dado el escaso número de pacientes en nuestros estudios, los porcentajes no tienen significación estadística.

A. - Cuadro Clínico:

Se estableció que el síntoma predominante fue dolor, lo cual se encontró en 11 pacientes (84.6%); principalmente en región dorso lumbar (77%), siguiéndole en frecuencia el dolor en región costal en el 30.8% de los casos.

Se presentó un caso con dolor óseo generalizado y otro con dolor en el cráneo por presencia de una masa.

(Ver cuadro a continuación)...

TABLA No. 2.

Síntomas y signos de los pacientes al ingresar al Hospital.

Síntomas y Signos:	No. de Pacientes:	Porcentaje:
<u>Dolor Oseo:</u>	11	84.6%
Dorso lumbar	10	77.0%
Costal	4	30.8%
Cráneo (por una masa)	1	7.7%
Generalizado	1	7.7%
<u>Tumoración:</u>	5	38.5%
Localizado en maxilar inferior	1	7.7%
Localizada en región clavícula	1	7.7%
Localizada en región esternal	2	15.0%
Localizada en región costal	1	7.7%
Localizada en región cráneo	1	7.7%
Debilidad	5	38.5%
Pérdida de peso	9	69.3%
Anorexia	7	53.8%
Esplenomegalia	1	7.7%
Hepatomegalia	1	7.7%
Síntomas gastrointest. (pirosis, náuseas, dolor epigástrico)	5	38.5%
Infec. recurrentes	4	30.8%
Fracturas patológicas	1	7.7%
Fenómeno de Raynaud	1	7.7%
Hemorragias	3	23.0%
Epistaxis	2	15.4%
Enterorragias	2	15.4%
Edema de MIs.	1	7.7%
Síntomas neurológicos por comp. medular.	3	23.0%

Seguidamente se encontró pérdida de peso en 9 pacientes. (69.3%), y anorexia en 7 pacientes (53.8%). Hubo debilidad, síntomas gastrointestinales con pirosis, náusea y dolor abdominal en el 38.5% de los casos. También se observó que el 38.5% de los pacientes presentaban masas pequeñas dolorosas distribuidas en esternón (2 casos) costillas, maxilar inferior, clavícula y cráneo.

Cuatro pacientes (30.8%) referían infecciones frecuentes, y 3 pacientes consultaron por hemorragias, como epistaxis y enterorragias.

Un paciente presentaba fenómeno de Raynaud y otro edema de miembros inferiores y otro una fractura patológica. Un 23% de los pacientes presentaban síntomas y signos neurológicos debidos a compresión medular. Solamente un paciente presentó hepatomegalia y otro esplenomegalia.

e) Hallazgos Hematológicos:

Se efectuó frote de sangre periférica en 10 pacientes, encontrándose formación de "Pilas de monedas" de eritrocitos (Rouleaux) en 8 pacientes (80%). Dos de los pacientes con mieloma presentaban frotos de sangre periférica normales. Un paciente presentó hipocromia, otros normoblastos en un 3%, y otro células plasmáticas en el frote. El paciente con hipocromia había tenido varios cuadros de epistaxis y enterorragias.

En 11 de los pacientes se practicó punción de médula ósea, se encontró infiltración de células plasmáticas con formas inmaduras y atípica en 9 casos (82). La serie eritroide se encontraba deprimida en 4 de los casos. Los

dos pacientes que presentaban frote periférico normal correspondían a los dos pacientes con médula ósea normal, y en estos casos el diagnóstico se confirmó por biopsia de masa en región costal y clavícula respectivamente.

TABLA No. 3.

VALORES DE HEMOGLOBINA, GLOBULOS BLANCOS Y ERITRO-
SEDIMENTACION.

Hb.	G. B.	Sedimentación:
10.6	4,900	21
2.6	3,400	79
7.6	5,150	65
12.7	5,000	56
6.6	11,900	78
11.9	7,700	62
9.7	5,750	116
13.4	5,600	50
9.5	6,600	65
9.1	8,900	63
11.1	10,650	55
8.2	5,500	53
Promedio:	8.2	5,750
		63

Los valores de hemoglobina variaron entre 2.6 y 13.4 gr.%, - siendo el promedio de 8.2 Gr. En la mayor parte de casos los valores se acercaron a los 9 gr.% Es de hacer notar que los tres pacientes que presentaban diatesis hemorrágica tenían los valores más bajos de hemoglobina.

El recuento de glóbulos blancos osciló entre 3,400 y 11,900, obteniéndose un promedio de 6,750. glóbulos por m³. Este dato corresponde a lo descrito en la literatura, en lo referente a que la mayoría de pacientes --

con mieloma tienen recuentos de glóbulos blancos dentro de límites normales.

La eritrosedimentación acelerada es un dato característico del mieloma y este fenómeno se afirma en el presente estudio donde la totalidad de pacientes tenían una velocidad de eritrosedimentación alta, con un promedio de 66 mm. en una hora.

c) Proteínas séricas y proteinuria:

TABLA No. 4.

Valores de Proteínas Séricas totales, albúmina y
Globulina.

Casos:	Proteínas Totales:	Albúmina:	Globulina:
Caso No. 1.	8.0	**	**
Caso No. 3.	9.1	3.3	5.8*
Caso No. 4.	7.0	4.5	2.5
Caso No. 5.	6.5	**	**
Caso No. 6.	12.6	2.3	10.3*
Caso No. 7.	7.7	4.5	3.2
Caso No. 8.	8.9	3.2	5.7*
Caso No. 9.	7.7	3.3	4.4*
Caso No. 10.	6.1	3.3	2.8
Caso No. 11.	9.6	3.4	6.2*
Caso No. 12.	6.9	3.8	3.1
Caso No. 13.	10.4	3.3	8.1*
Promedio:	8.35	3.39	5.21

* = Inversión de la relación albúmina/globulina.

Como puede verse en la tabla No. 4 el 41% de los pacientes presentaban hiperproteinemia y el promedio de los valores de globulina es mucho mayor que los de albúmina. A seis de estos pacientes se les encontró una inversión de relación de albúmina/globulina.

Solamente a 6 casos de los estudiados se les efectuó electroforesis de proteínas séricas y en todos ellos se demostró el patrón característico del mieloma con su pico alto y angosto proteínas "M".

La inmunoelectroforesis no se hizo a ninguno de los sueros de los pacientes. Hay que hacer énfasis en que la mayoría de los pacientes han sido pobremente estudiados debido a la escasez de medio de laboratorio.

Se analizó la orina de todos los pacientes encontrando proteinuria en todos ellos. Al buscar específicamente proteinuria de Bence Jones por el método usual de calor diferencial, solo se encontraron dos pacientes (15.4%) con resultados positivos. Esta incidencia tan baja de proteinuria de Bence Jones es probablemente debida a una técnica deficiente de laboratorio y/o al hecho de no haber usado métodos más sensibles como la prueba del ATS o electroforesis de orina.

f) HALLAZGOS RADIOGRAFICOS:

Se observan defectos osteolíticos en raquis en 10 pacientes (77%), en las costillas en el 61% y cráneo 61%. Le siguieron en orden de frecuencia clavícula (30%), maxilar inferior (23%) y femur (23%). Estos datos corresponden a los descritos en otras series.

También se demostró osteoporosis generalizada en 6 pacientes (46.2%).

g) OTROS EXAMENES DE LABORATORIO:

Se determinó calcio sérico en 9 pacientes de los cuales cuatro (45%) presentaron hiperclacemia al momento de ingreso. Los valores de creatinina y nitrógeno de urea fueron determinados en 10 pacientes de los cuales el 70% tenían valores elevados. Acido úrico fue analizado en el suero de dos pacientes uno de los cuales presentaba hiperuricemia.

Es interesante notar que a muy pocos pacientes se les controlaron periódicamente los valores de Ca, creatinina, nitrógeno de urea y ácido úrico para poder evaluar la posibilidad de trastornos renales.

h) TRATAMIENTO:

Los efectos del tratamiento en cada uno de los pacientes observados no fueron descritos en las fichas clínicas por lo cual me limitaré a describir solamente el tipo de terapéutica que fue dada en cada caso.

En 1962 se trató a un paciente con uretano. Desde esa fecha el resto de pacientes fueron tratados con ciclofosfamida (5 casos) ciclofosfamida asociada con esteroides (1 caso) y melfalán (1 caso) Se usó radioterapia en 4 casos que presentaban lesiones localizadas.

A cinco de los pacientes no se les dió ningún tratamiento específico debido a que ingresaron al hospital en muy malas condiciones y fallecieron poco tiempo después, muchas veces sin haberse recibido la información de laboratorio que confirmaba la enfermedad.

i) Curso y Pronóstico de la Enfermedad:

Debido al nivel cultural y condiciones socio-económicas bajas de la mayoría de los pacientes que son atendidos en el Hospital Roosevelt fue muy difícil seguir el curso y pronóstico de la enfermedad.

Dos de los pacientes de la presente serie, egresaron del hospital en contra de las indicaciones médicas y en pésimas condiciones generales.

Del resto de pacientes cinco fueron dados de alta, con una mejoría subjetiva, pero no volvieron a presentarse para los próximos controles.

Los otros seis pacientes fallecieron en el hospital, dentro de los 8 a 2 meses posteriores a su ingreso, todos a consecuencia de insuficiencia renal y uremia. El diagnóstico fue confirmado en necropsia.

IV. RESUMEN.

1. - Se encontró en un período de 10 años, desde Enero de 1962 a Diciembre de 1971, un total de 13 casos de Mieloma Múltiple en el Hospital Roosevelt de Guatemala.
2. - La máxima frecuencia de mieloma múltiple osciló entre la 5a. y 6a. décadas de la vida, siendo la edad promedio de 67 años. Estos datos están de acuerdo con los obtenidos por otros autores.
3. - El sexo predominantemente, según nuestros resultados, fue el masculino, en una proporción de 10:3. Dado el escaso número de pacientes, estos datos no tienen significación estadística.
4. - Las manifestaciones clínicas referidas por los pacientes principalmente dolor en región lumbosacra o costal, pérdida de peso, anorexia y pequeñas masas subcutáneas. Un número menor de pacientes refirió distosis hemorrágica, fenómeno de Raynaud y fractura patológica.
5. - Los hallazgos más frecuentes fueron signos neurológicos debidos a compresión medular o radicular.
6. - El hallazgo más importante del frote periférico fue la formación de "pilas de monedas de eritrocitos" en un 80% de los pacientes.
7. - La aspiración de médula ósea confirmó el diagnóstico en el 82% de los casos.

- 8.- La mayoría de los pacientes presentaron una anemia moderada (entre los 8 y 9 gr.% de hemoglobina) . La eritrosedimentación se encontró acelerada en todos los casos, siendo el promedio de 63 mm. en una hora.
- El recuento y fórmula de leucocitos se encontró dentro de límites normales en todos los casos.
- 9.- Se observó hiperproteinemia y un aumento de las globulinas en el 50% de los casos.
- 10.- No se efectuó inmunoelectroforesis en ningún suero de los pacientes. Solo lamente a la mitad de los casos se les hizo electroforesis, encontrándose en todos ellos, el patrón característico del Mieloma.
- 11.- Se encontró proteinuria en todos los casos. Al investigar proteinuria de Bence Jones, por el método usual de calor diferencial, solo se obtuvo un 15.4% de resultados positivos, lo cual se atribuye a una técnica deficiente de laboratorio y/o al hecho de no haber usado métodos más sensibles.
- 12.- Los hallazgos radiográficos más importantes fueron lesiones osteolíticas, especialmente en raquis, costillas y cráneo, osteoporosis generalizada.
- 13.- Entre los otros hallazgos de laboratorio importantes se encontró hipercalcemia en 45% de los casos y valores elevados de creatinina y nitrógeno de urea en un 70%.

- 14.- Se trató a la mayoría de los casos con ciclofosfamida y en algunos otros, se usó radioterapia en las lesiones localizadas. Los efectos del tratamiento no pudieron estudiarse debido a una descripción insuficiente de la evolución de los pacientes en la ficha clínica.
- 15.- Debido al nivel cultural y socio-económico bajo de la mayoría de los pacientes, no se pudo seguir el curso y pronóstico de la enfermedad.
- Algunos de los pacientes egresaron en contra de las indicaciones médicas y el resto, que fue dado de alta con una mejoría subjetiva, no volvió a presentarse para control posterior.
- 16.- Se encontró que seis de los pacientes fallecieron en el hospital, todos a consecuencia de insuficiencia renal y uremia, dentro de los 2 meses posteriores a su ingreso.

RECOMENDACIONES

- a) Se debe incrementar el uso de la electroforesis y la inmunolectroforesis en nuestro medio, para poder hacer diagnósticos más precoces, determinar el tipo de inmunoglobulina anormal y poder seguir la eficacia de la terapéutica establecida.
- b) Promover un control estricto de las funciones renales de los pacientes con mieloma para una mejor profilaxia de las complicaciones de este tipo.
- c) Insistir en los pacientes, para el control ambulatorio de su enfermedad.
- d) Promover el mejoramiento de técnicas de laboratorio y el uso de métodos más sensibles para determinar proteínas de Bence Jones en la orina.
- e) Evitar la hospitalización prolongada de los pacientes con mieloma.

BIBLIOGRAFIA

1. - Alexania, R. et al. Combination chemotherapy for multiple myeloma. Cancer 30(2): 382-398, 1972.
2. - Beeson, Paul B. and Mc Dermott, W. Eds. Tratado de medicina interna de Cecil-Loeb. Trad. por Alberto Folch y Pi. 12ava ed. -- México, Ed. Interamerica, 1968. 1856 p.
3. - Bierman, H.R. Flourides for multiples myeloma. New Eng. J. Med. -- 287 (12): 616-617, Sep. 21, 1972.
4. - Cohen, S. The nature of myeloma proteina. Brit. J. Haemat. 15: 211-215, Sep. 1968.
5. - Finkel, H.E. et al. Current concepts in the therapy of multiple myeloma. Med. Clin. N. A. 50 (6): 1569-1578, Nov. 1966.
6. - Gompels, B.M. et al. Correlation of radiological manifestations of multiple myeloma with immunoglobulin abnormalities and prognosis. Radiology 104 (3): 509-514, Sep. 1972.
7. - Hom, M.E. et al. Adult Fanconi Syndrome and multiple myelomatosis. J. Clin. Path. 22:414-416, July, 1969.
8. - Houston, E.W. et al. Chromosomal aberrations common to three types of monoclonal gammopathies. Blood 29: 214- 1967.
9. - Leabell, Bryrd S. y Thorup, Oscar A. Hematología clínica. Trad. por Alberto Folch y Pi. 2a. ed. México, Ed. Interamericana, -- 1967. 596 p.
10. - Oberkircher, P.E. et al. Nonosseous presentation of plasma-cell myeloma. Radiology 104 (3): 515-520, Sept. 1972.
11. - Ogawa, M. et al. Clinical aspects of Ig E. Myeloma. New Eng. J. -- Med. 281: 1217-1220, Nov. 27, 1969.
12. - Pankowich, A.M. & Griem, M.L. Plasma cell myeloma; a thirty year follow-up. Radiology 104 (3): 521-511, Sept. 1972.

- 13- Penny, R. et al. Repeated stimulation of the reticulo endothelial system and the development of plasma-cell dyscrasias. Lancet 1: 77-78. 10, 1970.
- 14- Robbins, Stanley L. Tratado de Patología. Trad. por Alberto Folch y Pi. 3a. ed. México, Ed. Interamericana, 1968. 1332 p..
- 15- Sleeper, C. A. et al. Detection and diagnosis of monoclonal gammopathy. Amer J. Clin. Path. 51: 385-400, March 1969.
- 16- Tocantis, Leandro M. Progresos en hematología. Trad. por Miserachs. Rigalt. Barcelona, Ed. Científico-Médica, 1961, 314 p.
- 17- Valenzuela Marroquín, Guillermo. Mieloma múltiple, Tesis. Guatemala, Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas, Nov. 1963. 62 p.
- 18- Waldenstrom, J. Treatment of multiple myeloma. Brit. J. Haemat. -- 15: 217-220, Sept. 1968.
- 19- Wintrobe, M.M. Clinical Haematology. 6th. ed. Philadelphia, Pa., Lea & Febriger, 1967. 1354. p.

Vo. Bo.


Ruth Ramirez de Amaya
Bibliotecaria.

BR. JULIO ALFREDO MOLINA FAJARDO

DR. GUILLERMO TELLO
Asesor.

DR. JAIME COHEN
Revisor.

DR. JOSE A. QUIÑONEZ AMADO
Director de Fase III.

DR. CARLOS ALBERTO BERNHAR R.
Secretario.

Vo. Bo.

DR. CESAR AUGUSTO VARGAS M.
Decano.