

# Miopatía y mononeuritis múltiple asociadas con mieloma múltiple

## *Myopathy and multiplex mononeuritis associated to multiple myeloma*

Joe F. Muñoz C., María H. Solano, Ernesto Ojeda, Mónica Rodríguez

### RESUMEN

El mieloma múltiple (MM) hace parte del grupo de las gammapatías monoclonales y es el resultado de la proliferación maligna de un clon de células plasmáticas. La neoplasia por sí misma, sus productos metabólicos y la respuesta inmunológica del huésped son responsables de las manifestaciones clínicas que comprenden: el compromiso óseo, la susceptibilidad a infecciones, la retención de nitrogenados, anemia e hipercalcemia y manifestaciones neurológicas diversas. El compromiso del sistema nervioso central está dado por la presencia de plasmocitomas, mielomatosis leptomeningea y síndrome de hiperviscosidad.

Las manifestaciones relacionadas con el sistema nervioso periférico incluyen dolor lumbar asociado a radiculopatía y fracturas espinales al igual que compromiso motor y sensitivo resultante de la afección del nervio periférico y del músculo; estos últimos se producen por múltiples factores como alteraciones metabólicas, efectos adversos debidos al tratamiento de la enfermedad o a la presencia de infecciones oportunistas. Parte de la etiología del compromiso neuromuscular se explica también por factores inmunológicos propios de la enfermedad que generan anticuerpos contra los componentes estructurales, capaces de desencadenar las manifestaciones clínicas. Informamos un caso donde las manifestaciones neurológicas conducen al diagnóstico de mieloma múltiple; es llamativa la presentación en forma de mononeuritis múltiple y compromiso miopático, hallazgos poco frecuentes en esta entidad. Se plantea la etiología inmune como el factor desencadenante de las manifestaciones clínicas.

**PALABRAS CLAVE.** Mieloma múltiple, células plasmáticas, gammapatías monoclonales, neuropatía, miopatía.

(Muñoz JF, Solano MH, Ojeda E, Rodríguez M. *Miopatía y mononeuritis múltiple asociadas con mieloma múltiple. Acta Neurol Colomb* 2006;22:310-315).

### SUMMARY

Multiple myeloma represents a malignant proliferation of a plasma cells clone. The tumor itself, its metabolic products and the host response account for the clinical manifestations represented in bone involvement, susceptibility to infections, renal failure, anemia, hypercalcemia and several neurological symptoms. The symptoms in the central nervous system are related to plasmocytoma, leptomeningeal myelomatosis and hyperviscosity syndrome.

The manifestations in the peripheral nervous system are represented by low back pain associated to vertebral fractures and radiculopathy. It has been also described in this group the motor and sensitive involvement that results from muscle and peripheral nervous affection and from multiple phenomenons such as metabolic disturbances, pharmacological treatments and opportunistic infections.

Another explanation for the neuromuscular involvement is related to immunological factors of the disease producing antibodies against structural components, generating the clinical manifestations.

We report a case which neurological manifestations lead to the multiple myeloma diagnosis, with mononeuritis multiplex and myopathy, unusual findings in this entity. We consider the immun etiologia as the causative factor of clinical manifestations.

**KEY WORDS.** Multiple myeloma, plasma cells, monoclonal gammopathies, neuropathy, myopathy.

(Muñoz JF, Solano MH, Ojeda E, Rodríguez M. *Myopathy and multiplex mononeuritis associated to multiple myeloma. Acta Neurol Colomb* 2006;22:310-315).

---

**Recibido: 02/03/06. Revisado: 7/06/06. Aceptado: 28/06/06.**

Joe Fernando Muñoz Cerón, Servicio de Neurología. María Helena Solano, profesora servicio Hematología. Ernesto Ojeda, profesor servicio de Neurología. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud-Hospital de San José. Mónica Rodríguez, Servicio de Radiología. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud-Hospital de San José.

Correspondencia: jfmuno@fucsulud.edu.co

---

---

## INTRODUCCIÓN

Existe una bien definida relación entre la neuropatía periférica y las gammopatías monoclonales; las alteraciones del nervio periférico son más frecuentes entre los pacientes con estos desórdenes hematológicos que en la población general (1). Las neuropatías asociadas con gammopatías monoclonales pueden clasificarse en un grupo probablemente benigno y otro con franco comportamiento maligno. Del primer grupo hacen parte las neuropatías asociadas con amiloidosis primaria y las relacionadas con gammopatías monoclonales de origen indeterminado (GMOI); al segundo grupo pertenecen las neuropatías producidas por mieloma múltiple, síndrome POEMS (Polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, inmunoglobulina M y compromiso de la piel), la macroglobulinemia de Waldstrom y los desórdenes linfoproliferativos (2). El compromiso del nervio periférico suele ser del tipo polineuropático motor o sensitivo, pudiendo ser axonal o desmielinizante; sin embargo las manifestaciones disautonómicas o la forma mononeuropática existen y quizás sean propias de la amiloidosis. El componente de afección muscular es multifactorial y puede explicarse por toxicidad inducida por el tratamiento, por infecciones oportunistas, por alteraciones metabólicas, o bien ser resultante de la respuesta humoral contra los elementos estructurales.

**Presentación de caso.** Mujer de 48 años, docente universitaria, previamente sana, quien refirió una historia de cinco meses de evolución de dolor lumbar no propagado, que se presentaba durante el reposo, tenía carácter constante e intensidad moderada, que no aumentaba con la actividad física. Posteriormente desarrolló disminución de la fuerza distal de los miembros inferiores con progresión proximal asociada a mialgias. Cuatro días antes de su ingreso, presentó disfagia para sólidos y líquidos y disnea clase Funcional II a III. No refirió síntomas sugestivos de compromiso del sistema nervioso autónomo.

A su ingreso tenía TA 110/80, FC 92' FR 26'. Se evidenció palidez de piel y mucosas, la valoración del tórax mostró auscultación pulmonar normal, con ruidos cardiacos normales.

No había hepatoesplenomegalia. Se encontró dolor en la percusión de las apófisis espinosas de la unión lumbosacra. La exploración neurológica mostró: funciones mentales normales, pares craneales sin alteraciones incluyendo el reflejo nauseoso con elevación simétrica del paladar. En el examen motor se encontró fuerza de 3/5 en los grupos musculares distales y 4/5 en proximales con ligero mayor compromiso del lado derecho. Los reflejos miotáticos abolidos en las cuatro extremidades.

Con los datos anteriores se planteó un compromiso del sistema nervioso periférico de tipo motor explicado por neuropatía asimétrica comprometía los músculos respiratorios y de la deglución.

Se realizaron entonces una electromiografía y velocidades de neuroconducción, que fueron normales en los miembros superiores, mientras en los inferiores demostraron signos de desmielinización y compromiso axonal representados por alteración en las velocidades de conducción y disminución en la amplitud de los potenciales de acción en los nervios peroneos y tibiales posteriores; los hallazgos electrofisiológicos fueron más marcados en el lado derecho; los reflejos H normales. La exploración muscular mostró un patrón de reclutamiento disminuido en los músculos proximales de los miembros inferiores. Los hallazgos descritos se interpretaron como una mononeuritis múltiple de predominio axonal asociada con miopatía proximal (Tabla 1).

La coexistencia de neuropatía con dolor lumbar y anemia condujo a la sospecha de enfermedad sistémica subyacente. Se realizó entonces un estudio inmunológico incluyendo ANCA y hepatitis B los cuales fueron negativos. Otras pruebas de laboratorio demostraron: anemia normocítica normocrómica, retención de nitrogenados, hipercalcemia y valores persistentes y elevados de creatínifosfocinasa. La evidencia de enfermedad crónica e insuficiencia renal orientó a considerar etiologías que además cursaran con aumento del catabolismo óseo. No había sospecha de otras neoplasias asociadas a hipercalcemia, como carcinoma de mama, pulmón o riñón y se excluyó hiperparatiroidismo. La resonancia magnética de la columna lumbar, mostró aplastamiento del cuerpo vertebral L5

**TABLA 1.** ESTUDIO NEUROFISIOLÓGICO.

<b>1.1 Velocidades motoras</b>				
Nervio		Latencias distales (ms)	Amplitud (uV)	Velocidad de conducción (m/s)
Mediano - Der		3.4	10	56
Mediano - Izq		3.8	8.3	61
Cubital - Der		2.7	6.8	54
Cubital - Izq		2.8	6.6	57
Peronero - Der		5.9	2.6	44
Peronero - Izq		5.3	1.4	33
Tib Posterior - Der		5.7	10	44
Tib Posterior - Izq		6.3	1.5	54

**Valores normales miembros superiores:** latencias distales  $\leq 4$  ms, Amplitud  $\geq 4$ , Velocidades de conducción  $\geq 50$  m/s

**Valores normales miembros inferiores:** latencias distales  $\leq 5$ , Amplitud  $\geq 4$ uV Velocidades de Conducción  $\geq 43$

<b>1.2 Velocidades sensitivas</b>		
Nervio	Latencia pico (ms)	Amplitud (uV)
Mediano izquierdo	3.7	62.8
Mediano derecho	3.8	52.4
Cubital izquierdo	4.0	7.2

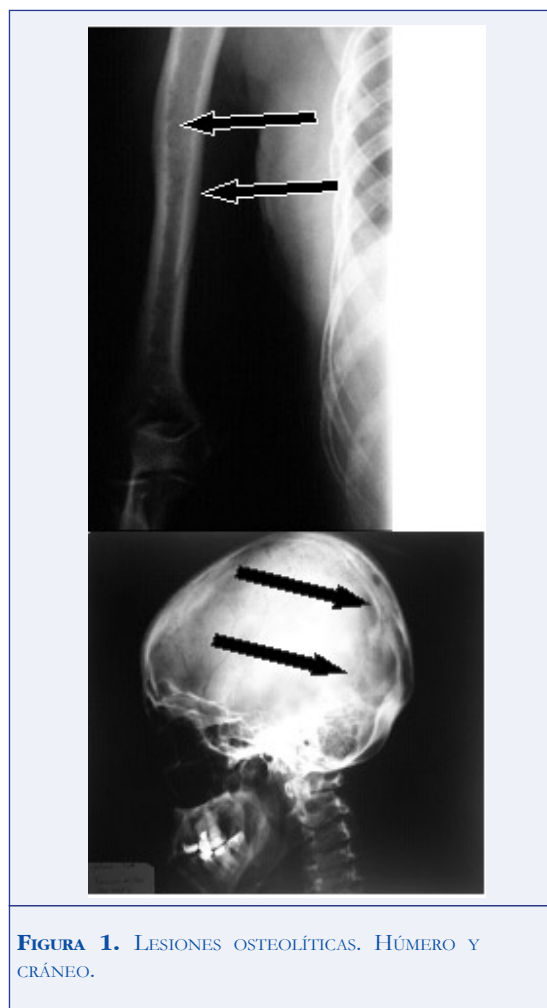
**Valores normales miembros superiores:** latencias pico  $\leq 3.5$  ms, Amplitud  $\geq 10$ uV

**Valores normales miembros inferiores:** latencias pico  $\leq 54$ , Amplitud  $\geq 5$ uV

sin protrusión al canal y sin compromiso de otros cuerpos vertebrales, sugiriendo fractura por osteopenia sin sospecha de metástasis.

La coexistencia de dolor lumbar por fractura asociada con osteopenia, insuficiencia renal, hipercalcemia y anemia hizo considerar a la neuropatía y la miopatía como manifestaciones de un proceso maligno. La demostración de fenómeno de Rouleaux en sangre periférica y el antecedente de exposición a solventes orgánicos, según interrogatorio posterior, generó la sospecha de neoplasia de células plasmáticas.

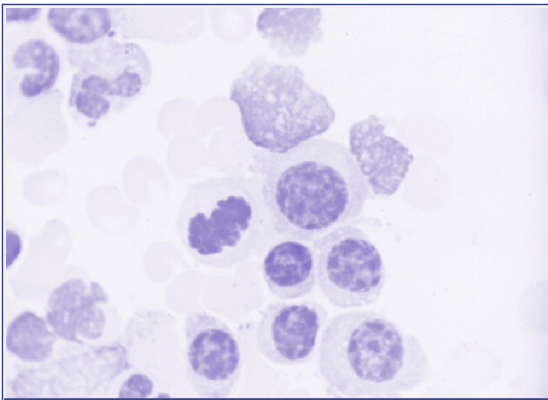
Se practicaron entonces estudios radiológicos simples complementarios que demostraron lesiones líticas múltiples en el cráneo, las costillas y los húmeros (Figura 1). El aspirado de médula ósea demostró plasmocitosis mayor a 10 por



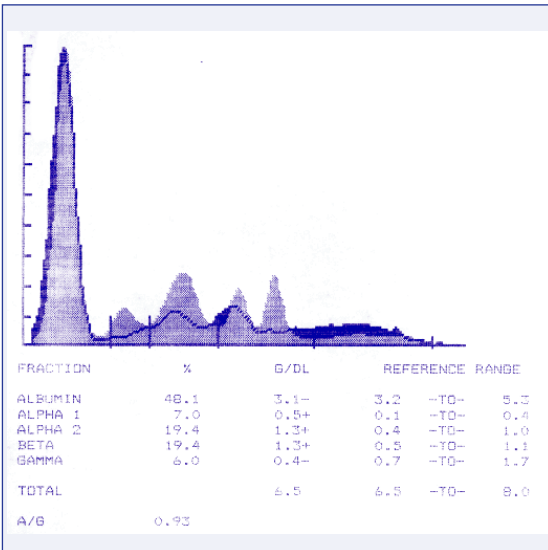
**FIGURA 1.** LESIONES OSTEOLÍTICAS. HÚMERO Y CRÁNEO.

ciento con líneas blanca, roja y plaquetaria normales; no fue posible realizar biopsia ósea debido a la marcada osteopenia que técnicamente impedía la realización del procedimiento (Figura 2). La electroforesis de proteínas demostró hipogammaglobulinemia con un pico M luego de la fracción (Figura 3). El patrón electroforético de proteínas en la orina encontró una banda monoclonal en la región gamma (Albúmina 1.2% - Gamma 98.8%). Con los datos anotados se hizo diagnóstico de mieloma múltiple estadio IIIb (Tablas 2 y 3).

La paciente recibió poliquimioterapia con esquema VAD (Doxorrubicina, Vincristina y dexametasona), continuándose tratamiento ambulatorio. Una semana después desarrolló síntomas pulmonares que motivaron su reingreso con insuficiencia respiratoria asociada a fiebre.



**FIGURA 2.** EXTENDIDO DE MÉDULA ÓSEA. PLASMOCITOSIS MAYOR A 10% EN DIFERENTES ESTADIOS DE EVOLUCIÓN. VER FIGURA A COLOR EN LA PÁG. 340.



**FIGURA 3.** ELECTROFORESIS DE PROTEÍNAS MOSTRANDO HIPOGAMMAGLOBULINEMIA (FLECHA GRIS) CON PICO M LUEGO DE LA FRACCIÓN B (FLECHA NEGRA).

Con estos síntomas se diagnosticó neumonía en paciente inmunocomprometido, proceso que finalmente la llevó a la muerte.

## DISCUSIÓN

El MM constituye el 1 por ciento de todas las neoplasias y el 10 por ciento de las de origen hematológico. Se presenta con mayor frecuencia en personas mayores de 60 años y se considera raro por debajo de la cuarta década de la vida

**TABLA 2.** BIOMETRÍA HEMÁTICA Y QUÍMICA SANGUÍNEA.

Parámetro	Resultado	Valor referencia
Hemoglobina	9.9	12.1-17.2 g/dL
Hematocrito	28.7 %	---
Concentración hemoglobina corpuscular media	32	32.0-36.0 g/dL
VCM	96	80-100 fL
Leucocitos	5200	3600-9600
Neutrófilos	3700	1400-6500
Linfocitos	1500	1200-3400
Creatinina	3.5	0.5-0.9 mg/dL
BUN	23.2	6-20 mg/dL
Calcio	15.3	8.4-10.2 mg/dL
LDH	757	240-480 U/L
Creatin kinasa	786	0-167 U/L
Depuración de creatinina	14	60/120 ml/min
Paratormona	6.4	12-72 pg/ml
Hormona tiroestimulante	1.36	0.4-4 µU/ml

**TABLA 3.** CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE MIELOMA MÚLTIPLE (14).

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Células plasmáticas mayores de 10% o plasmocitoma demostrado mediante de biopsia.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pico monoclonal en orina o suero.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disfunción orgánica relacionada (uno o más)               <ul style="list-style-type: none"> <li>(C) Calcio sérico mayor a 10 mg/L o mayor al límite superior</li> <li>(R) Insuficiencia renal (Creatinina sérica mayor a 2mg/dL)</li> <li>(A) Anemia (hemoglobina &lt;10g/dL o 2g&lt;normal)</li> <li>(B) Lesiones osteolíticas u osteoporosis</li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estos criterios identifican los estadios IB, II y IIIAB. El estadio IA hace parte de los mielomas indolentes.</li> <li>- Si no se demuestra pico monoclonal se deben tener células plasmáticas mayores a 30% o plasmocitoma demostrado por biopsia.</li> <li>- Si se encuentra un plasmocitoma solitario (demostrado por biopsia) u osteoporosis aislada (sin fractura) se requieren células plasmáticas mayores o iguales al 30%.</li> </ul>

(3). Se observa una mayor incidencia en ciertos grupos poblacionales como en trabajadores expuestos a solventes (4, 5).

El MM puede presentarse como una afección neurológica diversa y puede ser la manifestación clínica inicial de la enfermedad a través de dolor lumbar, radiculopatía, plasmocitoma

**TABLA 4.** ESTADIOS MIELOMA MÚLTIPLE (15).

Estadio	Criterio
I	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hb superior a 10</li> <li>2. Calcio normal</li> <li>3. Radiología normal</li> <li>4. - IgG inferior a 5g/dL                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- IgA inferior a 3g/dL</li> <li>- Cadenas ligeras en orina, menor de 4g 24 h</li> </ul> </li> </ol>
III	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hb inferior a 8.5</li> <li>2. Calcemia mayor de 11.5</li> <li>3. Lesiones óseas avanzadas</li> <li>4. - IgG superior a 7g/dL                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- IgA superior a 5g/dL</li> <li>- Cadenas ligeras en orina, mayor a 12 g 24 h</li> </ul> </li> </ol>
El estadio II está representado por los valores intermedios. La subestadificación en A y B está definida por los valores de creatinina. Creatinina menor a 2mg/dL: A Creatinina igual o mayor a 2mg/dL: B	

intracraneano, síndrome de POEMS, infiltración meníngea y síndrome de hiperviscosidad. Mediante examen clínico, se ha informado un 13 por ciento de neuropatía asociada con MM; pero si se incluyen estudios electrofisiológicos esta asociación aumenta hasta 39 por ciento. Clínicamente puede presentarse como una neuropatía motora, sensitiva, radicular o mixta (6, 7). En el presente caso, llama la atención la presentación como mononeuritis múltiple, patrón clínico y neurofisiológico característico de neuropatías asociadas a vasculitis, sarcoidosis, lepra y a mononeuropatías múltiples con bloqueos de conducción. Este patrón es de rara presentación en mieloma múltiple y condujo a considerar otras posibilidades diagnósticas en el abordaje inicial.

La ausencia de compromiso del nervio mediano y de síntomas sugestivos de alteración autonómica hacía improbable una amiloidosis asociada y por ello no se consideró una biopsia de nervio durante el proceso diagnóstico.

Los mecanismos fisiopatológicos de la neuropatía en el mieloma múltiple parecen obedecer a la formación de anticuerpos contra

proteínas de la mielina y contra gangliosidos y glicoesfingolípidos sulfatados. Se han descrito anticuerpos específicos contra gangliosidos M1 que generan síntomas de predominio motor, debido a la abundancia de gangliosidos M1 en las fibras de este tipo. De igual forma la presencia de anticuerpos antigangliosidos D1b predomina cuando los síntomas son preferentemente sensitivos (8). Otras causas de compromiso del nervio periférico son: la infiltración tumoral directa, los depósitos de amiloide y la compresión a partir de fracturas o plasmocitomas extramedulares.

La coexistencia de afección muscular suele enmascararse por los síntomas neuropáticos, como ocurre en este caso. El compromiso muscular primario resulta evidente en los marcadores bioquímicos y neurofisiológicos. Esta manifestación es poco común en mieloma múltiple, puede presentarse como efecto colateral de quimioterapia con esteroides o explicarse por infecciones musculares oportunistas; ninguna de estas condiciones parecen explicar los hallazgos en el presente caso toda vez que el compromiso muscular estaba presente antes de tratamiento y no hubo sospecha clínica de infección muscular (9-11). Basados en la literatura, consideramos el compromiso muscular en este caso como una manifestación primaria debido a la presencia de anticuerpos IgM dirigidos a la fracción epítipe compuesta por proteoglicanos en la proteína decorina endomisial (12). Desde luego debe tenerse en cuenta que los síntomas miopáticos en los pacientes con mieloma múltiple pueden tener su origen en alteraciones metabólicas propias de la enfermedad como son la insuficiencia renal, la hipercalcemia y los desórdenes mitocondriales (13).

Aunque en este caso cabe tener en cuenta la multicausalidad del compromiso neuromuscular, nos inclinamos a pensar que son los factores inmunológicos descritos los responsables del compromiso dual del nervio periférico y del músculo. La presencia de neuro y miopatía coexistente en paciente con síntomas de compromiso sistémico, deben incluir MM como posibilidad diagnóstica. Finalmente la ocupación de esta paciente es un factor de riesgo que aumenta las probabilidades de sufrir MM en comparación con la población general.

---

## REFERENCIAS

1. Kelly JJ, Kyle RA, O'Brien PC, Dyck PJ. Prevalence of monoclonal protein in peripheral neuropathy. *Neurology* 1981; 31:1480-1483.
2. Simmons Z. Paraproteinemia and neuropathy. *Curr Opin Neurol* 1999;12: 589-95.
3. Pahwa P, McDuffie HH, Dosman JA, Robson D, McLaughlin JR, Spinelli JJ, Fincham S. Exposure to animals and selected risk factors among Canadian farm residents with Hodgkin's disease, multiple myeloma, or soft tissue sarcoma. *J Occup Environ Med* 2003; 45: 857-68.
4. Collins JJ, Ireland B, Buckley CF, Shepperly D. Lymphohaematopoietic cancer mortality among workers with benzene exposure. *J Occup Environ Med* 2003; 60:676-9.
5. Kyle RA. Multiple Myeloma: An Overview in 1996. *Oncologist* 1996;1:315-323.
6. Pollard JD, Young GAR. Neurology and the bone marrow. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63: 706-718.
7. Gab DJ, Ssusman JD. Neurological manifestations of haematological disorders. In: Aminoff MJ. Neurology and general Medicine. Churchill livingstone. 2001: 201-231.
8. Ropper AH, Gorson KC. Neuropathies associated with paraproteinemia. *N Eng J Med* 1998; 338: 1601-1607.
9. Garcia-Sanz R, González-Fraile MI, Sierra M, López C, González M, San Miguel JF. The combination of thalidomide, cyclophosphamide and dexamethasone (ThaCyDex) is feasible and can be an option for relapsed/refractory multiple myeloma. *Hematol J* 2002; 3: 43-8.
10. Chakraverty R, Rabin N, Peggs K, Robinson S, Duncan JR, Yong K. Dermatomyositis and sarcoid-like reaction associated with multiple myeloma treated effectively by high-dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transp* 2001; 27 :1215-7.
11. Katagiri K, Shibuya H, Takayasu S. Bacteroides fragilis pyomyositis in a patient with multiple myeloma. *J Dermatol* 1996; 23: 129-32.
12. al-Lozi MT, Pestronk A, Choksi R. A skeletal muscle-specific form of decorin is a target antigen for a serum IgM M-protein in a patient with a proximal myopathy. *Neurology* 1997; 49 :1650-4.
13. Bardin T. Musculoskeletal manifestations of chronic renal failure. *Curr opin Rheumatol* 2003;15:48-54.
14. Durie BGM, et al. Myeloma management guidelines: a consensus report from the Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation. *Eur Hematol J* 2003;4:379-398.
15. Durie BGM. Staging and kinetics of multiple myeloma. *Clin Haematol* 1982; 11: 181-210.