

MIELOMA MÚLTIPLE

Estudi d'una
neoplàsia crònica



Aquest treball està dedicat a en Jesús Martínez, diagnosticat amb mieloma múltiple. Per la seva predisposició, per la seva col·laboració, per la seva valentia, pel seu coratge... i per tantes altres coses. Sense la seva vitalitat i el seu esperit lluitador hagués estat molt difícil, per no dir impossible, endinsar-me en l'estudi de la malaltia.

La portada del treball, així com alguns dels dibuixos que hi apareixen són obra seva. La pintura és una de les seves grans aficions que combina amb l'estima per la natura.

L'arbre de la portada és un dels molts arbres del bosc de Poblet, a Castellfollit. Per a en Jesús representa molt més que un arbre; simbolitza com es veu a si mateix en la seva malaltia. L'arbre foradat es compara amb els seus ossos, que a causa de la malaltia, també s'han foradat.



ÍNDIX GENERAL

INTRODUCCIÓ	pàg 6-7
OBJECTIUS I PLANTEJAMENTS DELS PROBLEMES	pàg 8-10
CONEIXEMENTS PREVIS	pàg 11-22
Glossari	pàg 11-18
Mieloma múltiple	pàg 19-22
BLOC 1. ESTUDI DE LA MALALTIA	pàg 23-125
A. CLÍNICA	pàg 24-32
1.Introducció	pàg 25
2.Plantejament del problema	pàg 25
3.Metodologia	pàg 25-29
3.1.Simptomatologia	pàg 25-29
3.2.Disseny experimental	pàg 29
4.Resultats obtinguts. Anàlisi i discussió	pàg 30-32
5.Conclusions	pàg 32
B. RADIODIAGNÒSTIC	pàg 33-51
1.Introducció	pàg 34
2.Plantejament del problema	pàg 34
3.Metodologia	pàg 35-42
3.1.Sistema ossi	pàg 35-37
3.2.Medul·la òssia	pàg 38
3.3.Tomografia axial computada (TAC o TC)	pàg 38-40
3.4.Tomografia per emissió de positrons (PET)	pàg 40-42
4.Resultats obtinguts. Anàlisi i discussió	pàg 43-50
4.1.Tomografia axial computada (TAC)	pàg 43-47
4.2.Tomografia per emissió de positrons (PET)	pàg 48-50
5.Conclusions	pàg 51

C. ANATOMIA PATOLÒGICA	pàg 52-72
1.Introducció	pàg 53
2.Plantejament del problema	pàg 53
3.Metodologia	pàg 54-63
3.1.Hematopoesis	pàg 54
3.2.Morfologia i funció de les cèl·lules sanguínies	pàg 54-59
3.3.Biòpsia	pàg 59-61
3.4.Biòpsia de la medul·la òssia	pàg 61-62
3.5.Procediment que segueixen els patòlegs	pàg 62-63
4.Resultats obtinguts. Anàlisi i discussió	pàg 63-70
4.1.Extensions	pàg 63-65
4.2.Biòpsia de les parts toves	pàg 65-67
4.3.Biòpsia de moll d'os	pàg 67-69
4.4. Comparació entre una biòpsia de moll d'os d'un pacient sa amb la d'un pacient amb mieloma múltiple	pàg 70
5.Conclusions	pàg 71-72
D. HEMATOLOGIA	pàg 73-105
1.Introducció	pàg 74
2.Plantejament del problema	pàg 74
3.Metodologia	pàg 75-85
3.1.Immunoglobulines	pàg 75-77
3.2.Anàlisi de sang	pàg 77-82
3.3.Aspirat de moll d'os	pàg 82-85
4.Resultats obtinguts. Anàlisi i discussió	pàg 85-104
4.1. Anàlisi de sang	pàg 85-97
4.2.Aspirat de moll d'os	pàg 98-99
4.3.Immunofenotipació	pàg 100-104
5.Conclusions	pàg 105

E.GENÈTICA MÈDICA	pàg 106-117
1.Introducció	pàg 107
2.Plantejament del problema	pàg 107
3.Metodologia	pàg 108-113
3.1.Aspirat de moll d'os	pàg 108-113
4.Resultats obtinguts. Anàlisi i discussió	pàg 114-116
4.1.Citogenètica	pàg 114-115
4.2.Fluorescència d'hibridació in situ (FISH)	pàg 115-116
5.Conclusions	pàg 117
F. COM ES DIAGNOSTICA UN POSSIBLE MIELOMA MÚLTIPLE?	pàg 118-125
1.Introducció	pàg 119
2.Plantejament del problema	pàg 119
3.Metodologia	pàg 120-122
4.Resultats obtinguts. Anàlisi i discussió	pàg 122-124
5.Conclusions	pàg 125
BLOC 2. CONVIVINT AMB LA MALALTIA	pàg 126-129
EL REPORTATGE	pàg 127-129
1.Introducció	pàg 127
2.El rodatge	pàg 127-129
2.1.Els personatges	pàg 127
2.2.Espais en què es rodarà	pàg 128
2.3. Guió tècnic	pàg 128-129
CONCLUSIONS FINALS	pàg 130-134
DIFICULTATS I LIMITACIONS	pàg 135
AGRAÏMENTS	pàg 136
REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES	pàg 137-142
ANNEXES	pàg 143
1.Autorització	pàg 143

INTRODUCCIÓ

Multiple myeloma is a plasma cell malignant tumour where collections of abnormal plasma cells are accumulated in the bone marrow interfering with the production of normal blood cells. Most cases of multiple myeloma also feature the production of a paraprotein, a bizarre antibody which can cause kidney problems. Additionally, bone lesions, anemia as well as hypercalcemia are commonly found.

The aim of this research is to reproduce the medical tests that are done to a patient diagnosed with a multiple myeloma, Jesús Martínez, as well as to show how his life has changed.

To replicate the medical tests, it was decided to divide this project in six areas depending on which medical specialisation is involved. The first one is clinic, where the symptoms of MM have been studied; the second is radio-diagnosis. In the next section, pathological anatomy, the results of several biopsies besides bone marrow aspirations, have been explained and connected with the disease. A blood analysis and an immunophenotyping have been studied in hematology. In molecular genetics the DNA alterations that a plasma cell suffers while the cancer is progressing have been investigated. Finally, to conclude, the steps of the physicians to diagnose multiple myeloma have been followed, encompassing all the previous areas.

The research project is concluded with a report that includes the participation of Jesús and one of the physicians of the hospital where he is treated.

Aquest treball va començar amb una trobada casual entre la meva tutora i un amic seu, que també va ser professor de l'Institut. Fa ja bastants anys aquest mateix professor va ser el protagonista d'un altre treball de recerca titulat: Talassèmia, el mar a la sang. La tutora es va quedar molt impressionada quan el seu amic li va proposar tornar a fer un altre treball de recerca, però aquesta vegada sobre el mieloma múltiple, un tipus de càncer de cèl·lules plasmàtiques que acabaven de diagnosticar-li.

Per altra banda des del principi de batxillerat jo tenia força clar quina seria la temàtica del meu treball: el càncer. Sabia que era una malaltia molt complexa i que el projecte d'investigació seria extens i difícil. Tanmateix, des de que un familiar proper va patir un càncer, aquesta malaltia em va començar a interessar especialment i, amb el treball de recerca, tenia la intenció d'aprofundir, com mai abans ho havia fet, en aquest tema.

Per tant, quan la meva tutora em va proposar fer un seguiment clínic a en Jesús Martínez, que acabava de ser diagnosticat amb mieloma múltiple, vaig decidir acceptar la proposta, adonant-me, a més a més, que el càncer com a tema resultava molt extens i que el seguiment d'una neoplàsia maligna concreta facilitaria la recerca.

Un dels meus objectius principals, era poder explicar que la diagnosi d'una malaltia necessita d'un ampli nombre d'especialistes. El mètode clínic es basa en la integració i interpretació dels símptomes i altres dades aportades durant l'entrevista que el metge manté amb el pacient, els resultats d'anàlisis de laboratori, radiografies, ressonàncies, ... Així doncs, es planteja l'anàlisi

del mieloma múltiple segons l'**especialitat mèdica** que hi intervé: **clínica, radiodiagnòstic, anatomia patològica, hematologia i genètica mèdica** i que, integrades permeten arribar a una diagnosi clínica de la malaltia i al seu posterior tractament.

El treball de recerca s'estructura doncs, en dos grans blocs: «Estudi de la malaltia» i «Convivint amb la malaltia». El bloc anomenat **Estudi de la malaltia** està dividit en cinc subapartats organitzats segons l'especialitat mèdica que intervé, que per altra banda correspon també a un nivell d'aprofundiment en el cos humà. Així en: CLÍNICA tractem el pacient en la seva globalitat, en l'apartat de RADIODIAGNOSTIC del sistema ossi i dels teixits implicats, en PATOLOGIA ANATÒMICA de les cèl·lules que formen part de la medul·la òssia i més concretament de les cèl·lules plasmàtiques i finalment en HEMATOLOGIA també aprofundim en l'estudi de les cèl·lules de la sang i en les substàncies químiques associades, bàsicament les immunoglobulines, per acabar amb la GENÈTICA MÈDICA, és a dir, l'anàlisi de les mutacions que donen origen a que aquestes cèl·lules esdevinguin cancerígenes. Per completar aquest estudi, s'afegeix un nou apartat: "COM ES DIAGNOSTICA UN PACIENT AMB MIELOMA MÚLTIPLE?", que pretén resumir de manera entenedora els resultats de les proves de cadascuna de les àrees anteriors per arribar al diagnòstic final del pacient.

La recerca d'informació (coneixements previs) de cadascuna d'aquestes especialitats mèdiques ha estat força complexa. Sovint els conceptes són molt tècnics, i hi ha moltíssima informació que cal seleccionar acuradament. Per desenvolupar els diferents apartats he d'agrair l'ajuda i les pautes facilitades, tant per la tutora, com pels diferents especialistes de l'Hospital Arnau de Vilanova: Marina Pardina (Radiòloga i cotutora del treball), Maria José Panades (Patòloga) i Montse Teixidó (Hematòloga).

En cada apartat hi ha una part experimental, on s'apliquen els coneixements adquirits sobre les diferents proves realitzades per analitzar els resultats concrets del Jesús. Ell, en tot moment, ens va facilitar els resultats dels seus anàlisis, TACs, biòpsies... i ens va autoritzar a tenir accés al seu historial clínic.

Però, un cop diagnosticada la malaltia cal fer alguna cosa per guarir-la. Afortunadament en aquests moments els tractaments contra el càncer estan evolucionant molt ràpidament, essent cada com més precisos respecte al tipus de càncer. En aquest cas, en Jesús, va ser tractat amb quimioteràpia i un auto-transplantament de medul·la òssia, ja que participa en un assaig clínic.

Tanmateix, també ens interessava una visió més personal i directa de les emocions i les etapes per les que va passant una persona quan se li diagnostica una malaltia d'aquestes característiques. Aquests aspectes són els que recollim en la segona part d'aquest treball: **Convivint amb la malaltia**. Volíem que tingués un format més divulgatiu ja que preteníem, a més a més de donar a conèixer què és el mieloma múltiple i quin tipus de tractament té actualment, mostrar una imatge de l'optimisme i el coratge amb que les persones s'enfronten a la malaltia. Per tant, vàrem creure oportú fer un vídeo-reportatge on, el mateix Jesús Martínez, expliqués la seva experiència i el seu doctor Antonio Garcia (hematòleg) ens expliqués en que consisteix el seu tractament.

OBJECTIUS I PLANTEJAMENTS DELS PROBLEMES

El treball de recerca s'estructura en dos grans blocs: «Estudi de la malaltia» i «Convivint amb la malaltia»

ESTUDI DE LA MALALTIA

En aquest bloc es pretén reproduir les proves que es realitzen a un pacient amb un “possible mieloma” per detectar si es tracta certament d'aquesta malaltia.

Per aquest motiu el treball s'estructura, en la mesura que és possible, en apartats segons l'especialitat mèdica que intervé a l'hora de generar un diagnòstic al pacient: clínica, radiodiagnòstic, anatomia patològica, hematologia i genètica molecular. En cadascun d'aquests apartats es plantegen diversos problemes a resoldre amb diferents metodologies; cada un compta també amb una part experimental (proves diagnòstiques). Per concloure, s'afegeix un nou capítol: “Com es diagnostica un pacient amb mieloma múltiple?”.

Així doncs, l'objectiu d'aquest bloc és:

OBJECTIU 1: Reproduir les diferents proves que es realitzen en un pacient amb mieloma múltiple, des dels símptomes fins a la genètica. Demostrar, que per arribar a un diagnòstic precís, es necessita la participació de diverses especialitats mèdiques.

A continuació es llisten tots els apartats amb els plantejaments corresponents:

A. CLÍNICA

Amb les respostes que ens facilita el pacient ens plantegem si:

PROBLEMA A1: Podrem corroborar si una persona pateix mieloma múltiple si es compara els seus símptomes (o els símptomes associats a altres malalties derivades del mieloma múltiple) amb els que s'atribueixen més comunament a través de la diagnosi clínica d'aquesta malaltia?

B. RADIODIAGNOSTIC

Amb els resultats de diferents proves basades en el radiodiagnòstic ens plantegem si es podrà donar resposta a:

PROBLEMA B1: A quin o quins teixits afecta el mieloma múltiple i quines complicacions provoca?

PROBLEMA B2: Serem capaços d'identificar les lesions òssies en un pacient amb mieloma múltiple?

PROBLEMA B3: Serem capaços de diferenciar el teixit ossi d'una persona amb mieloma múltiple del d'una que no el pateix?

C. ANATOMIA PATOLÒGICA

Amb els resultats de les biòpsies ens plantegem si es podrà donar resposta a:

PROBLEMA C1: Serem capaços d'identificar els tipus de cèl·lules en les biòpsies del pacient amb mieloma múltiple??

PROBLEMA C2: Serem capaços d'interpretar els resultats de les biòpsies realitzades amb diferents tincions i donar un diagnòstic de la malaltia a partir d'aquestes?

PROBLEMA C3: Serem capaços de diferenciar una biòpsia d'un pacient sa de la d'un pacient que pateix mieloma múltiple?

D. HEMATOLOGIA

Amb els resultats de les proves hematològiques, ens plantegem si es podran resoldre les següents qüestions:

PROBLEMA D1: Serem capaços d'interpretar les anàlisis d'un pacient amb mieloma múltiple?

PROBLEMA D2: Serem capaços d'interpretar un aspirat de moll d'os d'un pacient amb mieloma múltiple?

PROBLEMA D3: Serem capaços de distingir una immunofenotipació d'un pacient sa i la d'un pacient que presenta la malaltia?

PROBLEMA D4: Serem capaços d'explicar els resultats de la immunofenotipació i relacionar-los amb el mieloma múltiple?

E. GENÈTICA MÈDICA

Amb els resultats de les diferents proves genètiques ens proposem resoldre:

PROBLEMA E.1: Quines són les proves que permeten reconèixer les mutacions genòmiques i cromosòmiques?

PROBLEMA E.2: Serem capaços d'interpretar els resultats de les proves genètiques d'un pacient amb mieloma múltiple?

F. COM ES DIAGNOSTICA UN POSSIBLE MIELOMA MÚLTIPLE?

A partir de diverses proves diagnòstiques ens proposem determinar:

PROBLEMA F.1: Quin es el procés que segueixen els especialistes a l'hora de diagnosticar un mieloma múltiple?

PROBLEMA F.2: Seguint aquest procés i utilitzant la taula de criteris diagnòstics del mieloma múltiple, podem diagnosticar aquesta infermetat a partir dels resultats de les proves?

CONVIVINT AMB LA MALALTIA

En aquest bloc es pretén donar a conèixer el dia a dia d'una persona, el Jesús, que pateix mieloma múltiple i els períodes emocionals pels quals el pacient i la família passen durant el transcurs de la malaltia. Es mostrarà, en primera persona, el tractament que va rebre i en què consisteix l'assaig clínic en el qual participa el pacient, a través de l'entrevista realitzada a un dels metges especialistes de l'hospital on es tracta.

Els objectius es concreten doncs:

OBJECTIU 1: *Donar a conèixer el dia a dia d'una persona diagnosticada de mieloma múltiple i explicar, mitjançant un vídeo-reportatge, que és, quins avenços s'han fet en el seu guariment; mostrar què és un assaig clínic i, més concretament, en què consisteix l'assaig en el que el nostre pacient ha tingut la sort de participar.*

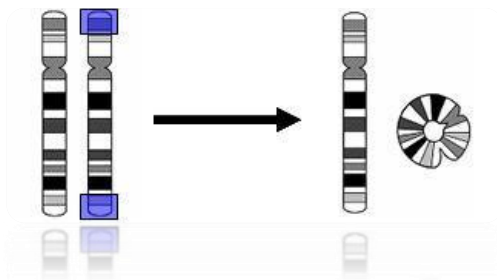
OBJECTIU 2: *Elaborar un vídeo-reportatge didàctic, entenedor i amè sobre el mieloma múltiple i el seu tractament, explicat en primera persona.*

GLOSARI

Adipòcit

Cèl·lula de 10 a 200 micres que forma el teixit adipós. Conté un vacúol lipídic que suposa el 95% del seu pes cel·lular. Existeixen dos tipus d'adipòcits: els blancs, que l'organisme utilitza per emmagatzemar les reserves energètiques i els marrons, que mantenen la temperatura corporal.

Anell cromosòmic



Mutació cromosòmica que implica que els extrems d'un cromosoma s'uneixin adquirint aquesta forma anular. Habitualment passa quan els extrems d'un mateix cromosoma es delecten, de manera que els extrems resultants s'uneixen.

Anticòs

Proteïnes en forma de Y produïdes al sistema immunitari, concretament pels leucòcits anomenats limfòcits B, per identificar i destruir les substàncies nocives i estranyes del cos, anomenades antígens. Quan un anticòs reconeix a un antígen complementari, s'uneix a ell marcant-los perquè sigui fagocitat per un tipus de leucòcit.

Anticòs monoclonal

Anticòs homogeni produït per un clon de cèl·lules. Aquest clon està derivat d'una cèl·lula híbrida creada a partir de la fusió d'una sola cèl·lula mare del sistema immunitari i una cèl·lula plasmàtica tumoral.

Antigen

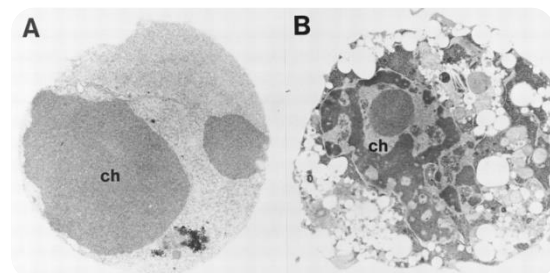
Substància nociva que el sistema immunològic reconeix com una amenaça.

Apoptosi

Procés de mort cel·lular programada, on la cèl·lula rep estímuls extra o intracel·lulars que activen la ruptura dels lisosomes per autòlisi.

A. Cèl·lula normal

B. Apoptosi



Astènia

Síntoma present a varis trastorns, caracteritzat per una sensació generalitzada de cansament, fatiga, debilitat física i psíquica, amb una major incidència entre persones de 20 a 50 anys de sexe femení.

B-2 microglobulina

Proteïna petita que es troba en la superfície de moltes cèl·lules, a la sang i a l'orina en quantitats petites. Una major quantitat d'aquesta proteïna en sang o orina pot determinar algunes malalties, entre elles, el mieloma múltiple.

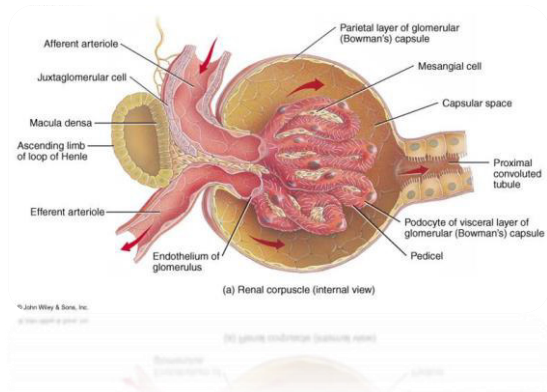
Bortezomib

Inhibidor de la proteasoma emprat en el tractament del mieloma múltiple amb evolucions positives prèvies. S'acostuma a administrar mitjançant una injecció intravenosa.

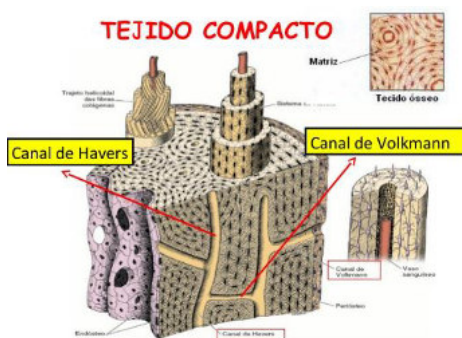
El bortezomib s'uneix a i inhibeix la funció del proteosoma 26S de les cèl·lules plasmàtiques. Aquest proteosoma normalment realitza una funció de neteja, degradant proteïnes anormals o mal plegades. La inhibició evita la degradació de factors pro-apoptòtics i resulta en la mort cel·lular programada.

Càpsula de Bowman

Càpsula que envolta el glomèrul renal. Es compon d'una capa interna visceral i una capa exterior parietal. Les dos capes estan separades per l'espai de Bowman, que és on es produeix el filtratge glomerular.



Canals de Havers



Unitat estructural que compon el teixit ossi per el qual circulen els vasos sanguinis i nervis que s'ocupen de la irrigació de les cèl·lules estructuradores del teixit ossi compacte. Aquest conducte es troba disposat en posició paral·lela a la direcció longitudinal de l'os i és el centre del sistema.

Cardiomegàlia

Conegut també per hipertròfia cardíaca, consisteix en l'augment o creixement anormal del cor. Es troba associada, entre d'altres, a la insuficiència cardíaca congestiva, la hemocromatosi i l'hipertiroidisme

Cèl·lula mare

Cèl·lules amb la possibilitat de convertir-se en molts tipus diferents de cèl·lules en l'organisme. Funcionen com un sistema reparador de l'organisme i se'n diferencien dos tipus: cèl·lules mare embrionàries i les cèl·lules mare adultes.

Ciclofosfamida

Fàrmac antineoplàstic que presenta propietats immunosupressores i que forma part de la família dels fàrmacs alquilants. S'utilitza per tractar limfomes, la leucèmia limfocítica, el mieloma múltiple, el neuroblastoma, malalties immunològiques...

Citoplasma

Tota la substància de la cèl·lula situada entre la membrana plasmàtica i el nucli, incloent els orgànuls i les estructures cel·lulars.

Component monoclonal

El component monoclonal són les cadenes lleugeres o pesades de la immunoglobulines que son alliberades en quantitats excessives per una proliferació neoplàsica de cèl·lules plasmàtiques.

Comptatge sanguini complet (CSC)

Prova de detecció que s'utilitza per diagnosticar i manejar diverses malalties. Aquest comptatge pot reflectir problemes amb el volum de líquids, pèrdua de sang, anomalies en la producció, període de vida i destrucció de glòbuls, presència d'infeccions cròniques, al·lèrgies i problemes de coagulació. En el comptatge es troben: neutròfils, eosinòfils, basòfils, glòbuls rojos, limfòcits, monòcits i plaquetes.

Convulsions

Descàrrega elèctrica anormal del cervell que el pot afectar totalment o parcialment, fent que la fracció afectada del cervell perdi la seva capacitat regular de funció i pugui reaccionar sense control.

Crioglobulina

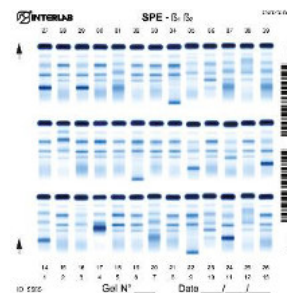
Anticòs que, a baixes temperatures, es torna sòlid o gelatinós, fet que provoca inflamació i que bloqueja els vasos sanguinis i pot provocar erupcions i insuficiència renal.

Diàtesis hemorràgica

Trastorn de la coagulació de la sang que es manifesta principalment per una absència de coagulació i hemorràgies importants.

Electroforesi de sèrum

Prova que mesura les proteïnes específiques en sang amb la finalitat d'ajudar al diagnòstic d'una infermetat. S'hi detecten 5 grups de proteïnes (albúmina, α -1 globulina, α -2 globulina, β -globulina, γ -globulina) que es mouen a diferent velocitat en el gel d'agarosa.



Ènema

Medicament líquid que s'introdueix en l'organisme a través de l'anús i que serveix per rentar i descarregar el ventre. Es distingeixen ènemes de dos tipus:

- **Ènemes evacuants:** S'utilitzen com a tractament de l'estrenyiment, fecalomes o retenció fecal general.
- **Ènemes de retenció:** Estan pensats per a que el líquid introduït en el cos sigui retingut un mínim de trenta minuts.

Estupor

Estat d'una persona que està parcialment inconscient degut a la disminució de l'activitat de les funcions físiques i mentals i de la capacitat de resposta davant d'estímuls.

Etiologia

Estudi de les causes de les malalties o de patologies.

Fenotip

Conjunt de caràcters visibles que un organisme presenta com a resultat de la interacció entre el genotip o l'ambient.

Formol

Dissolució de formaldehid en aigua al 40%. Aquest líquid s'utilitza com a fixador i conservant de mostres biològiques.

Genotip

Informació o constitució genètica total d'un organisme.

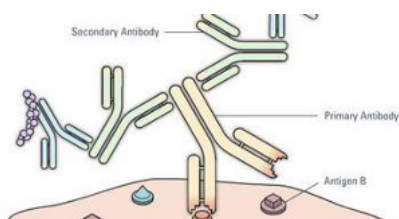
Heparina

Medicament que s'utilitza per prevenir la formació de coàguls de sang als qui pateixen algunes infeccions mèdiques o es sotmeten a certs procediments mèdics que augmenten les probabilitats de que aquests es formin. A més, l'heparina també s'usa per impedir el creixement dels coàguls ja formats en els vasos sanguinis.

IL6

Interleucina secretada pels macròfags, cèl·lules T, cèl·lules endotelials i fibroblast que actuen com a citocina inflammatòria o antiinflammatòria.

Inmunohistoquímica



Prova de laboratori on s'utilitzen anticossos (anomenats anticossos primaris) per tal d'identificar antígens en una mostra de teixit. Generalment, l'anticòs s'uneix a una substància radioactiva o un tint que fa que els antígens s'il·luminin en el microscopi de fluorescència (anomenats anticossos secundaris).

Lactato-deshidrogenasa (LDH)

Enzim que es troba en tots els teixits del cos humà. Representa un paper important en la respiració cel·lular. Els nivells de LDH són baixos en sang i alts en els teixits però, quan els teixits pateixen un dany a causa d'una infermetat, els nivells en sang de LDH augmenten.

Laminectomia

Cirurgia per extirpar una part de l'os que constitueix una vèrtebra en la columna. Aquesta operació s'usa per alleugerar la pressió dels nervis raquidis o la medul·la òssia.

Lesió lítica

Una lesió lítica és la destrucció d'una àrea de l'ós degut a una infermetat.



Letargia

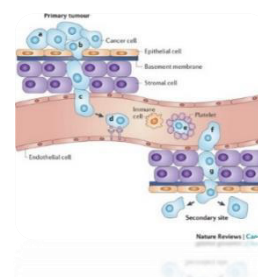
Pèrdua temporal i completa de la sensibilitat i del moviment per causa fisiològica fent que les funcions vitals de la persona es trobin atenuades donant un aspecte de mort al cos.

Melfalan

Medicament antineoplàstic que forma part de la família dels quimioteràpics alquilants. S'utilitza en el tractament del mieloma múltiple, el càncer testicular, el càncer de mama i d'ovari... Pot ser administrat per via oral o intravenosa.

Metàstasi

Quan el càncer es propaga des de la part del cos on va començar a altres parts del cos s'anomena metàstasi. Les cèl·lules que formen el càncer primari es desprenen d'aquest i es propaguen a través del sistema circulatori i limfàtic estenent, així, el càncer a altres òrgans i/o teixits.



Nefritis intersticial

Trastorn renal causat per l'inflament dels túbuls renals afectant al funcionament dels ronyons. Pot ésser causada per reaccions al·lèrgiques, trastorns autoimmunes, infeccions, medicaments....

Oncogen

Gen activat, normalment, per una mutació i que és potencialment inductor d'un càncer. Són els responsables de la transformació d'una cèl·lula normal en una de cancerosa. Aquests gens, abans de sofrir una mutació, participen en el creixement i la divisió normal de les cèl·lules.

Pancitopènia

Condicció mèdica en la que hi ha una reducció en el número de glòbuls vermells, glòbuls blancs i plaquetes en sang.

Patogènia

La patogènia és una branca de la patologia que s'encarrega d'estudiar el seguiment de les afeccions, així com el seu origen i les causes que l'han permès evolucionar.

Polidípsia

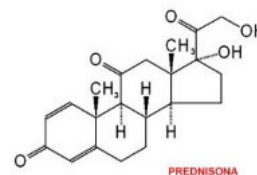
Set excessiva causada principalment per la diabetis o insuficiència renal; acostuma a anar acompanyada de poliúria.

Poliúria

Trastorn urinari caracteritzat per l'augment de les quantitats d'orina emeses durant el dia. Es considera poliúria si el volum d'orina emès en més de 24 hores és superior a 3 litres. Acostuma a ésser causada per la diabetis, la insuficiència renal i alguns medicaments.

Prednisona

S'utilitza sola o amb altres medicaments per tractar símptomes produïts per un baix nivell de corticoides. També és utilitzada en el tractament d'artritis, reaccions al·lèrgiques, esclerosi múltiple, lupus, càncer...

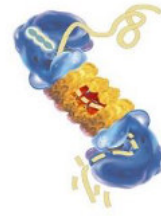


Prevalença

En epidemiologia, s'anomena prevalença a la proporció d'individus d'un grup o d'una població que presenten una característica en un període determinat.

Proteasoma

Complex proteic macromolecular present a totes les cèl·lules eucariotes i archaea amb la funció de degradar proteïnes no necessàries o danyades.



Radiculopatia

Pèrdua o disminució de la funció sensitiva o motora d'una arrel nerviosa que es troba en una arrel o nervi dorsal de la medul·la òssia.

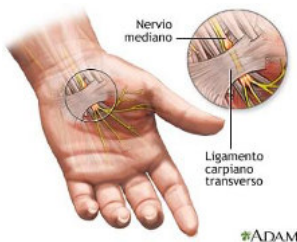
Reacció antígen-anticòs

Quan un anticòs reconeix l'antigen específic, s'uneixen entre la porció variable de les cadenes H i L de l'anticòs i el determinat antigènic. La reacció és molt específica i existeixen els següents tipus: precipitació, aglutinació, neutralització i opsonització.

Serotonina

La serotonina és una substància química produïda pel cos que funciona com a neurotransmissor. Es considera la substància encarregada de mantenir l'equilibri del nostre estat d'ànim.

Síndrome del túnel carpià



Inflamació de la zona del canell on el nervi mitjà (nervi que aporta moviment i sensibilitat al palmell de la mà) arriba a la mà.

Síndrome nefròtic

Conjunt de símptomes com l'acumulació de proteïna en l'orina, baixos nivells de proteïna en sang, alts nivells de colesterol i triacilglicèrids i inflamacions. Aquesta afecció pot ocórrer degut a un càncer, a la diabetis, mieloma múltiple, algunes infeccions, drogues...

Síndrome POEMS

Estrany trastorn multisistèmic de tipus paraneoplàsic que s'associa a una discràsia de cèl·lules plasmàtiques. Es caracteritza per la presència de neuropatia perifèrica, organomegalia, alteracions endocrines, presència de la proteïna M, canvis a la pell i altres manifestacions sistèmiques.

Talidomida

Agent immunomodulador utilitzat en el tractament de lesions cutànies provocades per la lepra, en el d'infermetats canceroses com el mieloma múltiple, el glioblastoma multiforme. S'administra diàriament per via oral.

Transplantament al·logènic

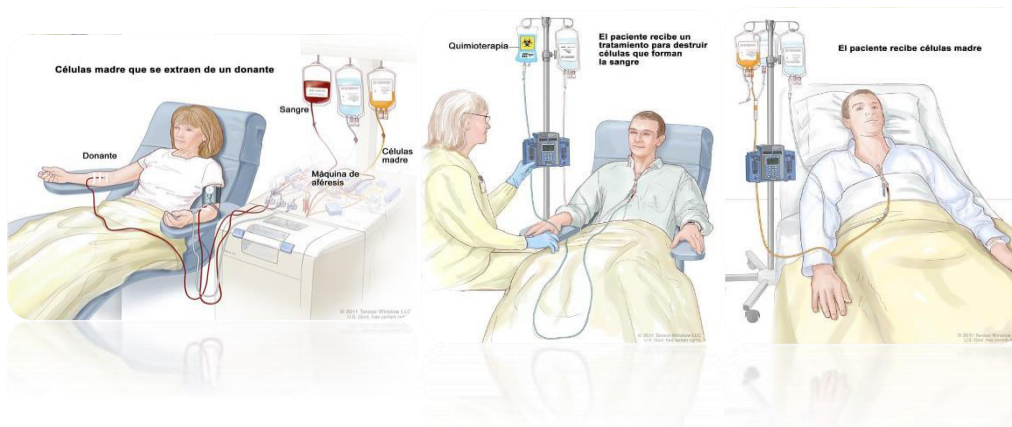
Procediment en el qual una persona rep cèl·lules mare hematopoètiques provinents d'un donant genèticament similar al pacient, generalment un germà o germana.

El procés es pot dividir en tres passos:

- 1) Extreure les cèl·lules mare hematopoètiques del donant mitjançant una màquina semblant a la que s'usa en una diàlisi.
- 2) El pacient rep altes dosis de quimioteràpia i radioteràpia.
- 3) Transplantament de cèl·lules mare a través d'un catèter.

Transplantament autòleg

Procediment mitjançant el qual s'extreuen les cèl·lules mare hematopoètiques, s'emmagatzemen i, a l'igual que en el transplantament al·logènic, després d'altres dosis de quimioteràpia, es retornen a la mateixa persona.



Tinció de Romanowsky

Tècnica de tinció prototípica que s'utilitza per distingir els diferents tipus de cèl·lules en els espècimens patològics.

Visceromegàlia

Augment de la mida dels òrgans interns situats en l'abdomen: fetge, melsa, estomac, ronyons o pàncrees.

MIELOMA MÚLTIPLE

El mieloma múltiple (MM) és una proliferació neoplàsica maligna de cèl·lules plasmàtiques caracteritzada per una acumulació clonal de cèl·lules plasmàtiques atípiques en la medul·la òssia, l'existència d'una proteïna o component monoclonal detectable en sèrum i orina i la presència de dany tissular.

EPIDEMIOLOGIA

El MM representa l'1% dels tumors malignes i el 10-15% de les neoplàsies hematopoètiques i causa el 20% de morts per aquestes.

El mieloma de cèl·lules plasmàtiques és més comú en homes i els diagnòstics es dupliquen en gent de raça negra. No es detecta en nens i és poc freqüent en adults de menys de 30 anys. La incidència augmenta progressivament amb l'edat, amb aproximadament un 90% de casos detectats en gent major de 50 anys. La mitjana d'edat en el diagnòstic és de 70 anys.

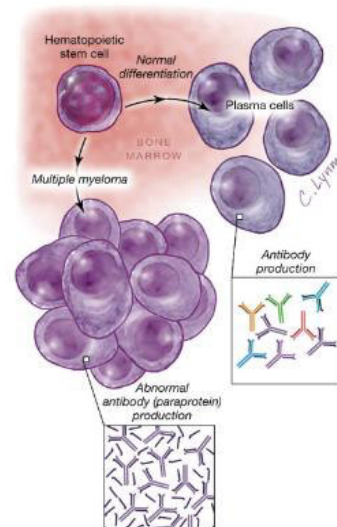
ETIOLOGIA

Una major incidència de MM ha estat associada a infeccions o altres malalties cròniques, a l'exposició a substàncies tòxiques específiques o a radiació.

PATOGENÈIA

En la transformació tumoral intervenen factors que afecten a la cèl·lula plasmàtica i al micro-ambient medul·lar.

Durant la transformació maligna, la cèl·lula plasmàtica sofreix una sèrie d'episodis oncogènics que comencen amb translocacions dels gens de les immunoglobulines, determinant una inestabilitat cario-típica que, finalment, desenvolupa en mutacions somàtiques que són les responsables del fenotip tumoral. En el procés de transformació intervenen translocacions primàries de gens, delecions de cromosomes...



Imatge 1 → Diferència entre la formació de cèl·lules plasmàtiques i les cèl·lules del mieloma múltiple

Però, per la supervivència i l'expansió del clon maligne, és necessària la interacció amb l'estroma medul·lar, ja que l'adhesió a l'estroma afavoreix la producció paracrina de citocines que posen en marxa els mecanismes de proliferació cel·lular i l'anti-apoptosi. A més, afavoreix la producció de factors proangiogènics i d'activació osteoclàstica, que són els responsables de les lesions osteo-lítiques.

Conseqüències fisiopatològiques de l'acumulació de cèl·lules plasmàtiques:

- **Infiltració de la medul·la òssia**, amb el desenvolupament d'insuficiència medul·lar i pancitopènia perifèrica.
- **Infiltració d'altres òrgans i teixits** en forma de plasmocitomes que poden ser ossis o extra-medul·lars.
- **Alliberació dels productes sintetitzats per les cèl·lules del mieloma**; que poden ésser:
 - ❖ Una Ig completa, formada per un sol tipus de cadena pesada i una única classe de cadena lleugera, ja que està sintetitzada per un sol clon de cèl·lules plasmàtiques.
 - ❖ Una Ig completa i un excés de cadenes lleugeres. Degut al seu baix pes molecular, les cadenes lleugeres travessen el filtre glomerular causant danys renals i amiloides.
 - ❖ Cadenes lleugers, un mieloma denominat mieloma de cadenes lleugeres o de Bence-Jones.
 - ❖ Diferents citocines que modifiquen l'equilibri osteòlisi/ osteosíntesi cap al osteòlisi, destruint greument els ossos i causant hipercalcèmia.
- **Disminució de la síntesi de Ig normals**, que augmenta el risc d'infecció.

TRACTAMENT

El tractament ha de ser individualitzat en funció de l'edat, el pronòstic i el balanç entre el benefici esperat i la toxicitat. En els pacients d'edat avançada, el tractament s'enfoca en prolongar i millorar la qualitat de vida. En els més joves, el tractament és més intens.

Després del diagnòstic, es recomana el seguiment periòdic (cada 3 mesos) i únicament s'inicia el tractament específic quan el pacient presenta un mieloma simptomàtic.

Mesures generals

És molt important el tractament adequat del dolor amb la utilització d'analgèsics. També són essencials la hidratació, evitar els fàrmacs nefrotòxics i s'aconsella la mobilització, l'exercici suau i els bifosfats per la prevenció i el tractament de la osteoporosis i de l'osteòlisi.

Tractament específic**A. Quimioteràpia**

Els fàrmacs citotòxics s'utilitzen en pacients amb lesions òssies, hipercalcèmia, insuficiència de medul·la òssia o disfunció renal.

Els pacients que no poden rebre quimioteràpia en dosis altes són tractats amb dosis intermitents o de manera contínua de melfalan o ciclofosfamida. Recentment, s'ha demostrat que l'addició de talidomida incrementa la taxa de resposta creant així el medicament estàndard: melfalan, prednisona i talidomida (MPT). Al votant del 80% dels pacients reaccionen al MPT favorablement, amb una millora dels símptomes, un augment de l'hemoglobina i la reducció de la paraproteïna i de la massa tumoral. El tractament es segueix administrant fins a la "fase altiplà", que es produeix quan la paraproteïna deixa de disminuir.

Els pacients amb bon estat funcional reben una quimioteràpia orientada a induir una resposta completa i a la remissió, a llarg termini, determinada per la desaparició de les concentracions de paraproteïna i la reversió completa del dany dels òrgans terminals. S'han introduït inhibidors de proteasoma i anàlegs de talidomida a la quimioteràpia per reduir la carga tumoral abans d'administrar dosis altes de melfalan i el rescat de cèl·lules mare, per tal de realitzar un transplantament autòleg.

En pacients més joves, es realitza un tractament potencial curatiu que s'anomena transplantament al·logènic de medul·la òssia, que degut a la seva alta mortalitat, únicament es realitza en pacients amb un germà on el locus de l'antigen d'histocompatibilitat és idèntic al del pacient.

Actualment també s'ha comprovat com la combinació de melfalan, prednisona i bortezomid té una alta resposta i incrementa la supervivència dels pacients. En estudis preliminars s'ha descobert combinacions de medicaments amb una taxa de resposta del 100% i amb un 40% de remissions completes; algunes d'elles són: VTD, VLD,AVD, CVD.

Degut a l'alt cost dels fàrmacs experimentals es recomana entrar en un assaig clínic, on els pacients reben altes dosis de quimioteràpia seguides d'un transplantament autòleg.

B. Radioteràpia

S'utilitza en el tractament del plasmocitoma solitari en dosis de 40 Gy. També s'utilitza pel tractament de lesions osteo-lítiques focals.

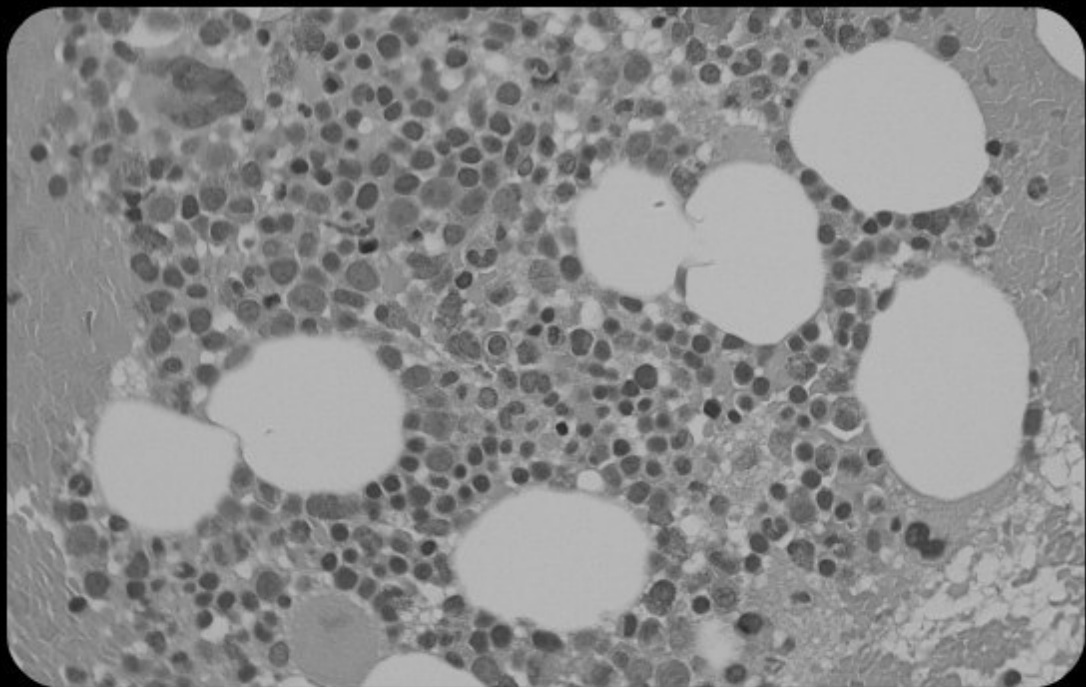
C. Cirurgia

La laminectomia descompressiva permet resoldre dèficits neurològics ocasionats pels tumors extra-medul·lars que comprimeixen la medul·la espinal. Habitualment, s'aplica radioteràpia i quimioteràpia post-quirúrgica.

D. Tractament de les complicacions

Ha de ser intensiu i ràpid:

- *Insuficiència renal*: hidratació, correcció electrolítica, diürètics d'assa i hemodiàlisis
- *Hipercalcèmia*: hiperhidratació amb sèrum salí isotònic, furosemida i esteroides.
- *Hiperuricèmia*: al·lopurinol.
- *Fractures*: en ossos llargs, fixació amb claus intramedul·lars; en vètebres, vertebroplàstia o cifoplàstia; bifosfonats.
- *Infeccions*: antibiòtics d'ampli espectre.
- *Anèmia simptomàtica*: transfusió de concentrats d'hematies i eritropoetina.
- *Hiperviscositat*: plasmafèresi.



ESTUDI DE LA MALALTIA



A. CLÍNICA

A.CLÍNICA

1. INTRODUCCIÓ

El concepte de clínica és molt antic. En el passat, les habilitats del “metge” com a observador dels símptomes d’una determinada malaltia i uns pocs instruments, eren claus per l’elaboració d’un diagnòstic. Aquesta situació es va mantenir gairebé fins després de la segona guerra mundial. A partir d’aleshores, el desenvolupament tecnològic, va afavorir una major especificitat en el diagnòstic, donant lloc a un gran nombre de noves malalties que únicament podien ésser identificades amb equips i proves de laboratori sofisticats.



IMATGE A.1 → Visita clínica

El **mètode clínic** és el conjunt de passos que se segueixen per arribar al diagnòstic d’una infermetat basat en: la integració i interpretació dels símptomes i altres dades aportades durant l’entrevista clínica que el metge manté amb el pacient, els signes de l’exploració física i l’ajuda de proves complementàries de laboratori, de diagnòstic per la imatge o electrodiagnòstic. Amb el diagnòstic clínic d’una malaltia es pauta un determinat tractament.

2. PLANTEJAMENT DEL PROBLEMA

Amb les respostes que ens facilita el pacient ens plantejem si:

PROBLEMA A1: *Podrem corroborar si una persona pateix mieloma múltiple si es compara els seus símptomes (o els símptomes associats a altres malalties derivades del mieloma múltiple) amb els que s’atribueixen més comunament a través de la diagnosi clínica d’aquesta malaltia?*

3. METODOLOGIA

3.1. SIMPTOMATOLOGIA

Els símptomes característics de les persones que pateixen mieloma múltiple es resumeixen a la taula que s’adjunta:

		SÍMPTOMES		
SÍMPTOMES PRINCIPALS	Dolor ossi			
	Fractures			
POSSIBLES COMPLICACIONS	Infeccions repetides	Vulnerabilitat davant infeccions		
		Escassetat d'anticossos normals		
	Anèmia	Inquietud		
		Fatiga		
		Debilitat		
		Cansament		
	Hipercalcèmia	Nàusees i vòmits		
		Mareig		
		Anorèxia		
		Coma		
		Letargia		
		Estupor		
		Pèrdua de la gana		
		Restrenyiment		
		Depressió		
		Encefalopatia	Somnolència	
			Irritabilitat	
			Convulsions	
		Diabetis insípida nefrogènica	Polidípsia	
	Poliúria			
Deshidratació				
Insuficiència renal	Deteriorament de la funció renal			
	Creixement o disminució de l'orina			
	Obstrucció dels túbuls renals			
	Nefritis intersticial			

	Reducció del nombre de plaquetes	Blaus inexplicables
		Sagnat anormal
		Genives sagnants
	Recomptes sanguinis baixos	A un hemograma
		A un proteïnograma
	Amiloïdosi	Insuficiència cardíaca
		Síndrome nefròtic
		Neuropatia
		Síndrome del túnel carpià
		Visceromegàlies
		Síndrome POEMS
	Síndrome de la hiperviscositat	Insuficiència cardíaca
		Congestió vascular pulmonar
		Alteracions al sistema nerviós central
		Complicacions trombòtiques
		Dany renal
	Complicacions neurològiques	Radiculopatia secundària a la compressió radicular per un plasmocitoma
		Compressió medul·lar
		Debilitat motora
		Dèficit sensitiu
Incontinència		
Paraplegia irreversible		
Altres	Confusió	
	Pèrdua de pes	

INICI DE LA MALATIA

- En el 70% dels casos el dolor ossi és la manifestació inicial dels pacients. Tenen característiques mecàniques i es localitzen en l'esquelet axial: columna i costelles, pelvis i arrel de les extremitats.
- La debilitat i l'astènia són freqüents i estan associades al síndrome anèmic, i la deshidratació secundària a les alteracions del túbul renal proximal. Altres manifestacions són: infeccions repetides, símptomes derivats de la insuficiència renal, hipercalcèmia, paraplegia secundària degut a la compressió de la medul·la òssia, tumors formats per masses de teixit en els ossos de mida variable, de consistència ferma i dolorosos.
- Menys comú és la diàtesis hemorràgica.

COMPLICACIONS

1) Insuficiència renal

Es presenta en el 50% dels pacients en el moment del diagnòstic i és la causa de mort del 20% dels pacients. L'excreció de cadenes lleugeres és un factor crític ja que aquestes lesionen directament les cèl·lules dels túbuls renals proximals donant a lloc a una nefritis intersticial i precipiten en els túbuls distals en forma de cilindris, causant la seva obstrucció.

Altres factors que afecten els ronyons són: hipercalcèmia, hiperuricèmia, el dipòsit d'amiloide, la infiltració del ronyó per cèl·lules plasmàtiques, la deshidratació i les infeccions urinàries de repeticions.

2) Fractures patològiques

Juntament amb la destrucció òssia és el símptoma més freqüent. Acostumen a ser adjacents a grans lesions osteo-lítiques en els ossos llargs i amb freqüència afecten a vertebres toràciques inferiors i lumbars superiors i a les costelles. Les fractures vertebrals per compressió poden causar danys neurològics degut a la compressió de la medul·la espinal.

La seva resolució és complicada ja que requereixen assistència quirúrgica per l'elevat risc de fracàs de la consolidació.

3) Infeccions de repetició

És la principal causa de mort en pacients amb mieloma. La disminució o absència de Ig normals comporta un dèficit de l'opsonització i, a més, existeixen trastorns de la immunitat cel·lular per la secreció de citocines.

Les infeccions més freqüents són: pneumònies (50%), tracte urinari (30%) i les bacterianes.

4) Hipercalcèmia

Origina nàusees, vòmits, estrenyiment, diabetis insípida nefrogènica i encefalopatia, que en casos més agreujats pot causar poliúria i polidípsia.

5) Complicacions neurològiques

La més freqüent és la radiculopatia secundària a la compressió radicular per un plasmocitoma o per aixafament vertebral. Els plasmocitomes poden envair l'espai extradural i produir compressió medul·lar, que pot causar debilitat motora, dolor o paraplegia.

Menys comuns són poli-neuropaties que es poden associar al depòsit d'amiloide o el síndrome **POEMS**.

6) Amiloïdosis

En el 10% dels casos es desenvolupa com a conseqüència del dipòsit tissular de les cadenes lleugeres. Pot causar insuficiència cardíaca, síndrome nefròtic, neuropatia, síndrome del túnel carpia i visceromegalies.

7) Síndrome d'hiperviscositat

Es caracteritza per alteracions neurològiques, insuficiència cardíaca i manifestacions hemorràgiques. Apareix en casos amb alts nivells de component monoclonal i és més comú en el mieloma per IgA.

3.2. **DISSENY EXPERIMENTAL**

Utilitatge

Taula amb el llistat de símptomes comuns en el mieloma múltiple.

Procediment

Comparar els símptomes de la taula amb els que presenta el pacient per tal de poder concloure si aquest sofreix mieloma múltiple

4. RESULTATS OBTINGUTS. ANÀLISI I DISCUSSIÓ

La taula següent reflexa els resultats amb els símptomes que el pacient ha identificat.

	SÍMPTOMES		PACIENT	
SÍMPTOMES PRINCIPALS	Dolor ossi		SI	
	Fractures		SI. Clavícula	
POSSIBLES COMPLICACIONS	Infeccions repetides	Vulnerabilitat davant infeccions	SI	
		Escassetat d'anticossos normals	SI	
	Anèmia	Inquietud	NO MASSA	
		Fatiga	A VEGADES	
		Debilitat	A VEGADES	
		Cansament	A VEGADES	
	Hipercalcèmia	Nàusees i vòmits		NO
		Mareig		A VEGADES
		Anorèxia		NO
		Coma		NO
		Letargia		NO
		Estupor		NO
		Pèrdua de la gana		SI
		Restrenyiment		NO
		Depressió		NO
		Encefalopatia	Somnolència	SI
			Irritabilitat	SI
			Convulsions	NO
		Diabetis insípida nefrogènica	Polidípsia	NO
	Poliúria		NO	
Deshidratació	NO			
Insuficiència renal	Deteriorament de la funció renal		SI	
	Creixement o disminució de l'orina		SI	

		Obstrucció dels túbuls renals	NO
		Nefritis intersticial	NO
	Reducció del nombre de plaquetes	Blaus inexplicables	NO
		Sagnat anormal	NO
		Genives sagnants	NO
	Recomptes sanguinis baixos	A un hemograma	SI
		A un proteïnograma	SI
	Amiloïdosi	Insuficiència cardíaca	NO
		Síndrome nefròtic	NO
		Neuropatia	NO
		Síndrome del túnel carpià	NO
		Visceromegàlies	NO
		Síndrome POEMS	NO
	Síndrome de la hiperviscositat	Insuficiència cardíaca	NO
		Congestió vascular pulmonar	NO
		Alteracions al sistema nerviós central	NO
		Complicacions trombòtiques	NO
		Dany renal	A VEGADES
	Complicacions neurològiques	Radiculopatia secundària a la compressió radicular per un plasmocitoma	NO
		Compressió medul·lar	NO
		Debilitat motora	SI
		Dèficit sensitiu	NO
		Incontinència	NO
Paraplegia irreversible		NO	
Altres	Confusió	A VEGADES	
	Pèrdua de pes	SI. 14 Kg	

En Jesús va afegir dues complicacions més que ell està patint:

1. Alteracions en la vista

Normalment, en Jesús, utilitza ulleres progressives; però durant el transcurs de la malaltia la graduació li ha canviat diverses vegades. Actualment veu millor de lluny sense ulleres i de prop veu borrós, tant si utilitza ulleres com si no.

2. Pèrdua momentània de memòria

Per exemple, no recorda el nom d'algú encara que ho preguntí quatre vegades.

En Jesús, només presenta alguns dels símptomes característics del mieloma múltiple: dolor i fractures òssies, infeccions de repetició, anèmia, una mica d'insuficiència renal, recomptes sanguinis baixos, pèrdua de pes i confusió, a més d'alteracions a la vista i pèrdua momentània de memòria.

5. CONCLUSIONS

PROBLEMA A1: *Podrem corroborar si una persona pateix mieloma múltiple si es compara els seus símptomes (o els símptomes associats a altres malalties derivades del mieloma múltiple) amb els que s'atribueixen més comunament a través de la diagnosi clínica d'aquesta malaltia?*

Si que hem pogut corroborar que el nostre pacient pateix mieloma múltiple ja que presenta alguns dels símptomes més característics d'aquesta malaltia. Els més rellevants són: dolor i fractures òssies,, infeccions de repetició i anèmia.

B. RADIODIAGNÒSTIC

B. RADIODIAGNOSTIC

1. INTRODUCCIÓ

L'octubre de 1895, el professor Wilhelm Conrad Röntgen, mentre treballava intensament amb raigs catòdics en un quadre fosc, va poder observar un resplendor en un petit paper amb una coberta fluorescent, el qual era produït per una energia que no era visible ni coneguda i a la qual va denominar raigs X.

També va percebre com aquesta energia travessava cartró, llibres, fusta...; va observar els ossos de la seva dona en un paper fluorescent al posar-la davant dels raigs X, descobrint així el que actualment es coneix com radiologia.

La **radiologia o radiodiagnòstic** és l'especialitat mèdica que s'ocupa de generar imatges de l'interior del cos mitjançant diferents agents físics, camps magnètics...i d'utilitzar aquestes imatges pel diagnòstic, el pronòstic i el tractament de les malalties.



IMATGE B.1 → Retrat del professor Wilhelm Conrad

2. PLANTEJAMENT DEL PROBLEMA

Amb els resultats de diferents proves basades en el radiodiagnòstic ens plantejem si es podrà donar resposta a:

PROBLEMA B1: *A quin o quins teixits afecta el mieloma múltiple i quines complicacions provoca?*

PROBLEMA B2: *Serem capaços d'identificar les lesions òssies en un pacient amb mieloma múltiple?*

PROBLEMA B3: *Serem capaços de diferenciar el teixit ossi d'una persona amb mieloma múltiple del d'una que no el pateix?*

3. METODOLOGIA

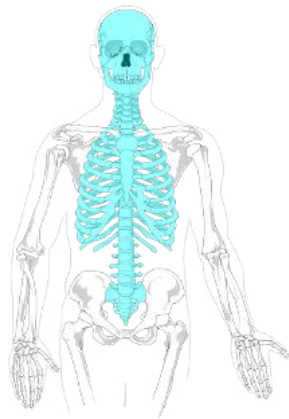
3.1. SISTEMA OSSI

3.1.1. Coneixements previs

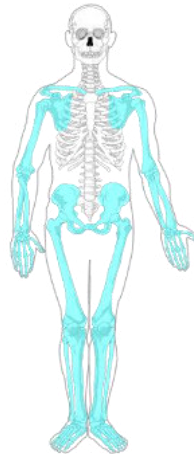
L'esquelet és una estructura dinàmica constituïda per ossos. Cada os és un òrgan format de diversos teixits: ossi, cartilaginós, connectiu dens, epitelial, adipós, nerviós...

L'esquelet es divideix en dues parts:

- L'**esquelet axial**; que ocupa la línia mitja de l'esquelet formant l'eix del cos. Està compost per: el crani, els ossos de la cara, la columna vertebral i les costelles.
- L'**esquelet apendicular**; que s'ubica fora de la línia mitja de l'esquelet i representa als ossos de les extremitats superiors i inferiors, la cintura escapular (omòplat i clavícula) i la cintura pelviana.



Esquelet axial



Esquelet apendicular

IMATGE B.2 i B.3 → Representacions de l'esquelet axial i apendicular d'un ésser humà.

Fisiologia del sistema ossi

Les funcions principal dels ossos i de l'esquelet són:

1. **Suport:** Els ossos aporten els punts de recolzament necessaris als músculs i als teixits tous.
2. **Protecció:** Els ossos formen cavitats que preserven els òrgans interns de possibles traumatismes.
3. **Moviment:** Gràcies a la sincronització de la contracció dels músculs que s'insereixen als ossos a través dels tendons, es produeix el moviment.

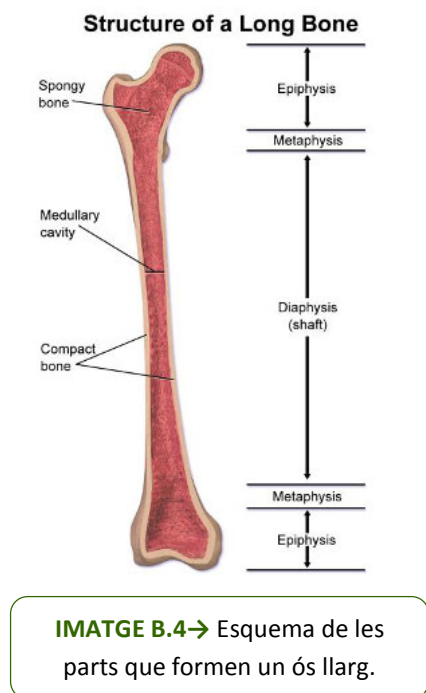
4. **Homeòstasi mineral:** El teixit ossi emmagatzema i allibera, quan es necessari, al reg sanguini minerals com el calci i el fòsfor.
5. **Producció de cèl·lules sanguínies:** Mitjançant el procés anomenat hematopoesis, la medul·la vermella de certs ossos genera les cèl·lules sanguínies.
6. **Magatzem de grasses de reserva energètica:** Els adipòcits situats en la medul·la groga de certs ossos suposa una font de reserva energètica important.

Estructura dels ossos

L'esquelet és el conjunt d'uns 200 ossos formats per teixit ossi, cartílags, medul·la òssia i el periosti.

L'estructura d'un os llarg és:

1. **Diàfisi:** Part allargada de l'os.
2. **Epífisi:** Extrems de l'os.
3. **Metàfisi:** Unió de la diàfisi amb l'epífisi.
4. **Cartílag articular:** Fina capa del cartílag que recobreix l'epífisi on l'os articula amb un altre os, absorbint xocs i vibracions i reduint la fricció.
5. **Periosti:** Membrana que envolta la superfície de l'os no coberta per cartílag, essencial en el creixement ossi, en la seva reparació i en la nutrició.
6. **Cavitat medul·lar:** Espai cilíndric situat al centre de la diàfisi que en els adults conté la medul·la òssia groga.
7. **Endosti:** Cavitat medul·lar que està recoberta per l'endosti.



Funció dels ossos

L'os està constituït per una matriu formada per un 25% d'aigua, un 25% de proteïnes i un 50% de sals minerals; a més, s'hi distingeixen quatre tipus de cèl·lules:

1. **Cèl·lules osteoprogenitores:** Cèl·lules no especialitzades que es situen a la capa interna del periosti, en l'endosti i en els canals que contenen els vasos sanguinis. Són les encarregades de generar els osteoblasts i els osteòcits.
2. **Osteoblasts:** Cèl·lules que formen el teixit ossi però que han perdut la capacitat de dividir-se per mitosi. Segreguen substàncies per la construcció dels ossos. Es troben a

les superfícies òssies i a mesura que segreguen els materials de la matriu òssia, aquesta els va envoltant, convertint-los en osteòcits.

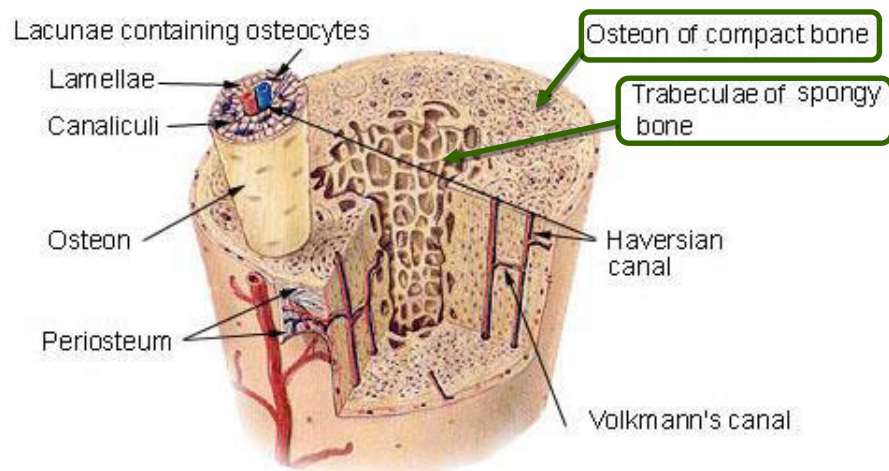
3. **Osteòcits:** Cèl·lules òssies madures que construeixen la majoria del teixit ossi i com els osteoblasts, han perdut la capacitat de dividir-se. La seva funció és mantenir les activitats cel·lulars del teixit ossi.
4. **Osteoclasts:** Cèl·lules derivades dels monòcits circulants que s'assenten sobre la superfície de l'os i ajuden a la destrucció de la matriu.

Les sals minerals es dipositen per cristal·lització en l'entramat de l'os format per les fibres de col·lagen, durant el procés de calcificació o mineralització.

La superfície de l'os no es totalment sòlida, sinó que té petits espais entre els seus components, formant petits canals per on circulen els vasos sanguinis encarregats de l'intercanvi nutrients. En funció de la mida d'aquests espais, l'os es classifica en **compacte** i **esponjós**.

- Ós compacte
Constitueix la major part de la diàfisi dels ossos llargs, així com la part externa de tots els ossos del cos. La seva funció és de protecció i de suport i té una estructura laminar i d'anells concèntrics al voltant dels canals de Havers.
- Ós esponjós
Els ossos esponjosos són el principal teixit de l'epífisi dels ossos llargs i de l'interior dels ossos del cos. Les làmines que formen els ossos esponjosos estan col·locades de forma irregular formant unes plaques anomenades trabècules. Aquestes plaques formen una estructura esponjosa que deixa forats plens de medul·la òssia vermella.

Compact Bone & Spongy (Cancellous Bone)



IMATGE B.5→ Representació gràfica de l'estructura interior d'un ós.

3.2. MEDUL·LA ÒSSIA

3.2.1. Coneixements previs

La medul·la òssia és el teixit que es troba a l'interior dels ossos llargs, vèrtebres, costelles, estèrnum... Hi ha dos tipus de medul·la òssia:

- La **medul·la òssia vermella**, que en els nens és activa en la seva totalitat i en els adults en el 50%, s'encarrega de la funció hematopoètica, és a dir, de produir glòbuls vermells, blancs i plaquetes.
- La **medul·la òssia groga**, que conté principalment cèl·lules del teixit adipós.

3.3. TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTADA (TAC o TC)

3.3.1. Coneixements previs

La tomografia axial computada és una prova de diagnòstic radiològica que, mitjançant els raigs X, permet obtenir imatges radiogràfiques construïdes mesurant l'absorció de raigs X pel teixit travessat de l'interior de l'organisme.



IMATGE B.6 → Maquinari emprat en la realització de TACs

Usos comuns del procediment

El diagnòstic per TAC és:

- una eina ràpida i precisa per examinar el tòrax, l'abdomen i la pelvis.
- utilitzat per examinar pacients amb ferides degudes a traumes.
- utilitzat en pacients amb dolors de pit, abdominal o dificultats per respirar.
- utilitzat per detectar càncer, ja que la imatge permet confirmar la presència del tumor, mesurar la seva mida, identificar la seva ubicació exacta i determinar l'abast que té sobre altres teixits.
- un examen que permet la detecció, el diagnòstic i el tractament de malalties vasculars.
- utilitzat en la diagnosi i el tractament d'afeccions de la columna vertebral i de les estructures esquelètiques; ja que permet mostrar els ossos i els teixits del voltant.

Equip que s'empra

El dispositiu per l'exploració per TAC és una màquina amb una obertura al centre on el pacient s'estira sobre una taula d'examen. El tub de raigs X i els detectors electrònics es situen sobre un cercol, anomenat "gantry", que gira al voltant del pacient.

L'estació amb els ordenadors que processen la informació de les imatges es troba en una sala de control, on el responsable opera el dispositiu d'exploració i monitoritza l'examen.

Funcionament de l'equip

L'exploració per TAC es basa en el fet que les diferents parts del cos absorbeixen un cert grau de raigs X. Aquesta diferència és la que permet que les parts del cos siguin distingides entre si en la imatge electrònica.

Quan s'inicia l'examen, nombrosos feixos de raig X roten al voltant del pacient mesurant la quantitat de radiació que s'absorbeix en el seu cos. Un programa informàtic processa les dades obtingudes i crea imatges transversals i bidimensionals del cos.

Preparació del pacient

A l'hora d'iniciar l'examen es demanarà als pacients que es treguin els objectes de metall com joies, ulleres, pinces de cabell, audiòfons...

Certs exàmens requereixen un colorant especial, anomenat medi de contrast, que es pot administrar al pacient a través de:

- La vena IV a la mà o a l'avantbraç.
- El recte, utilitzant un ènema.
- Via oral abans de sotmetre's al TAC. El moment per beure el medi de contrast serà indicat en cada cas, ja que depèn del tipus d'examen.

Limitacions de l'exploració del cos utilitzant el TAC

La ressonància magnètica nuclear (RMN) permet que els detalls del teixit tou present en el cervell, els òrgans pelvians i les articulacions es puguin avaluar millor.

En dones embarassades es més aconsellable emprar altres mètodes tals com l'ultrasò o l'RMN, ja que les imatges no involucren l'ús de radiació.

3.3.2. Disseny experimental

El disseny experimental es basarà, en aquest cas, en fer la descripció de la imatge per TAC i, mitjançant el programari de l'hospital Arnau de Vilanova, aconseguir una reproducció en tres dimensions de l'esquelet d'en Jesús Martínez. També es compararan les imatges tridimensionals d'en Jesús amb les d'un pacient (sense la malaltia) anònim de l'hospital, per tal d'observar si hi ha diferències visibles.

Utiltatge

- Màquina per a l'elaboració de la tomografia computada.
- Programari de l'Hospital Arnau de Vilanova.

Procediment

A l'hora de realitzar un TAC

1. El tècnic col·locarà el pacient a la taula d'examen cap per amunt i, generalment, el lligarà amb corretges per ajudar-lo a estar-se quiet.
2. Si s'ha d'emprar material de contrast, se li subministrarà.
3. Seguidament la taula d'examen es mourà ràpidament per determinar la posició inicial correcta i, un cop establerta, s'iniciarà l'examen i la taula es mourà lentament.
4. El tècnic pot sol·licitar que el pacient aguanti la respiració uns minuts per tal d'aconseguir imatges més nítides d'un determinat sector.
5. Un cop finalitzat l'examen, l'expert pot sol·licitar que el pacient esperi fins que les imatges hagin estat verificades.

Per observar els resultats obtinguts en el TAC

1. Es descriuran les lesions que s'observen en les imatges (les lesions osteo-lítics poden ser detectades per una clara ruptura de l'os o per una desaparició del contorn de l'os en les imatges).
2. Es compararan les imatges tridimensionals, indicant les possibles diferències que hi poden aparèixer

3.4. TOMOGRAFIA PER EMISSIÓ DE POSITRONS (PET)

3.4.1. Coneixements previs

La tomografia per emissió de positrons és un tipus de diagnòstic per imatges de medicina nuclear; una subespecialitat del camp de les imatges mèdiques que utilitza petites quantitats de material radioactiu per diagnosticar, determinar la gravetat i tractar algunes infermetats.

Un examen per PET mesura les funcions corporals de rellevància: el flux sanguini, l'ús d'oxigen, el metabolisme de la glucosa... que permeten avaluar la correcta funció dels teixits i dels òrgans.

Actualment, moltes de les exploracions són una combinació de PET i TAC que proporcionen diagnòstics més precisos senyalant la ubicació anatòmica de l'activitat metabòlica anormal dins del cos.

Usos comuns del procediment

Els estudis per PET i PET/TAC es duen a terme, entre d'altres, amb la finalitat de:

- detectar càncer i les possibles metàstasis.
- avaluar l'eficàcia d'un pla de tractament.
- determinar les millores produïes per un tractament en el càncer.
- determinar el flux sanguini del múscul cardíac.
- determinar els efectes d'un atac cardíac o d'un infart del miocardi.
- esquematitzar el cervell humà i la funció cardíaca.

Equip que s'empra

L'escàner per a PET consta d'una màquina molt similar a la utilitzada en RMN, amb una obertura circular en el centre i una taula d'examen que llisca dins i fora de l'obertura. Dins de l'obertura del centre s'hi troben diversos detectors que graben l'emissió d'energia de les radiosondes del cos.

Un ordinador col·labora amb l'elaboració d'imatges a partir de les dades obtingudes per la càmera o l'escàner.

Funcionament de l'equip

Mitjançant raigs X i un material radioactiu que s'injecta per via sanguínia, s'ingereix per via oral o s'inhala en forma de gas, es creen imatges del cos del pacient. El material radioactiu s'acumula a l'òrgan o a l'àrea del cos que es vol examinar i emet raigs gamma, que són detectats per unes càmeres especials que posteriorment permetran crear la imatge en detall de l'estructura i de la funció dels òrgans i teixits del cos.

Els exàmens per imatges PET, com s'ha comentat prèviament, es centren en la descripció dels processos fisiològics. Les àrees de major intensitat, anomenades **punts calents**, indiquen les zones d'acumulació de grans quantitats de material radioactiu i d'activitat química.

Preparació del pacient

Generalment, es sol·licita al pacient que no ingereixi ni beguda ni menjar varies hores abans de l'exploració per PET. A l'igual que en la majoria de proves, els objectes metàl·lics s'han de retirar abans de l'examen.

Limitacions de l'exploració del cos utilitzant el PET

Els procediments de medicina nuclear poden necessitar molt temps degut a que les radiosondes poden tardar dies en acumular-se en l'àrea del cos a estudiar.

La resolució de les estructures corporals en medicina nuclear podria ser menor que utilitzant altres tècniques, com el TC o la RMN.

Els resultats de l'estudi amb pacients diabètics o pacients que han ingerit aliments abans de fer-se la prova, s'han vist afectats degut als nivells alterats de sucre o insulina en sang.

Si el pacient arriba tard al seu examen, la prova s'hauria de tornar a programar per un altre dia degut a la ràpida descomposició de la substància radioactiva i a la pèrdua d'efectivitat d'aquesta.

3.4.2. Disseny experimental

En aquest disseny experimental es realitzarà una experiència similar a la plantejada anteriorment; s'obtingran imatges gràcies a l'equip de l'Hospital Arnau de Vilanova que s'analitzaran.

Utiltatge

- Màquina per a l'elaboració de la tomografia per emissió de positrons
- Programari de l'Hospital Arnau de Vilanova

Procediment

A l'hora de realitzar un PET

1. El tècnic col·locarà al pacient en una taula d'examen i li injectarà el material radioactiu.
2. El pacient haurà d'esperar uns 60 minuts a que el material radioactiu es desplaci a través del cos i que sigui absorbit per l'òrgan o teixit a estudiar.
3. Llavors, el pacient serà transferit a l'escàner i s'iniciarà l'examen.
4. Segons l'òrgan a examinar, altres proves podran ser necessàries.
5. Un cop finalitzat l'examen el pacient haurà d'esperar a que el tècnic inspeccioni les imatges.

Per observar els resultats obtinguts en el PET

1. Es descriuran les imatges (les zones cancerígenes coincideixen amb els punts calents ja que les cèl·lules cancerígenes presenten més activitat metabòlica).

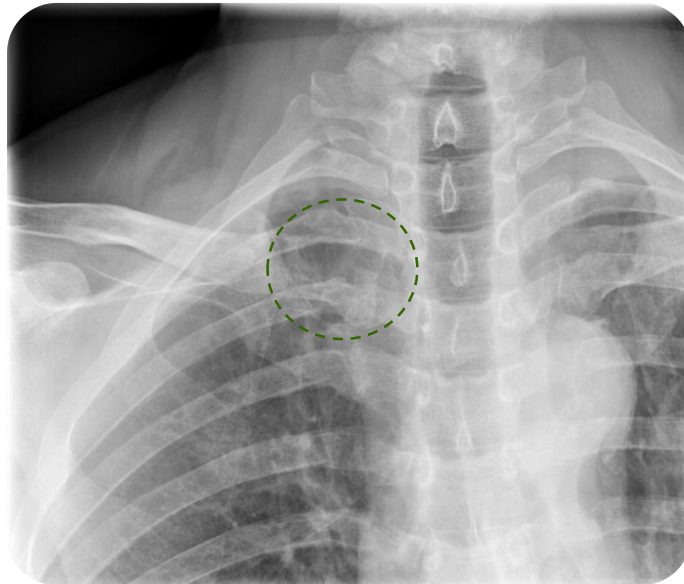
4. RESULTATS OBTINGUTS. ANÀLISI I DISCUSSIÓ

A continuació es mostren els resultats de les proves radiodiagnòstiques que es van realitzar a en Jesús Martínez per tal de diagnosticar quina malaltia patia. Totes les imatges han estat cedides per la Doctora Marina Pardina Solano, cap de secció de radiologia de l'Hospital Universitari Arnau de Vilanova amb la prèvia autorització del pacient.

4.1. TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTADA (TAC)

IMATGE 1:

Clavícula. Vista coronal
Realitzada el 7 de gener de 2015



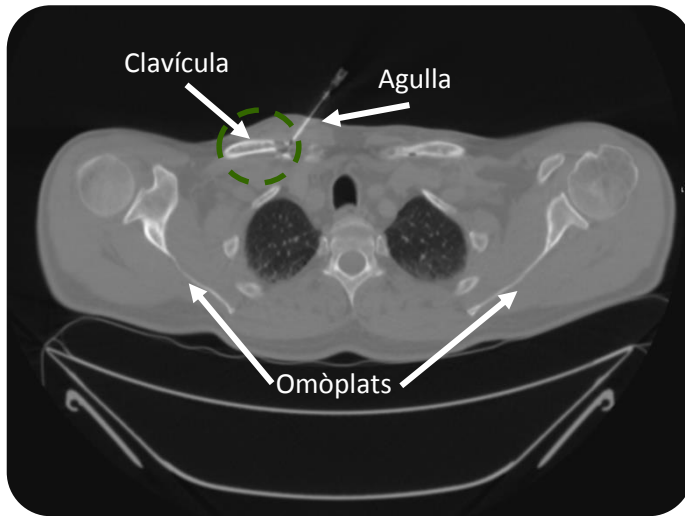
DESCRIPCIÓ

Aquesta imatge correspon a un TAC del pacient Jesús Martínez el primer dia que va notar una molèstia en la clavícula. Aquesta fractura va ésser el primer indicatiu de la possibilitat d'un plasmocitoma, d'un mieloma múltiple o de tumors bruns, és a dir tumors de l'os que es produeixen com a conseqüència d'un excés d'activitat osteoclàstica.

En la imatge s'observa com la clavícula dreta del pacient presenta una lesió lítica amb destrucció del periosti, que es tradueix en la pèrdua de visió del periosti de l'os i en un enfosquiment de la zona.

Per contra, a la clavícula esquerra el periosti no desapareix i es fa evident una continuïtat en l'os.

IMATGE 2



Biòpsia de la clavícula. Vista axial

Realitzada el 20 de gener de 2015

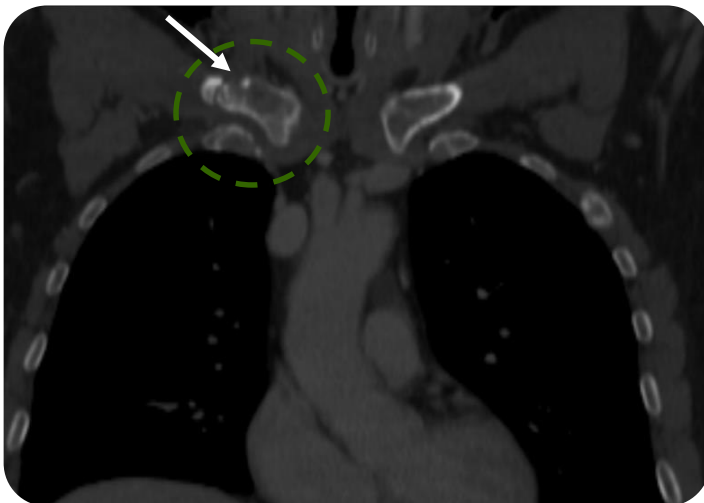
DESCRIPCIÓ

La fotografia anterior mostra la part superior del tòrax mentre al pacient li realitzaven una biòpsia, ja que empraven el TAC com a eina per situar-se mentre realitzaven la punció.

IMATGE 3

Tòrax. Vista coronal

Realitzada el 20 de gener de 2015



DESCRIPCIÓ

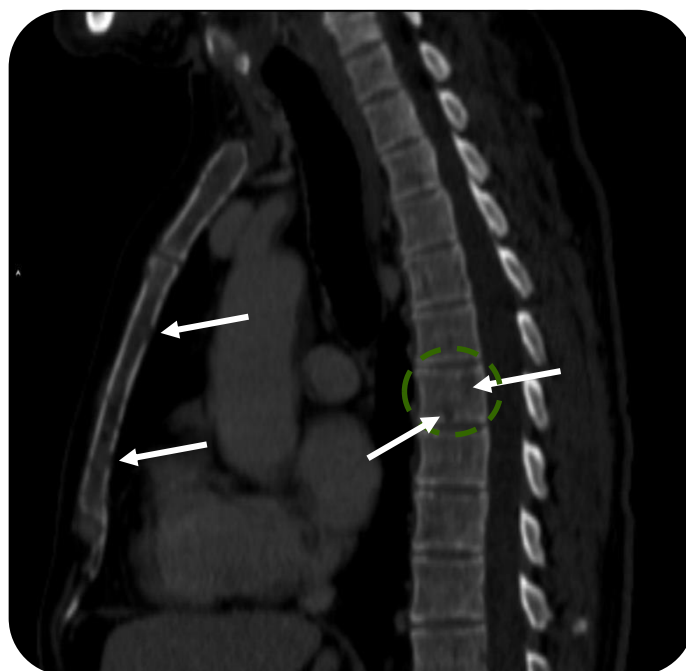
Aquesta fotografia mostra una vista coronal del tòrax on s'observa, clarament, una fractura en la zona esquerra de la clavícula dreta i que, com s'ha comentat amb anterioritat, va ser el primer indicatiu d'una malaltia més greu. Igual que en la imatge 1, es constata la destrucció parcial de la zona cortical, que es tradueix en una taca fosca en el TAC.

En la clavícula esquerra, s'aprecien zones on la cortical està destruïda, no obstant, degut a la seva petita mida, queda clar que aquestes zones que podrien semblar afectades, són entrades de vasos sanguinis a la clavícula.

MATGE 4

Estèrnum i medul·la. Vista sagital

Realitzada el 20 de gener de 2015

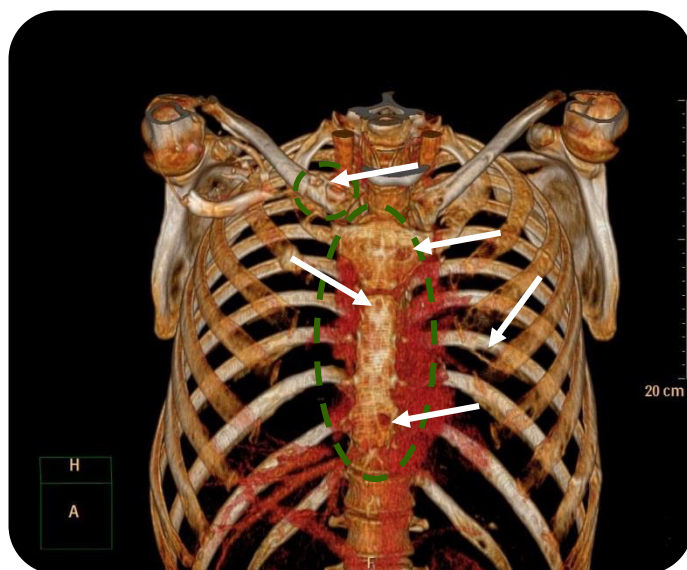
**DESCRIPCIÓ**

Aquesta fotografia mostra la columna i l'estèrnum del pacient. Al llarg de tot l'estèrnum, s'observen zones més hipodenses que altres, fet que es tradueix en la variació de tons grisosos al llarg de l'os. Igualment, també es perceben zones on la cortical no hi és present. Aquest últim resultat va fer plantejar si el plasmocitoma detectat anteriorment tenia afectació en la medul·la i, per tant, que es tractés d'un mieloma múltiple.

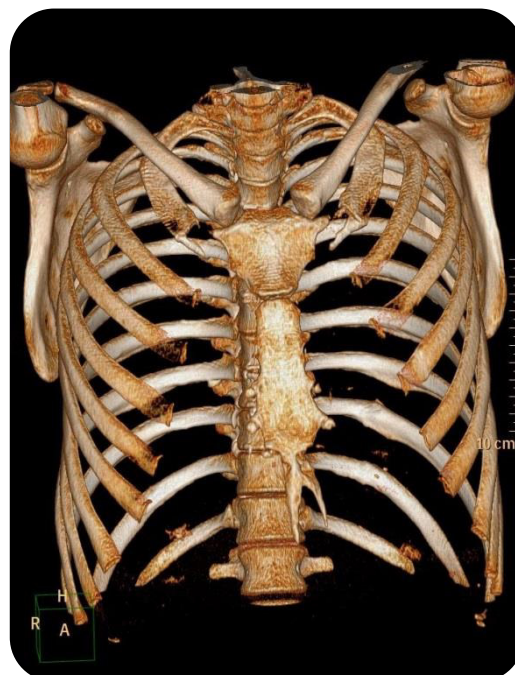
A més a més, al llarg de la columna vertebral, s'observen zones òssies parcialment destruïdes, degut a que el mieloma altera l'equilibri entre els osteoclasts i els osteoblasts; fet que es destrueixi molta més os del que es genera. S'observen lesions en la sisena vèrtebra, un a la setena i dos a la vuitena.

Per tal de diferenciar entre els tumors bruns de la metàstasi o del mieloma múltiple, en alguns casos és necessari realitzar altres proves, com les anàlisis proteiques i les biòpsies, que s'expliquen posteriorment.

IMATGE 5 i 6



3D ossi del tòrax. Vista coronal
Pacient amb mieloma



3D ossi del tòrax. Vista coronal
Pacient sa

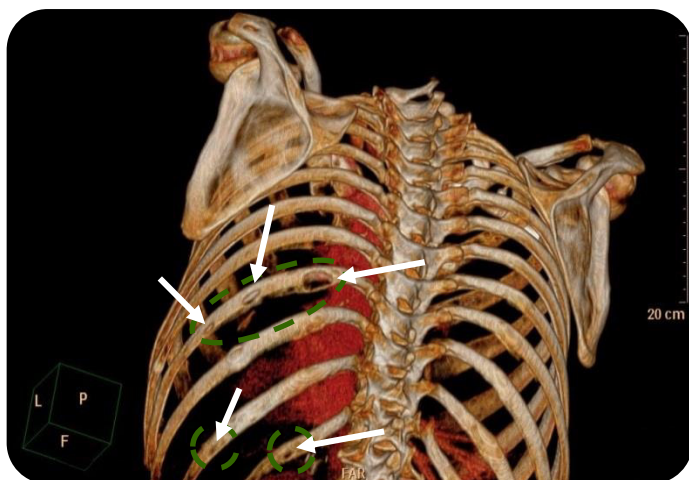
COMPARATIVA

En la imatge de l'esquerra s'observa com al llarg de l'estèrnum hi ha lesions lítiques que es tradueixen en orificis en la imatge 3D. En canvi, en la imatge de la dreta, s'observa com l'estèrnum del pacient es troba completament sencer.

Es distingeixen forats al llarg de les costelles que, en el cas del pacient sa, únicament s'aprecien en el cap de la costella, on hi ha ancorat el tendó que uneix la costella amb l'estèrnum.

A més, s'observa clarament la fractura de la clavícula dreta i el plasmocitoma que va ser la primera manifestació clínica del pacient.

IMATGE 7



3D ossi del tòrax. Vista coronal
Pacient amb mieloma

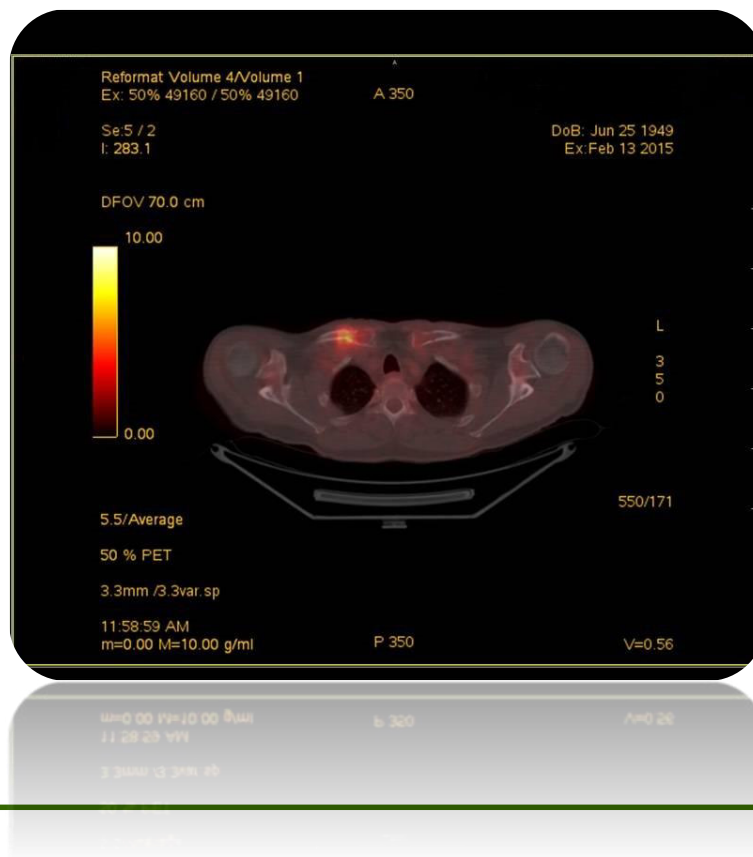
DESCRIPCIÓ

En la imatge anterior s'observen certes lesions lítiques provocades pel mieloma múltiple en la zona esquerra del tòrax. Es poden apreciar tres forats de distinta mida en la vuitena costella, causats per la invasió de cèl·lules plasmàtiques i el desequilibri entre els osteoblasts i els osteoclasts. Igualment, es poden advertir petites lesions en les costelles desena i onzena.

4.2. TOMOGRAFIA PER EMISSIÓ DE POSTIRONS (PET)

IMATGE 1: PET

Vista axial
Pacient amb mieloma



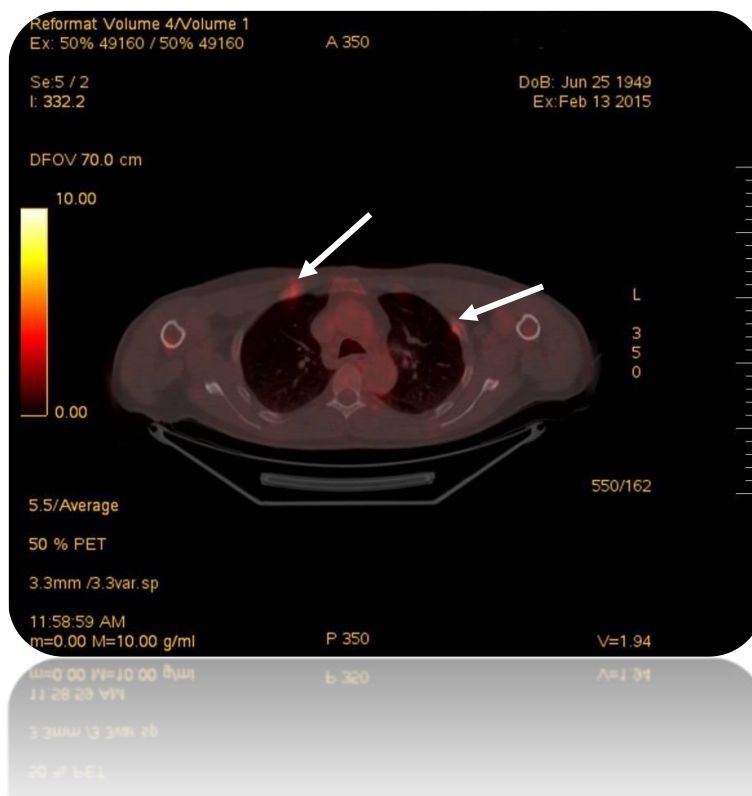
DESCRIPCIÓ

Aquesta fotografia mostra una lesió lítica de característiques hipermetabòliques a la clavícula dreta del pacient amb mieloma múltiple, que es tradueixen en una regió il·luminada en el PET. A l'esquerra de la imatge s'hi observa una escala que va del 0,00 al 10,00 (g/ml) i mesura el hipermetabolisme en la secció, que s'associa amb un possible tumor, ja que les cèl·lules tumorals acostumen a tenir un metabolisme més accelerat. S'aprecia com en la clavícula esquerra predominen els colors ataronjats i fins i tot grocs, fet que indica que hi ha una alta activitat metabòlica i que pot presentar, fins i tot, una fractura provocada per la malaltia.

A més a més presenta zones de color granat, amb una activitat metabòlica una mica més alta de la considerada normal, com per exemple la clavícula dreta, les articulacions de les espatlles i l'atles de les vèrtebres cervicals.

IMATGE 2: PET

Vista axial
Pacient amb mieloma

**DESCRIPCIÓ**

En aquesta imatge s'observa com la zona central, corresponent a la zona de l'estèrnum, i les zones exteriors, al voltant de les espatlles, són de color granat, i, per tant, hi ha hiperactivitat metabòlica, encara que no exagerada.

Igualment, s'aprecien dos focus puntuals on l'activitat metabòlica és rogenca, és a dir, que es troba, segons l'escala, al voltant d'unes 5,00 vegades més alta que l'activitat normal. Aquestes zones podrien correspondre a costelles, que, puntualment, s'han vist considerablement afectades pel mieloma i, per tant, la invasió en l'os és major. Com s'ha dit anteriorment, les cèl·lules cancerígenes presenten un metabolisme més accelerat.

Juntament amb les imatges de la tomografia, els radiòlegs adjunten un informe en el qual expliquen les observacions realitzades i les possibles causes d'aquest fet. A continuació es pot llegir l'informe annexat a les dues fotografies anteriors:

PET/TC COS SENCER AMB 18F-FDG (13.02.2015)

7.92 mCi de 18F-FDG

Múltiples lesions osteolítiques de característiques hipermetabòliques les de major mida i amb destrucció de la cortical. Se localitzen en calota craneal (la majoria de petit mida) i alguna amb feble captació, mandíbules, en tercio proximal de clavícula dcha amb notable destrucció de la cortical i possible fractura associada (SUVmáx= 6.8 g/ml), clavícula izda (extremo proximal) i esternon (SUVmáx= 3.8 g/ml), escápula izda, en parrillas costales (regiones anteriors de 4° arco costal izdo, 2° arco dcho, regiones posteriors de 10° bilateral, en regiones posterolaterales de 6°, 7° y 9ª izdas) i en raquis (la majoria de estas milimétricas i sin captació). Todas ellas compatibles relación con su enfermedad de base (mieloma múltiple).

Hipermetabolismo en pared faríngea izda sin clara traducción morfológica, de dudosa significación patológica.

Sin evidencia de adenopatías hipermetabólicas laterocervicales, mediastínicas ni abdominopélvicas.

Pequeños ganglios supraclaviculares izdos sin actividad metabólica.

No alteraciones morfometabólicas significativas en el parénquima pulmonar ni en el resto del estudio.

Aumento del metabolismo en médula ósea de esqueleto axial y extremos proximales del apendicular, mayoritariamente de distribución difusa aunque con algunas áreas focales en fémures y húmeros. Dichos hallazgos pueden estar en relación con infiltración medular ósea.

Resumen: Estudio PET-TC que muestra múltiples lesiones osteolíticas con elevada actividad glicídica de localización en calota craneal, mandíbula, clavículas, esternon, parrillas costales, escápula izda, raquis, todas ellas en relación con su patología tumoral ya conocida (mieloma múltiple). Hipermetabolismo medular óseo difuso con áreas más focales en relación con infiltración medular.

Informe cedit per la doctora M. Pardina

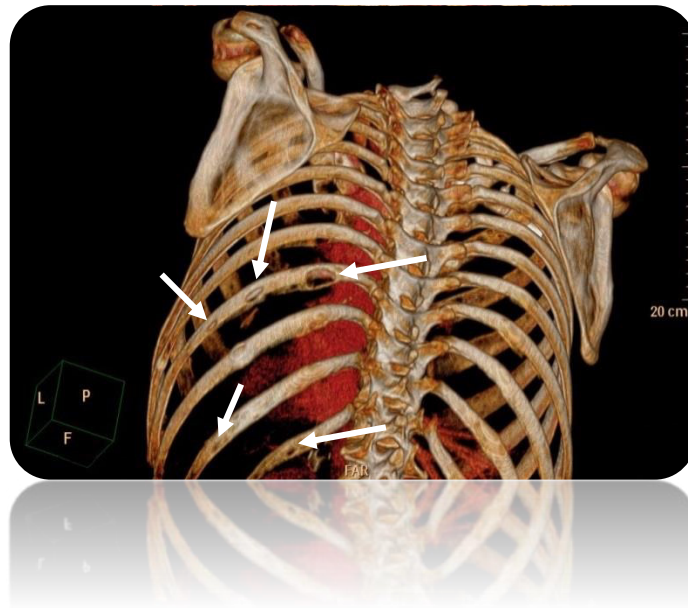
5. CONCLUSIONS

PROBLEMA B1: *A quin o quins teixits afecta el mieloma múltiple i quines complicacions provoca?*

El mieloma múltiple, al ser una proliferació neoplàsica de cèl·lules plasmàtiques caracteritzada per una acumulació clonal de cèl·lules plasmàtiques atípiques en la medul·la òssia, afecta principalment als ossos que presenten medul·la òssia vermella, ja que és el lloc on es du a terme l'hematopoesi, que consisteix en la producció de cèl·lules sanguínies. Al mieloma múltiple aquest procés es veu afectat i provoca un deteriorament de la resta de l'os; aquest fet ocasiona fractures o perforacions en els ossos.

PROBLEMA B2: *Serem capaços d'identificar les lesions òssies en un pacient amb mieloma múltiple?*

Hem estat capaços de localitzar les lesions òssies en el pacient amb mieloma múltiple. Hem pogut identificar una clara fractura en la clavícula dreta i considerables perforacions al llarg de l'estèrnum, les costelles i la columna vertebral.



PROBLEMA B3: *Serem capaços de diferenciar el teixit ossi d'una persona amb mieloma múltiple del d'una que no el pateix?*

Hem pogut diferenciar clarament i amb força facilitat el teixit ossi d'una persona amb mieloma múltiple del d'un que no el pateix, ja que, com anteriorment s'ha explicat, la persona que es veu afectada per un mieloma múltiple presenta lesions lítiques, que poden arribar a tenir una mida considerable i que, per tant, són fàcils de discernir.

C. ANATOMIA PATOLÒGICA

C. ANATOMIA PATOLÒGICA

1. INTRODUCCIÓ

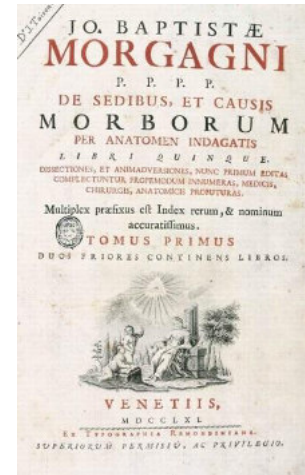
En el renaixement, l'interès per la morfologia normal i alterada del cos humà va començar per descriure abundants alteracions morfològiques en disseccions, estudiar les lesions orgàniques...

Però el veritable punt de partida de l'anatomia patològica moderna va ser l'obra de l'italià Giambattista Morgagni (1682-1771) "De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis", conjuntament amb la incorporació dels coneixements d'histologia del britànic Francisco Javier Bichat (1771-1802).

Un pas intermedi molt important va ésser el concepte cel·lular, de Schleiden i Schwann amb aportacions de Virchow i de Ramon y Cajal.

Seguint amb les etapes d'aquests especialistes, Laín va proposar que "únicament tindrem una veritable ciència de la patologia, quan la malaltia o malalties poden explicar-se a través d'un conjunt articulat de processos bioquímics".

Actualment, **l'anatomia patològica** és la branca de la medicina que s'ocupa de l'estudi, per mitjà de tècniques morfològiques, de les causes, desenvolupament i conseqüències de les malalties amb la finalitat d'aconseguir un diagnòstic correcte de les biòpsies, les mostres quirúrgiques, les autòpsies...



IMATGE C.1 → Portada del llibre "De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis" redactat per Giambattista Morgagni

2. PLANTEJAMENT DEL PROBLEMA

Amb els resultats de les biòpsies ens plantejem si es podrà donar resposta a:

PROBLEMA C1: Serem capaços d'identificar els tipus de cèl·lules en les biòpsies del pacient amb mieloma múltiple?

PROBLEMA C2: Serem capaços d'interpretar els resultats de les biòpsies realitzades amb diferents tincions i donar un diagnòstic de la malaltia a partir d'aquestes?

PROBLEMA C3: Serem capaços de diferenciar una biòpsia d'un pacient sa de la d'un pacient que pateix mieloma múltiple?

3. METODOLOGIA

3.1. HEMATOPOESIS

3.1.1. Coneixements previs

La **medul·la òssia** és el lloc on es produeixen les cèl·lules sanguínies a partir d'unes cèl·lules totipotencials anomenades **cèl·lules mare hematopoètiques**, capaces de dividir-se sense diferenciar-se i de diferenciar-se originant varis tipus de cèl·lules sanguínies. Aquest procés s'anomena **hematopoesi** i es pot veure influenciat per infeccions, hemorràgies, tumors... que poden fer augmentar o disminuir el nivell d'hematopoesi en una o més línies sanguínies cel·lulars.

En la medul·la òssia es troben totes les cèl·lules sanguínies, madures i immadures, de les tres sèries cel·lulars: eritrítica, leucocitària i megacariocítica. En canvi, en la sang perifèrica, únicament es troben cèl·lules immadures en cas d'infermetat. La medul·la òssia adulta produeix al voltant de 6 bilions de cèl·lules/kg/dia: 2,5 de glòbuls rojos, 2,5 de plaquetes i 1 de leucòcits.

Les cèl·lules madures que normalment circulen pel torrent sanguini són reticulòcits i eritròcits, neutròfils, bandes i segmentats, eosinòfils, basòfils, monòcits, limfòcits i plaquetes.

3.2. MORFOLOGIA I FUNCIO DE LES CÈL·LULES SANGUÍNIES

3.2.1. Coneixements previs

A. SÈRIE ERITRITA

ERITRÒCITS (glòbuls vermells)

- **Citologia:** Els eritròcits humans madurs mesuren uns 7-8 μm de diàmetre, i són a-nucleats i acidòfils. A més a més, els glòbuls vermells perden el seu aparell de Golgi, els centríols, el reticle endoplasmàtic i la major part dels mitocondris ja que del 90 al 95% del seu citoplasma consisteix de hemoglobina.
- **Forma:** La cèl·lula és un disc bicòncav per tal d'aconseguir la màxima àrea superficial ($128\mu\text{m}^2$) respecte al seu volum. Cada persona té de mitjana uns 3.840 m^2 de membrana dels glòbuls vermells que permet l'intercanvi respiratori. La cèl·lula està envoltada per la bicapa, que es prou flexible i elàstica per permetre que la cèl·lula es mogui a través dels capil·lars.



IMATGE C.2→ Representació dels eritròcits

- **Esperança de vida:** L'eritròcit madur té una vida útil d'aproximadament 120 dies. A mesura que es va envellint, l'àrea superficial disminueix respecte el volum citoplasmàtic que acaba resultant en una esfera rígida que queda atrapada en els cordons esplènics.
- **Funció:** Proporciona un entorn al pigment respiratori hemoglobina, que transporta oxigen i diòxid de carboni. A més, conté enzims que participen en les vies bioquímiques de l'hexosa monofosfat i dels glicolípidis.
- **Freqüència:** En els homes: $4,7 - 6,1 \times 10^6 \text{ cel} \cdot \text{lules}/\text{mm}^3$ i en les dones: $4,2 - 5,4 \times 10^6 \text{ cel} \cdot \text{lules}/\text{mm}^3$

RETICULÒCITS

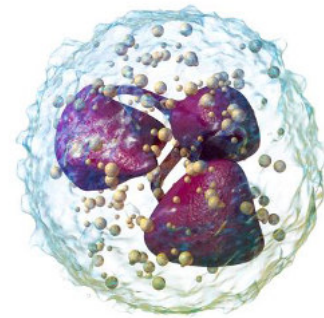
Són eritròcits menys madurs. Corresponen a les cèl·lules vermelles acabades de sortir de la medul·la òssia cap a la sang, que durant dos dies es consideren reticulòcits abans de passar a ser eritròcits.

- **Citologia:** Els reticulòcits contenen ribonucleoproteïnes residuals, que mitjançant la tinció de Romanowsky permeten identificar aquestes cèl·lules, ja que al cap d'un dia en la sang perifèrica són indistingibles dels eritròcits madurs.
- **Freqüència:** Representen entre el 1 i el 2% dels glòbuls vermells.

B. SÈRIE LEUCOCITÀRIA

NEUTRÒFILS

- **Citologia:** Els neutròfils madurs mesuren aproximadament de 12 a 15 μm de diàmetre. Són característics pel seu nucli prominent segmentat en 2 o 5 lòbuls units per filaments nuclears extremadament fins. Són els glòbuls blancs més nombrosos en adults.



IMATGE C.3 → Representació d'un neutròfil

- **Grànuls:** El citoplasma conté dos tipus:
 - ❖ *Grànuls específics:* Són el tipus més nombrosos, presenten un to rosaci i són bastant petits.
 - ❖ *Grànuls azuròfils:* Són menys nombrosos, més grans i presenten un to rogenc o púrpura; contenen mieloperoxidasa i àcid hidrolasa. Són més comuns a l'etapa N-promielòcit i no són específics per als neutròfils.

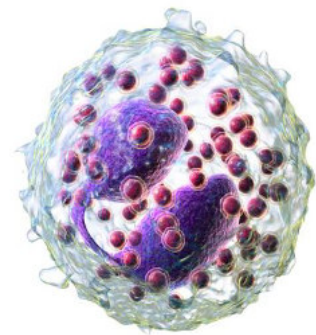
A més, el citoplasma també conté glicogen i nombrosos filaments i microtúbuls (funció en el moviment).

Els neutròfils que són alliberats de la medul·la òssia sovint tenen un nucli de banda o en forma de ferradura.

- **Funció:** Són la primera línia de defensa contra els microorganismes, especialment bacteris, ja que se senten atrets per ells. Fagociten les partícules, que es recullen en un vacúol; aleshores, el pH baixa gràcies a una bomba de protons i es produeix la digestió. La fagocitosi pot no ser específica, però serà major si el cos ha produït anticossos específics a causa de l'exposició anterior. La sang amb anticossos s'uneix a la superfície de l'antigen i després uneixen C3b facilitant la fagocitosi.
- **Freqüència:** Els neutròfils representen un 50-75% dels glòbuls blancs i al voltant del 3-5% es troben en la forma N-banda. La vida mitjana és de 6-8 hores en sang i d'1 a 4 dies englobant sang i medul·la.

EOSINÒFELS

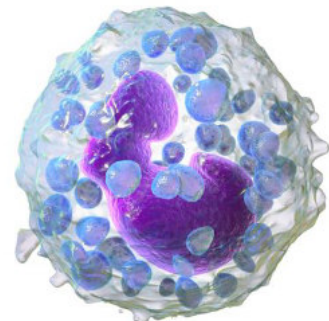
- **Citologia:** Els eosinòfils madurs mesuren aproximadament de 12 a 15 μm de diàmetre. Generalment presenten un nucli binucleat, tot i això, ocasionalment, s'han trobat nuclis amb tres o quatre lòbuls. Presenten grànuls (que amb la tinció de Romanowsky adopten una coloració ataronjada) amb densos nuclis filamentosos de proteïna bàsica major i amb una matriu que conté enzims (principalment, peroxidasa, arilsulfatasa, àcid fosfatasa, RNAasa i catepsina).
- **Funcions:** La funció que exerceixen els eosinòfils no està totalment clara però s'ha observat que els seus nivells augmenten en algunes infeccions produïdes per paràsits, en respostes al·lèrgiques i reaccionen amb algunes drogues. A més, fagociten els complexos antigen - anticòs i inactiven els mitjans d'inflamació com els leucotriens.
- **Freqüència:** La sang perifèrica conté d'un 1 a un 3% d'eosinòfils, que circulen unes 8 hores.



IMATGE C.4 → Representació d'un eosinòfil

BASÒFELS

- **Citologia:** Els basòfils madurs mesuren de 9 a 10 μm de diàmetre i presenten nuclis amb 2 o 3 lòbuls que normalment són difícils de veure degut als grànuls. El citoplasma presenta grànuls meta-cromàtics lilosos que contenen heparina, agents vaso-dilatants, serotonina i factor eosinòfil xerotàtic.

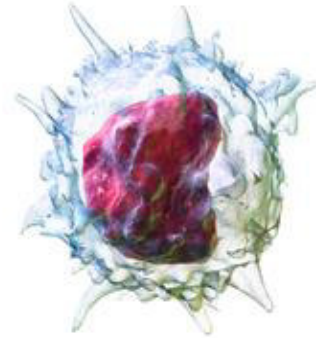


IMATGE C.5 → Representació d'un basòfil

- **Funció:** Encara que els basòfils presentin capacitats fagocítiques, generalment és una cèl·lula secretora que controla la reacció d'hipersensibilitat mitjançant l'anticòs IgE, que exposa a l'antigen corresponent, fent que el basòfil alliberi substàncies vaso-actives.
- **Freqüència:** La sang perifèrica conte d'un 0,5 a un 1% de basòfils.

MONÒCITS

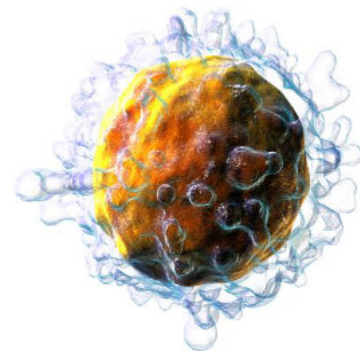
- **Citologia:** Els monòcits madurs mesuren de 12 a 15 μm de diàmetre. Es troben durant una setmana en la sang perifèrica i, seguidament, migren cap a teixits on esdevenen macròfags o histiòcits. Contenen un nucli en forma d'oval que normalment es localitza en una posició excèntrica. El citoplasma conté poca quantitat de RER, lisosomes, ribosomes o poliribosomes i un aparell de Golgi ben desenvolupat.
- **Funció:** Els monòcits pertanyen al sistema de fagòcits. Fagociten i eliminen partícules, restes de teixits i agents infecciosos. També interactuen amb els limfòcits i juguen un paper essencial en la interacció amb els antígens de les cèl·lules immunocompetents.
- **Freqüència:** La sang perifèrica presenta entre el 3 i el 8% de monòcits que tenen una esperança de vida de 5 a 8 dies.



IMATGE C.6 → Representació d'un monòcit

LIMFÒCITS

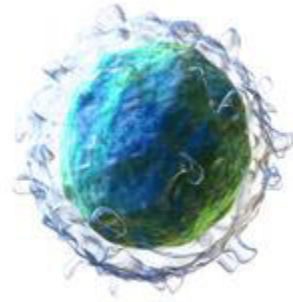
- **Citologia:** Existeixen dues formes de limfòcits madurs: les petites, que mesuren de 6 a 8 μm de diàmetre i les més grans que van dels 10 al 12 μm . Contenen un únic nucli esfèric i la cromatina es troba condensada en grumolls densos. El citoplasma conté lisosomes, pocs mitocondris, molts ribosomes i l'aparell de Golgi. Es distingeixen dos subtipus de lisosomes morfològicament indistingibles anomenats B i T. A més, també existeix un tercer tipus de limfòcits anomenats assassins naturals.



IMATGE C.7 → Representació d'un limfòcit T

- **Funció:** Els limfòcits són una part important del sistema immunitari:

- ❖ *Limfòcits T.* Participen en la immunitat mitjana. Alguns d'aquests limfòcits poden elaborar agents citotòxics. A més a més, poden tenir memòria i viure dècades.
- ❖ *Limfòcits B.* Tenen el paper principal en la immunitat per anticossos. Alguns es divideixen i es diferencien en cèl·lules plasmàtiques als teixits. Poden presentar memòria i són característiques per la immunoglobulina present a les seves membranes.
- ❖ *Cèl·lules plasmàtiques.* Com s'ha comentat prèviament, deriven dels limfòcits B. Presenten un nucli excèntric i contenen abundants quantitats de RER, les cisternes del qual poden ser omplertes d'anticossos; per tant, la seva funció és produir anticossos. Les cèl·lules plasmàtiques no acostumen a ser vistes a la sang perifèrica però sí a la medul·la òssia i als teixits.
- ❖ *Assassins naturals.* Tenen una manca dels antígens de la membrana i no requereixen una estimulació prèvia per atacar els virus o les cèl·lules canceroses.



IMATGE C.8 → Representació d'un limfòcit B

- **Freqüència:** Els limfòcits representen d'un 20 a un 50% de les cèl·lules blanques de la sang. D'aquests, un 80% són limfòcits T, un 15% limfòcits B i un 5% assassins naturals.

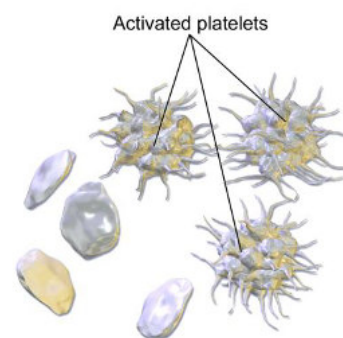
C. SÈRIE MEGACARIOCÍTICA

PLAQUETES (Trombòcits)

- **Citologia:** Discs anucleats, plans, biconvexos, rodons o ovalos de 2 a 5 µm de diàmetre que deriven dels megacariòcits de la medul·la òssia. Contenen hialòmera, un sistema de canals interns que connecta amb la membrana de la plaqueta, un sistema de túbuls electro-densos i un feix d'uns 15 microtúbuls circumferencials per mantenir la forma.

Contenen tres tipus de grànuls:

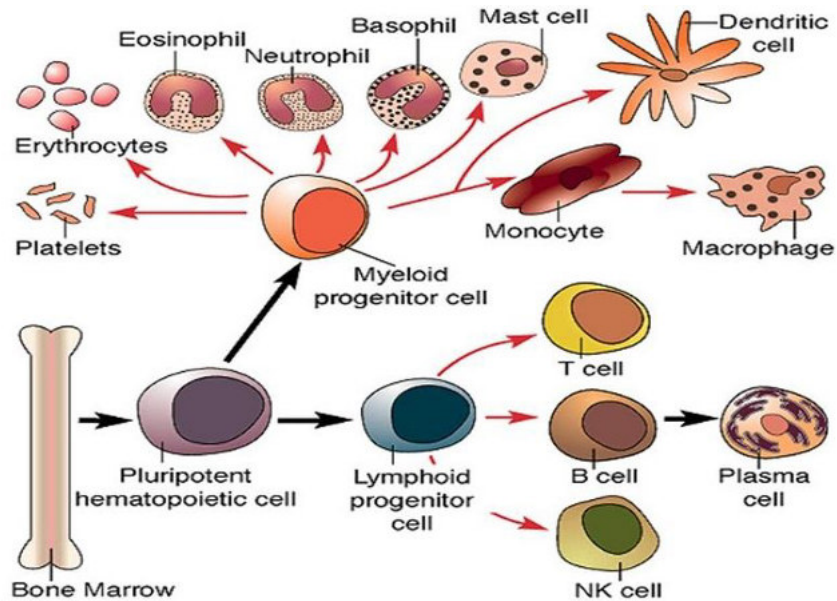
- ❖ *Grànuls alfa:* Contenen fibrinogen, factors de creixement derivats i són azurofíllics.
- ❖ *Grànuls densos:* Contenen calci, pirofosfat, ADP i ATP, serotonina.
- ❖ *Grànuls lambda:* Són vesícules petites que contenen enzims lisosomals.



IMATGE C.9 → Representació d'una plaqueta

Quan les plaquetes s'activen, el sistema micro-tubular "estreny" els grànuls cap al centre de la plaqueta originant que els continguts s'alliberin i, activant així, el sistema de coagulació.

- **Funció:** Les plaquetes estan implicades en aturar el sagnat (hemostàsia) agregant els continguts dels grànuls a l'endoteli danyat, promovent la cascada de coagulació que implica als factors del plasma per formar un coàgul de sang.
- **Freqüència:** La sang conté de 150.000 a 350.000/mm³. La seva esperança de vida es de 7 a 10 dies.



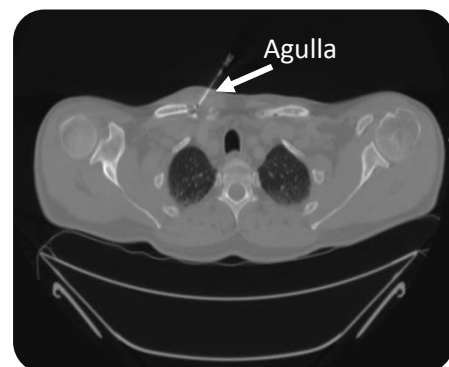
IMATGE C.10 → Resum de la hematopoesis

3.3. BIÒPSIA

3.3.1. Coneixements previs

Una biòpsia consisteix en l'extracció d'una mostra de teixit, que es pot prendre de qualsevol part del cos, per examinar si es troba present una malaltia. Algunes biòpsies requereixen una quantitat molt petita de teixit, que s'extreu mitjançant una agulla; en altres es fa necessària l'extracció d'un bony sencer o d'un nòdul que resulta sospitós.

Les biòpsies es poden realitzar de forma més segura si, prèviament a l'extracció del teixit, es realitza una prova que permeti guiar per mitjà d'imatges la col·locació exacta de l'agulla.



IMATGE C.11 → TAC que ajuda a guiar al professional a l'hora de realitzar una biòpsia

Usos comuns del procediment

Les biòpsies es realitzen en moltes àrees del cos i per raons diferents.

- La **biòpsia d'abdomen** s'utilitza per diagnosticar si un bony es cancerós o benigne. S'extreu una part del bony de forma percutània emprant una guia per imatges aconseguides mitjançant ultrasò o un TAC, o, quirúrgicament, utilitzant un laparoscòpia o mitjançant cirurgia oberta.
- La **biòpsia dels óssos** s'usa per diagnosticar càncer o una infecció. Aquest tipus de biòpsia es realitza a través de la pell (percutània) emprant una agulla o quirúrgicament.
- La **biòpsia de medul·la òssia** s'utilitza per diagnosticar càncer a la sang. Per realitzar la prova s'han d'extreure un tros d'ós i de medul·la òssia.
- La **biòpsia de l'endometri** pot ser utilitzada quan es busca la causa d'un sagnat uterí anormal, per examinar el revestiment de l'úter i per diagnosticar càncer. Per dur a terme aquesta biòpsia s'utilitza un aparell semblant a una agulla o una eina per rascar part del revestiment.
- La **biòpsia de ronyó** s'empra per examinar les condicions d'un ronyó amb fallada renal, inflamació en el ronyó o un possible tumor així com per examinar signes de rebuig de trasplantament en un ronyó trasplantat. Les biòpsies de ronyó es realitzen amb guia per imatges (ultrasò o TAC) usant una agulla per remoure una petita mostra del teixit.
- La **biòpsia de fetge** s'usa per diagnosticar malalties del fetge com ara hepatitis C, cirrosi, infeccions i càncer, així com per examinar signes de rebuig de trasplantament en un fetge trasplantat. Les biòpsies de fetge són realitzades, en general, inserint una agulla a través de la pell. També es pot prendre una biòpsia de fetge via un catèter inserit a través de la vena jugular, o es pot realitzar la biòpsia quirúrgicament.
- Altres biòpsies comuns són: la de pit, la de pulmó, la del nòdul limfàtic, la de nervis, la de la pell, la testicular o la de tiroides.

Equip que s'empra

Els equips utilitzats per a cada tipus de biòpsia varien en funció del tipus de procediment.

Biòpsia mitjançant una agulla

En la biòpsia per agulla s'ha d'extraure una mostra de teixit o fluid. Existeixen diferents tipus d'agulles que s'empren depenent de la mostra que es vol extreure:

- Una agulla fina adherida a una xeringa, que s'utilitza per extreure sang.
- Una agulla de nucli o agulla automàtica, que consisteix amb una agulla connectada a un recipient poc profund cobert per una funda i adherit a un mecanisme accionat per ressort.
- Un aparell assistit de buit (VAD), que aprofita una bomba de buit per ajudar a obtenir grans trossos de teixit.

Biòpsies per aspiració

En les biòpsies per aspiració els professionals, ocasionalment, s'ajuden de tomografies computades (TC), fluoroscòpia, ultrasò o RMN.

- Els **exploradors per ultrasò** consisteixen en una consola que conté un ordinador, una pantalla per visualitzar el vídeo i un transductor que s'usa per fer l'exploració. El transductor és un dispositiu semblant a un micròfon que envia ones acústiques d'alta freqüència dins del cos i capta l'eco de retorn dels teixits. La imatge per ultrasò es crea en base a l'amplitud (volum), freqüència (to) i temps que tarda la senyal ultrasonora a retornar al transductor.

Biòpsies quirúrgiques

Una biòpsia quirúrgica s'utilitza per extreure tota o part de la protuberància per observar-la posteriorment al microscopi. Existeixen dos tipus de biòpsies quirúrgiques:

- La **biòpsia per incisió**, que únicament extreu una part de l'àrea afectada, però sempre suficient per fer un diagnòstic.
- La **biòpsia per escissió**, que extreu tot el tumor o l'àrea anormal.

Limitacions de l'exploració del cos utilitzant la biòpsia

En alguns casos, la quantitat de teixit obtingut en la biòpsia per agulla podria no ser suficient i aquesta s'hauria de repetir.

Els procediments menys invasius en les biòpsies no permeten detectar algunes lesions o determinar la magnitud de la infermetat.

Moltes vegades les tècniques emprades en la detecció d'anomalies i en l'obtenció d'imatges per poder realitzar una biòpsia per aspiració no resulten concloents i s'han d'afegir més proves per poder obtenir un bon resultat.

3.4. BIÒPSIA DE LA MEDUL·LA ÒSSIA**3.4.1. Coneixements previs**

Com s'ha comentat prèviament, una biòpsia de medul·la òssia és l'extracció de la medul·la de l'interior de l'os.

Forma en que es realitza l'examen

Generalment, la medul·la s'extreu seguint els següents passos:

- Es subministra un medicament per tal d'ajudar a calmar al pacient
- S'injecta anestèsia dins de l'àrea i a la superfície de l'os.
- S'introdueix una agulla a l'os. Es retira el centre de l'agulla i l'agulla buida s'introdueix més profundament dins de l'os, capturant així una petita mostra de teixit.
- Es retiren l'agulla i la mostra.
- S'aplica pressió i s'embena.

Igualment, es pot realitzar un aspirat medul·lar abans d'efectuar la biòpsia. Després de l'anestèsia, s'introdueix una agulla dins de l'os i s'utilitza una xeringa per extreure la medul·la òssia líquida.

Raons per realitzar l'examen

Es comú realitzar una biòpsia si el pacient presenta altes quantitats anormals de glòbuls vermells, glòbuls blancs o plaquetes en un comptatge sanguini complet.

Tanmateix, l'examen s'utilitza per diagnosticar leucèmia, infeccions, alguns tipus d'anèmia i altres trastorns sanguinis així com per ajudar a determinar si un càncer s'ha expandit o ha respòs al tractament.

3.5. PROCEDIMENT QUE SEGUEIXEN ELS PATÒLEGS

3.5.1. Coneixements previs

Després de realitzar una biòpsia, les mostres són enviades a anatomia patològica on s'estudien per a determinar quina malaltia pateix el pacient. El metge del pacient envia les mostres de la biòpsia amb formol i orienta, amb el seu informe, al patòleg a l'hora de detectar les possibles malalties, ja que indica les infermetats que pot patir.

En el cas d'en Jesús Martínez, es varen realitzar dues biòpsies; una de les parts toves, i una altra, de la medul·la òssia a més d'una extensió de les parts toves. A continuació, s'expliquen els passos que es segueixen per arribar a fer el diagnòstic del pacient.

EXTENSIONS

El procediment a seguir a l'hora de realitzar una extensió és:

- S'agafa una gota de la sang de l'agulla que s'ha emprat per realitzar la Punció i Aspiració amb Agulla Fina(PAAF) i es col·loca damunt d'un portaobjectes.
- S'utilitza un altre portaobjectes per estendre la mostra del primer.
- Es tenyeix la mostra amb el colorant **MAYGRUNWALD/ GIEMSA**.

BIÒPSIA 1: Biòpsia de les parts toves

El procediment a seguir en aquest cas és el següent:

- Es busquen grumolls en l'agulla del PAAF i es fixen amb formol.
- Per poder realitzar el bloc cel·lular s'inclouen en parafina, fet que permet efectuar molts talls de la mostra.
- Es tenyeix una mostra de les parts toves amb **hematoxilina-eosina**, un colorant que tenyeix el citoplasma de les cèl·lules de rosa i el nucli de blau. Observant aquesta mostra s'arriba a un primer diagnòstic.

- S'utilitzen tècniques com la immunohistoquímica o la histoquímica per tal d'arribar a un diagnòstic més segur. En aquest cas, es va utilitzar el **CD138** que tenyeix específicament de marró les cèl·lules plasmàtiques al produir-se una reacció antígen -anticòs, per assegurar-se de que, efectivament, les cèl·lules de la primera biòpsia es tractaven de cèl·lules plasmàtiques.
- Seguidament, la mostra es tenyeix amb queratina per tal de descartar una metàstasi d'un tumor epitelial.
- Finalment, per saber si les cèl·lules plasmàtiques són monoclonals i, per tant, un tumor, cal tenyir les cadenes lleugeres kappa i lambda de les immunoglobulines. Si una de les dues cadenes es tenyeix, llavors es tracta d'un tumor; per contra, si les dues cadenes es tenyeixen significa que les cèl·lules plasmàtiques són policlonals. Cada cèl·lula plasmàtica produeix un únic tipus de cadena lleugera (kappa o lambda), per tant, si la major part de la mostra dona positiva en un dels dos marcadors i negativa a l'altre, significa que totes les cèl·lules plasmàtiques provenen d'una única cèl·lula, ja que s'ha perdut l'equilibri entre kappa i lambda.

BIÒPSIA 2: Biòpsia del moll de l'os

El procediment a seguir en aquest cas és el següent:

- Després d'obtenir les mostres de la biòpsia fixades amb formol, s'extreuen els adipòcits de la medul·la mitjançant alcohol, xilol... derivant en forats a la preparació.
- Seguidament, es tenyeixen les cèl·lules mitjançant CD138 per determinar, com en la biòpsia anterior, si aquestes són plasmàtiques.
- Finalment, si el nombre de cèl·lules plasmàtiques és major del 10%, es pot confirmar que es tracta d'un mieloma múltiple.

4. RESULTATS OBTINGUTS. ANÀLISI I DISCUSSIÓ

En aquesta secció s'analitzen les biòpsies realitzades al pacient Jesús Martínez i s'arriba a un diagnòstic a partir d'elles. Les imatges d'aquesta secció han estat cedides per la doctora Maria José Panadés.

El dia en que el pacient va ser avaluat a urgències per un dolor costal i clavicular va ser remés a radiologia on es detectà una lesió lítica en la clavícula dreta compatible amb metàstasi. Llavors es va sol·licita fer una PAAF (Punció-Aspiració amb Agulla Fina), d'on es varen extreure mostres per fer extensions i una biòpsia de parts toves.

4.1. EXTENSIONS

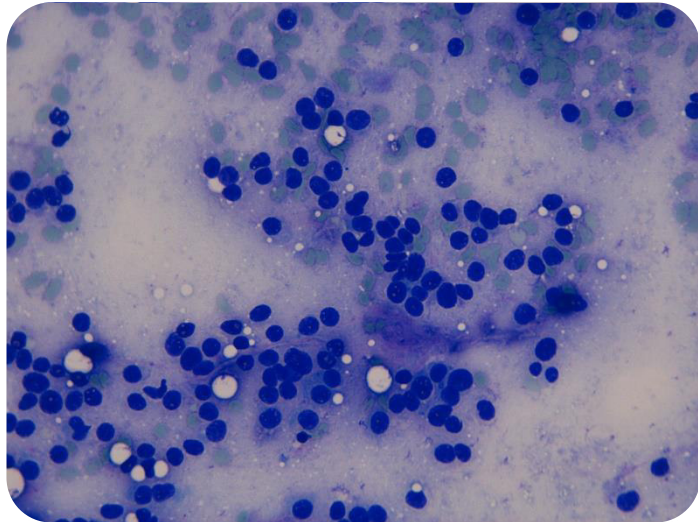
En primer lloc, en extreure una mostra mitjançant la tècnica PAAF, es realitzen extensions, ja que són molt més ràpides de fer i permeten començar a encarar el diagnòstic que es realitzarà a partir de la biòpsia.

IMATGE 1.

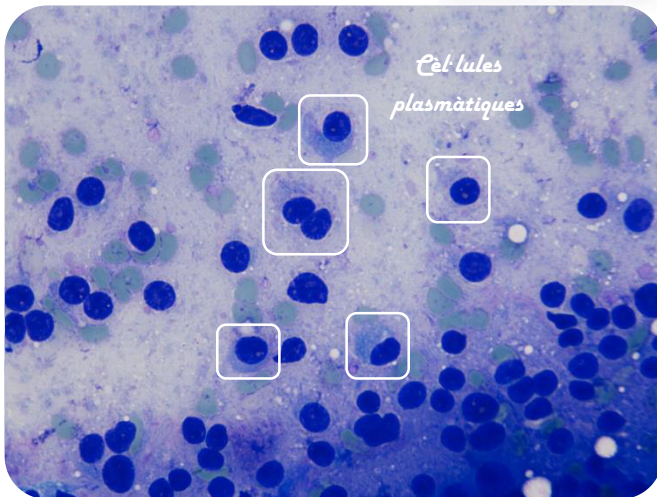
Població de cèl·lules tenyides amb MAYGRUNWALD/ GIEMSA a 200x.

DESCRIPCIÓ

S'observa una població cel·lular abundant i monòtona on els nuclis, tenyits de blau, presenten les mateixes característiques.



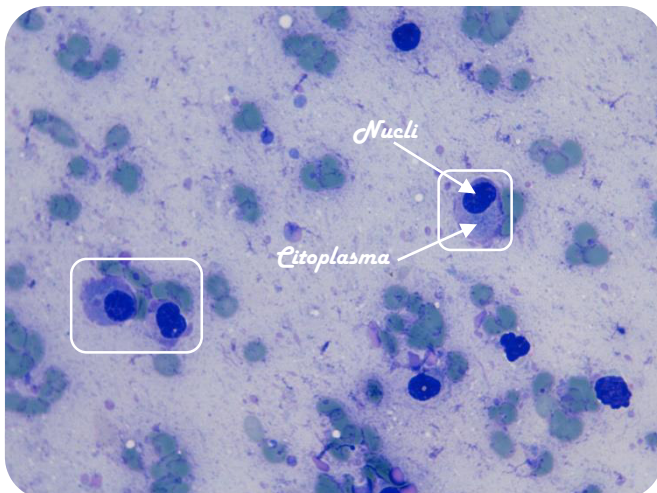
IMATGE 2 i 3.



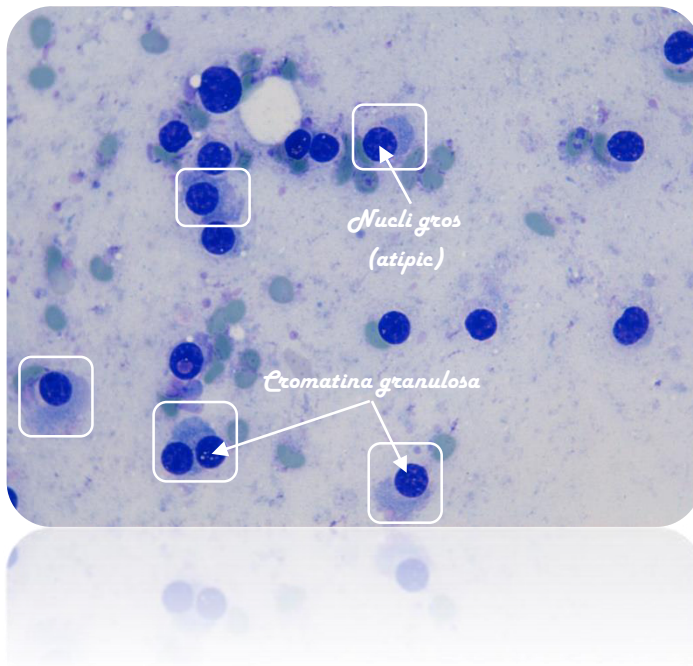
Població de cèl·lules de la massa de parts toves a 400x.

DESCRIPCIÓ

S'observa una població de cèl·lules plasmàtiques abundant. S'identifiquen perquè presenten el nucli desplaçat cap a un costat.



IMATGE 4



Població de cèl·lules de la massa de parts toves a 200x.

DESCRIPCIÓ

S'observa com les cèl·lules plasmàtiques presenten la cromatina granulada i a més, tenen el nucli atípicament gros.

4.2. BIÒPSIA DE LES PARTS TOVES

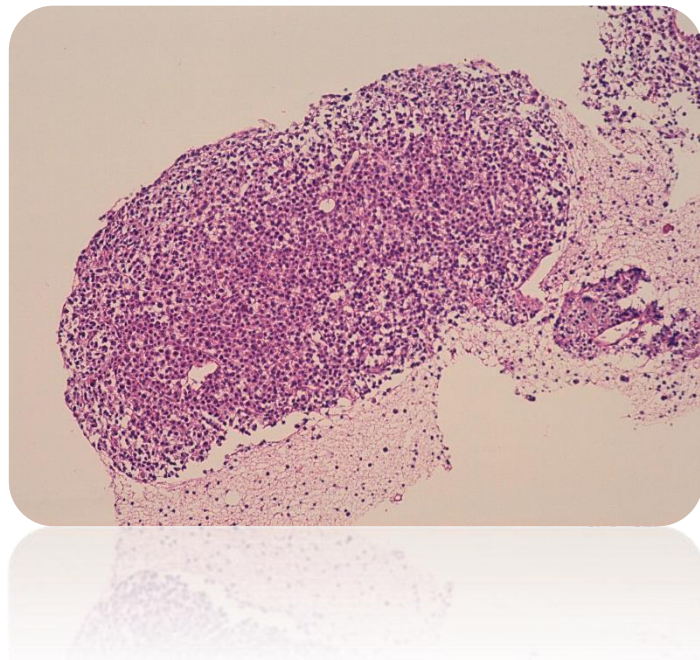
Després de tallar amb el micròtom els talls del bloc de parafina, la mostra es tenyeix amb diferents colorants per identificar de quines cèl·lules es tracta.

IMATGE 1

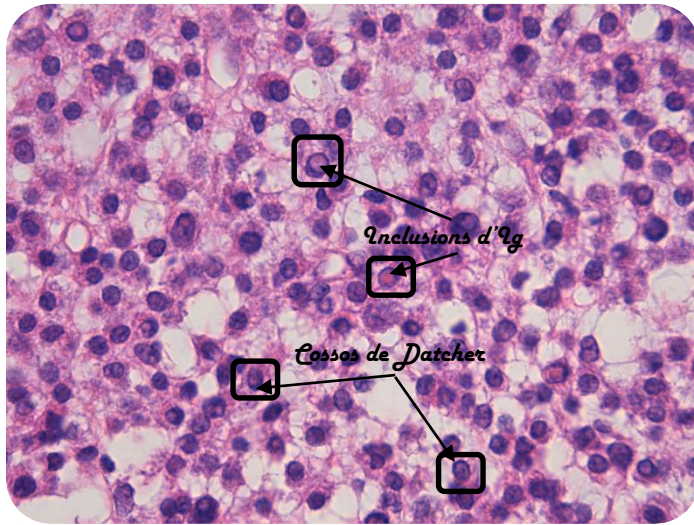
Grumoll de teixit tenyit amb hematoxilina-eosina a 40x.

DESCRIPCIÓ

S'observa un grumoll de teixit on l'arquitectura és una proliferació difusa i monòtona de cèl·lules.



IMATGE 2.

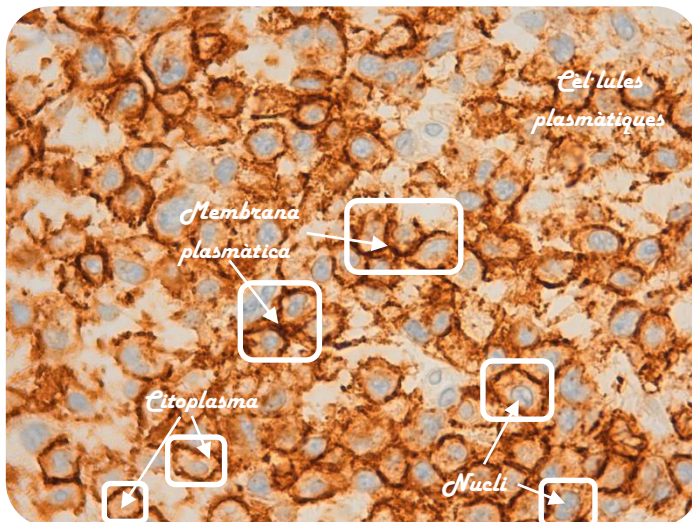


Grumoll de teixit tenyit amb hematoxilina-eosina a 400x.

DESCRIPCIÓ

Amb aquesta tinció no es distingeixen les cèl·lules plasmàtiques, per això es recorre a tècniques d'immunohistoquímica. El que si es distingeix són els **coscos de Dutcher**, inclusions d'immunoglobulines al nucli, típics de les cèl·lules plasmàtiques. Encara que en aquell moment no se sabia, es tracta d'un mieloma múltiple no secretor i, per tant, totes les Ig fabricades per les cèl·lules plasmàtiques es troben dins d'aquestes perquè les cèl·lules han perdut la capacitat de secretar-les.

IMATGE 3.

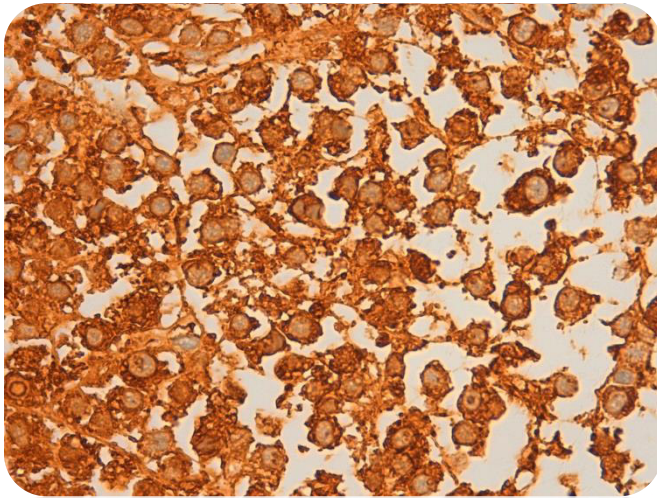


Grumoll de teixit tenyit amb CD138 a 400x.

DESCRIPCIÓ

El CD138 és un marcador específic de cèl·lules plasmàtiques que tenyeix el citoplasma de marró clar, la membrana plasmàtica de marró fosc i el nucli de blau clar.

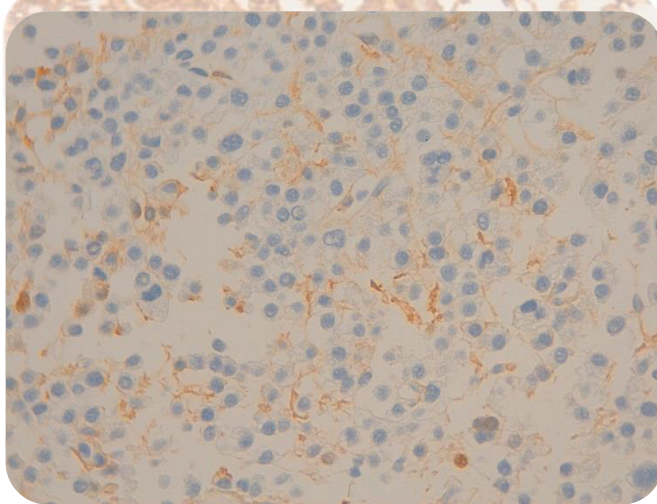
En la imatge es pot observar una tinció de cèl·lules plasmàtiques, fet que descarta que fos una inflamació, ja que llavors hi hauria una barreja de les tres sèries sanguínies (eritrítica, leucocitària i megacariocítica). En aquest moment es comença a sospitar sobre un plasmocitoma, però falta confirmar la clonalitat de les cèl·lules; per fer-ho, s'utilitzen els marcadors kappa i lambda, que tenyeixen les cadenes lleugeres de les immunoglobulines

IMATGE 4 i 5

Grumoll de teixit tenyit amb kappa a 40x.

DESCRIPCIÓ

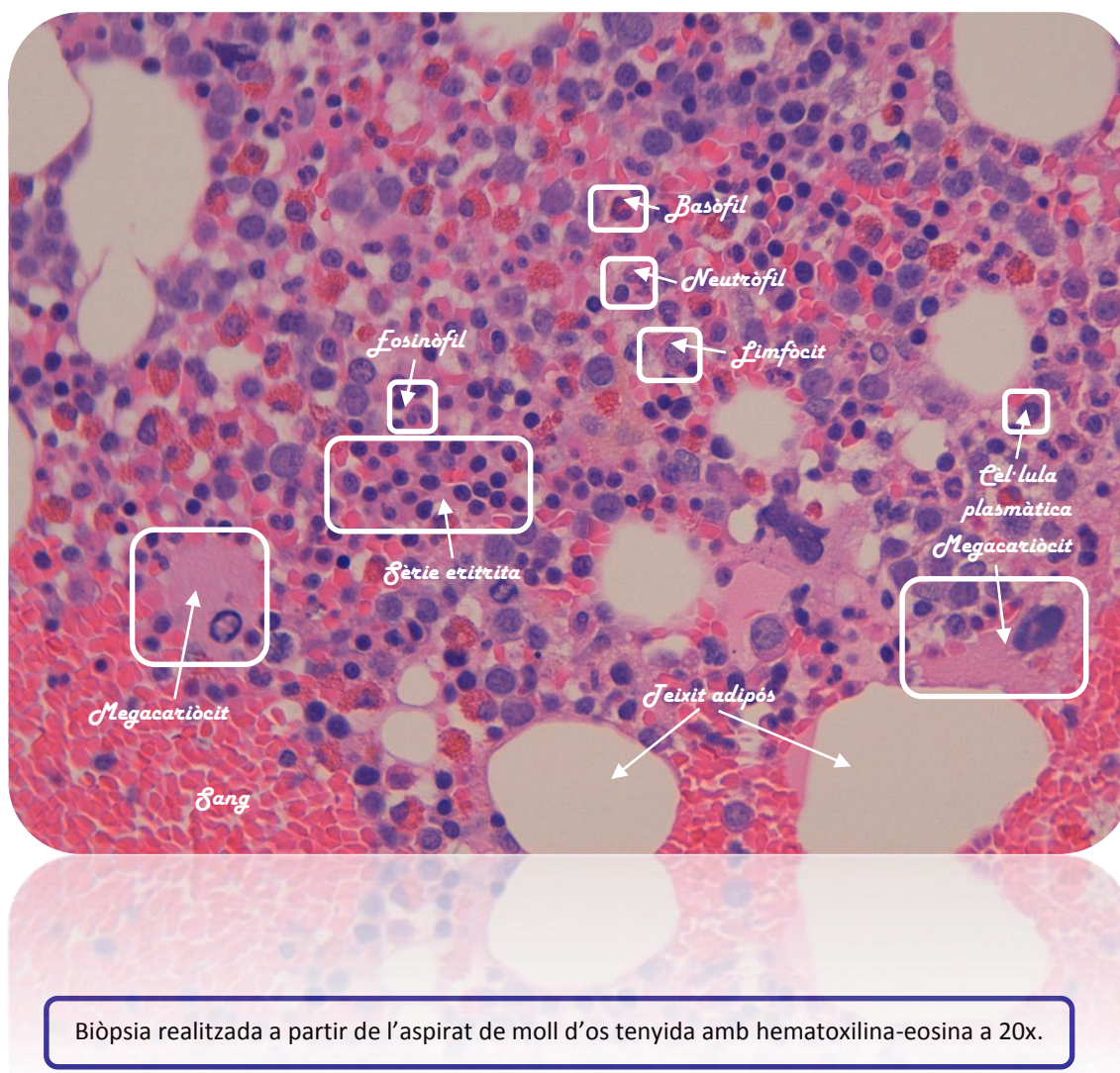
Per saber si es tracta d'un plasmocitoma, és a dir, d'un tumor de cèl·lules plasmàtiques, aquestes han de ser monoclonals. És a dir, totes són filles d'una mateixa cèl·lula. Cada cèl·lula plasmàtica genera un sol tipus de cadena lleugera; per tant, si les cèl·lules són clonals únicament resultarà positiu una de les dues tincions. En aquest cas, s'observa que la tinció amb kappa resulta positiva, ja que les cèl·lules es tenyeixen de marró i la tinció amb lambda és negativa, al no presentar coloració marronosa. Per tant, es pot concloure que es tracta d'un **plasmocitoma**



Grumoll de teixit tenyit amb lambda a 20x.

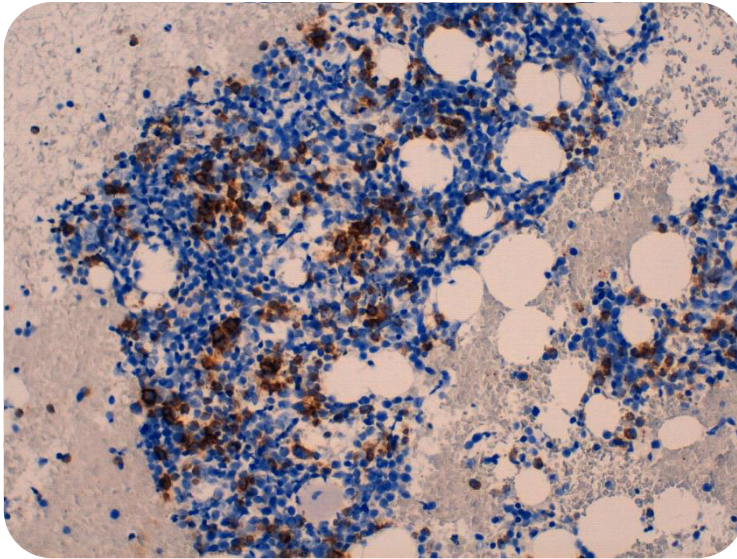
4.3. BIÒPSIA DE MOLL D'OS

En l'anterior biòpsia el diagnòstic va ésser **infiltració per una neoplàsia de cèl·lules plasmàtiques compatible amb un plasmocitoma**. El cas es va derivar a hematologia on van trobar una proliferació de cèl·lules plasmàtiques a la medul·la òssia, fet que els va fer diagnosticar un mieloma múltiple. Per acabar de concloure aquests resultats es va demanar que es fes una biòpsia de la medul·la òssia a partir de l'aspirat de moll d'os que s'havia realitzat al pacient.

IMATGE 1**DESCRIPCIÓ**

En la medulla òssia, com és d'esperar, hi ha cèl·lules de les tres sèries sanguínies (leucocitària, eritrítia i megacariocítica). A més, també s'hi troba sang i teixit adipós. Tot i així, aquesta medulla presenta una hiperce·l·lularitat essent un pacient de 65 anys. Aquest és un indicatiu de mieloma múltiple, ja que a causa de la proliferació anormal de les cèl·lules plasmàtiques la quantitat d'aquestes augmenta. Amb aquesta tinció, però, no es poden comptabilitzar les cèl·lules plasmàtiques i, per tant, és necessari utilitzar la immunohistoquímica.

IMATGE 2.



Biòpsia de moll d'os tenyida amb CD138 a 4x.

DESCRIPCIÓ

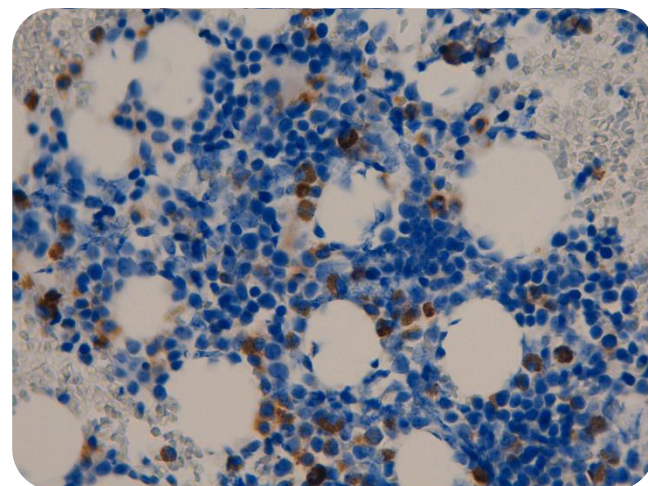
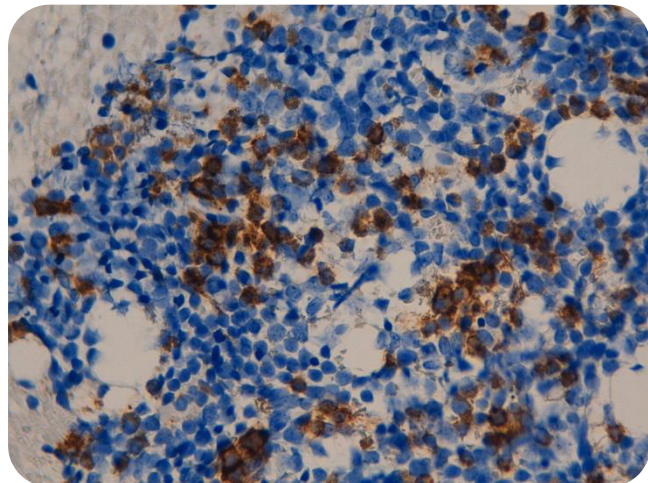
Amb aquesta tinció s'observen les cèl·lules plasmàtiques de color marró. Com que el nombre d'aquestes cèl·lules és major a un 10% ja es pot afirmar que es tracta d'un **MIELOMA MÚLTIPLE**.

IMATGE 3.

Biòpsia de moll d'os tenyida amb CD138 a 4x.

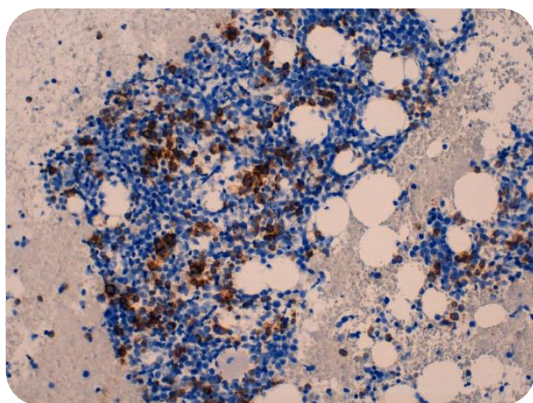
DESCRIPCIÓ

En aquestes dues imatges es pot observar que, tot i pertànyer al mateix pacient, la quantitat de cèl·lules plasmàtiques varia. S'ha de tenir en compte aquesta variació al diagnosticar ja que la càrrega tumoral a la imatge inferior sembla inferior al 10% i, per tant, no es consideraria un mieloma múltiple.

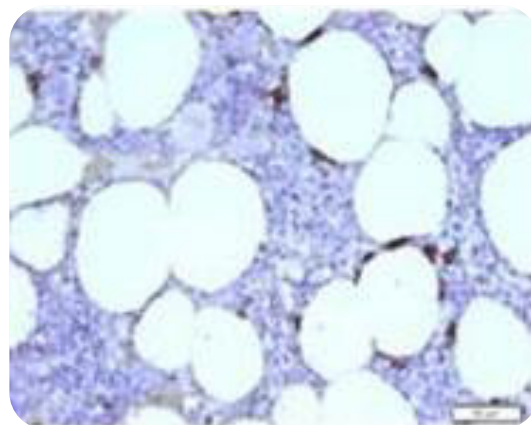


4.4. COMPARACIÓ ENTRE UNA BIÒPSIA DE MOLL DE L'OS D'UN PACIENT SA AMB LA D'UN PACIENT AMB MIELOMA MÚLTIPLE.

La tinció que permet comparar la biòpsia del moll de l'os d'un pacient sa amb la d'un pacient que pateix mieloma múltiple és la CD138, ja que és la que marca amb més claredat quines són les cèl·lules plasmàtiques.



PACIENT AMB MIELOMA
MÚLTIPLE



PACIENT SA

DESCRIPCIÓ

En ambdues imatges, hi ha zones blanques, que corresponen als adipòcits extrets mitjançant alcohols. Aquest fet ens indica que les dues imatges pertanyen a la medul·la òssia.

Les cèl·lules plasmàtiques representen de l'1 al 2% de les cèl·lules de la medul·la òssia i, per tant, no és comú poder-les observar utilitzant el microscopi. Per això, les dues imatges, estan tenyides amb CD138, un marcador de cèl·lules plasmàtiques que presenta la seva positivitat tenyint aquestes cèl·lules de marró.

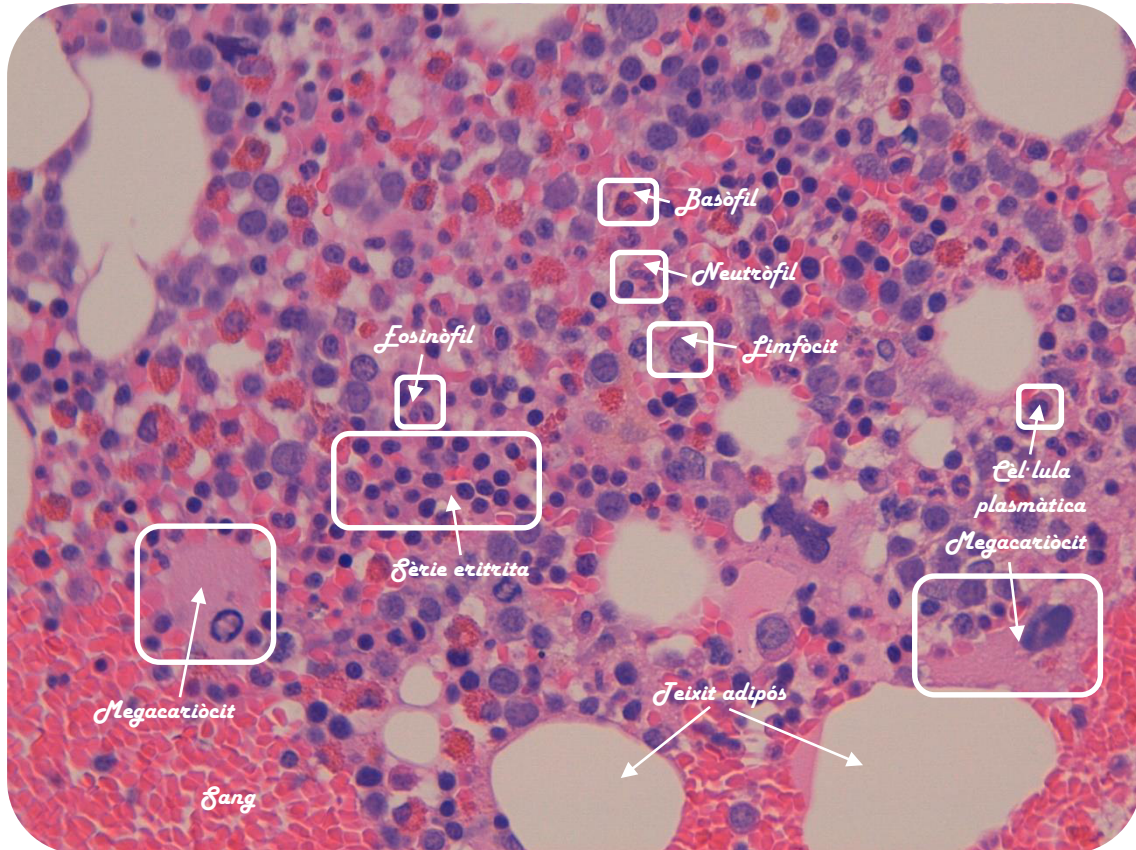
En el pacient sa (imatge de la dreta) s'observa com les cèl·lules plasmàtiques tenen molt poca representativitat.

En canvi, en la del pacient amb mieloma (imatge de la esquerra), s'observa que bona part de la superfície visible és positiva per CD138 i, per tant, aquest fet indica que es tracta d'un mieloma múltiple.

5. CONCLUSIONS

PROBLEMA C1: Serem capaços d'identificar els tipus de cèl·lules en les biòpsies del pacient amb mieloma múltiple?

Hem estat capaços d'identificar cèl·lules de les tres sèries cel·lulars: leucocitària, eritrítica i megacariocítica.

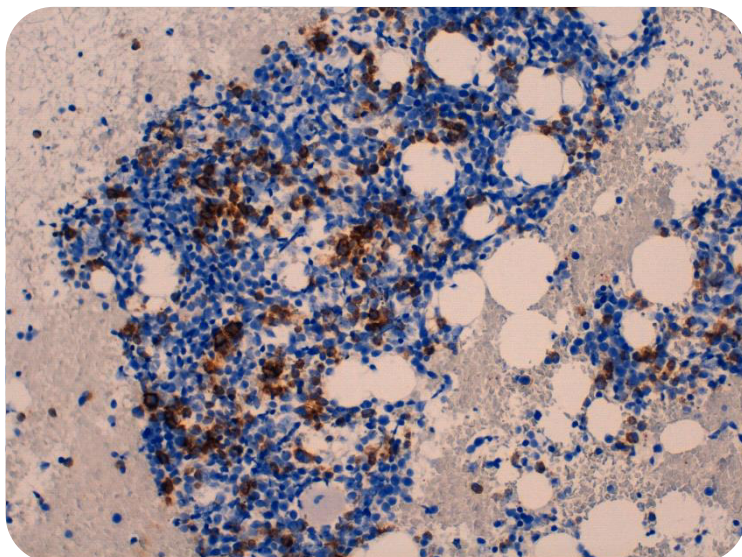


PROBLEMA C2: Serem capaços d'interpretar els resultats de les biòpsies realitzades amb diferents tincions i donar un diagnòstic de la malaltia a partir d'aquestes?

Hem pogut interpretar els resultats de les biòpsies i hem arribat al següent diagnòstic:

- BIOPSIA DE LES PARTS TOVES: Plasmocitoma
- BIOPSIA DE MOLL D'OS: Mieloma múltiple

DIAGNÒSTIC FINAL: Mieloma múltiple amb un plasmocitoma extra-ossi a la clavícula



DESCRIPCIÓ

Amb aquesta tinció s'observen les cèl·lules plasmàtiques de color marró. Com que el nombre d'aquestes cèl·lules és major a un 10% ja es pot afirmar que es tracta d'un **MIELOMA MÚLTIPLE**.

PROBLEMA C3: *Serem capaços de diferenciar una biòpsia d'un pacient sa de la d'un pacient que pateix mieloma múltiple?*

Hem estat capaços de diferenciar una biòpsia d'un pacient sa de la d'un pacient amb mieloma múltiple perquè la biòpsia del pacient malalt presenta una alta positivitat pel marcador CD138 (marcador de cèl·lules plasmàtiques); en canvi, la biòpsia del pacient sa, únicament mostra petites zones on aquest marcador és positiu.

D. HEMATOLOGIA

D. HEMATOLOGIA

1. INTRODUCCIÓ

Robert Boyle fou el primer científic que, l'any 1684, va publicar alguns resultats dels experiments que havia fet amb sang humana, tractant-la amb alcohol, àcid i carbonat de potassi.

L'any 1787, Menghini va demostrar que la sang contenia ferro; 10 anys després, Wells va explicar perquè la sang canvia de color en presència de l'aire. El major avanç fou quan al 1826, Tiedemman i Gmelin van comprendre la composició de la sang i al 1831 es va explicar que el ferro de la sang estava concentrat en un pigment que van anomenar hemoglobina.



IMATGE D.1 → Retrat de Robert Boyle

Fins a final del segle XIX es creia que la formació de la sang succeïa al fetge, al braç i als ganglis. L'any 1868 es va relacionar amb la medul·la òssia.

L'**hematologia** és l'especialitat mèdica que s'ocupa de l'estudi, diagnòstic, tractament i prevenció de les infermetats de la sang i de la medul·la òssia, la melsa, els ganglis... Igualment, també estudia els components de la sang i les seves característiques.

2. PLANTEJAMENT DEL PROBLEMA

Amb els resultats de les proves hematològiques, ens plantejem si es podran resoldre les següents qüestions:

PROBLEMA D1: *Serem capaços d'interpretar les anàlisis d'un pacient amb mieloma múltiple?*

PROBLEMA D2: *Serem capaços d'interpretar un aspirat de moll d'os d'un pacient amb mieloma múltiple?*

PROBLEMA D3: *Serem capaços de distingir una immunofenotipació d'un pacient sa i la d'un pacient que presenta la malaltia?*

PROBLEMA D4: *Serem capaços d'explicar els resultats de la immunofenotipació i relacionar-los amb el mieloma múltiple?*

3. METODOLOGIA

3.1. IMMUNOGLOBULINES

3.1.1. Coneixements previs

Les Immunoglobulines (Ig) són glicoproteïnes amb una activitat d'anticòs; són secretades principalment per cèl·lules plasmàtiques. Els anticossos són les molècules elementals de la immunitat humoral. La seva funció principal és la unió específica a l'antigen amb la finalitat de destruir-lo.

Estructura de les Ig

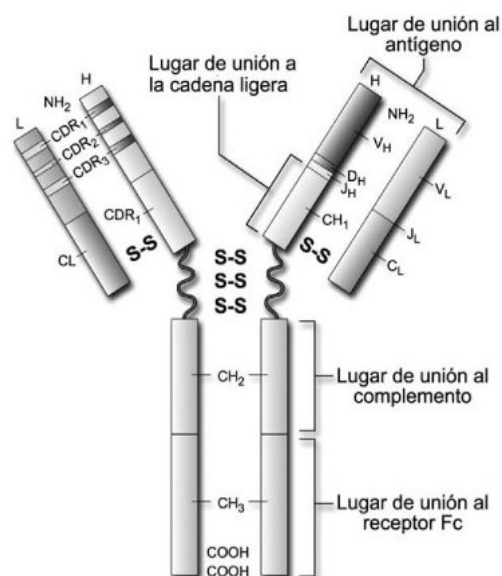
L'estructura bàsica està formada per dues cadenes polipeptídiques lleugeres idèntiques (L) i dues cadenes polipeptídiques pesades idèntiques (H), unides entre si per enllaços disulfúrics.

Les cadenes lleugeres i les cadenes pesades tenen dues regions ben definides:

- **Regió contrast (CL) o fracció cristal·litzable (Fc).** Correspon al segment carboxil-terminal (COOH) de la cadena peptídica, constituïda per un sol domini en la cadena lleugera i varis (CH1, CH2, CH3) en la cadena pesada.

En aquests últims extrems es situen els llocs d'unió al complement i als receptors de macròfags i altres cèl·lules del sistema immunitari.

- **Regió variable o fracció d'unió a l'antigen (Fab).** Correspon al segment amino-terminal (NH₂). Està formada per un únic domini de cadenes lleugeres (VL) com en les pesades (VH). En aquesta regió és on es produeix la unió amb l'antigen. La variabilitat dels anticossos s'ha d'atribuir a la variabilitat de la seqüència d'aminoàcids de petits sub-segments anomenats regions hipervariables.



IMATGE D.2 → Esquema d'una immunoglobulina

Extret íntegrament del llibre d'en José Maria Moraleda Jiménez, Pregrado de Hematología, capítol 19 pàgina 403

Es distingeixen cinc classes o isòtops d'immunoglobulines segons el tipus de cadena pesada: IgG(γ), IgA(α), IgM(μ), IgD(δ), IgE(ϵ). Cada molècula presenta dues cadenes lleugeres idèntiques kappa(κ) o lambda(λ). Igualment, s'han distingit quatre subclasses d'IgG (IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄) i dos de IgA (IgA₁, IgA₂). Les propietats de les cinc classes d'Ig son les següents:

Tabla I. Propiedades de las inmunoglobulinas

Igs	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
Cadena pesada	Gamma (γ)	Alfa (α)	Mu (μ)	Delta (δ)	Épsilon (ϵ)
Subclases	IgG ₁ , IgG ₂ IgG ₃ , IgG ₄	IgA ₁ , IgA ₂			
Cadena ligera	K o λ	K o λ	K o λ	K o λ	K o λ
Coefficiente de sedimentación	7 S	7 S	19 S	7 S	8 S
Peso molecular	150.000	170.000	900.000	180.000	200.000
Concentració sèrica (mg/dl)	700-1.500	140-400	50-200	0-40	0,03
Vida mitjana (días)	21	6	5	3	2
Fració intravascular	45%	40%	80%	75%	50%
Unitat bàsica estructural	Monòmero	Monòmero Dímero	Pentàmero	Monòmero	Monòmero
Fija complement	Sí	No	Sí	No	No
Cruza la placenta	Sí	No	No	No	No

Extret íntegrament del llibre d'en José Maria Moraleda Jiménez, Pregrado de Hematología, capítol 19, pàgina 403

TAULA D.1 → Propietats de les immunoglobulines

Cada Ig presenta unes característiques determinades i suposa un percentatge diferent del total de les Ig del plasma:

ISÒTOP D'IG	% TOTAL D'IG EN EL PLASMA	FUNCIONS
IgG	80%	Principal efector de la resposta immune secundària, anticòs en front a bacteris i virus, immunitat fetal.
IgA	13%	El dimer d'IgA és el principal anticòs de les secrecions exocrines.
IgM	—	En forma de pentàmer, representa l'anticòs principal en la resposta immunològica primària. En forma de monòmer actua com a receptor clau per iniciar la resposta immunitària en els limfòcits B.
IgD	Petites quantitats	Receptor d'antígens en les membranes dels limfòcits B.
IgE	—	Intervé en les reaccions d'hipersensibilitat immediata i provoca la desgranulació dels mastòcits.

TAULA D.2 → Funcions i percentatge en el plasma sanguini dels diferents tipus d'Ig.

3.2. ANÀLISI DE SANG

3.2.1. Coneixements previs

L'anàlisi de sang és una de les proves mèdiques més comunes i més utilitzades en la pràctica clínica. Normalment, la sang que s'extreu al pacient, s'analitza al laboratori, on es realitzen les següents proves:

A. BIOQUÍMICA SANGUÍNIA

Estudi de les concentracions d'algunes substàncies químiques presents en la sang; com per exemple: les proteïnes totals, el potassi, les vitamines, el magnesi, el calci... Aquests paràmetres permeten confirmar un diagnòstic en un pacient amb una determinada malaltia, controlar la resposta a un tractament i realitzar un diagnòstic precoç a un pacient que no presenti símptomes.

B. MARCADORS TUMORALS

Els marcadors tumorals són substàncies produïdes per les cèl·lules canceroses o per altres cèl·lules com a resposta al càncer o a certes afeccions benignes. En el cas del **mieloma múltiple** s'observa la **β -2-microglobulina en la sang**, que s'utilitza per determinar el pronòstic i vigilar la reacció del pacient.

C. PROTEÏNOGRAMA

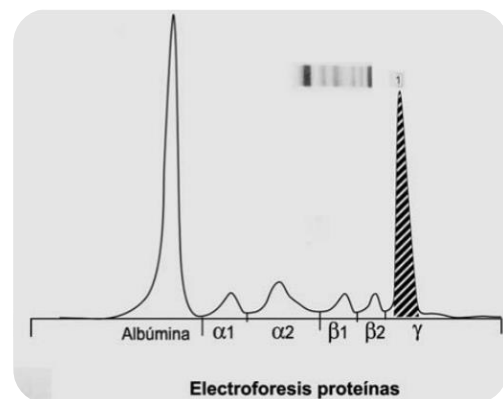
Estudi de les proteïnes del plasma sanguini o d'altres líquids biològics. Aquesta tècnica es basa en l'aparició d'unes bandes o fraccions, que corresponen a les diferents proteïnes, sobre un suport sòlid després d'haver aplicat un camp magnètic. La migració de les proteïnes dependrà del pes de la proteïna i de la seva càrrega elèctrica.

Aquesta tècnica permet classificar les proteïnes en dos grans grups: les albúmines i les globulines.

- Les **albúmines** són sintetitzades pel fetge i constitueixen, aproximadament, el 60% de les proteïnes totals. Les seves funcions principals són controlar la pressió osmòtica i transportar substàncies tals com els fàrmacs, les hormones i els enzims a través del plasma.
- Algunes **globulines** també són sintetitzades en el fetge mentre que d'altres són sintetitzades a partir dels limfòcits B. La seva funció principal és la de defensa immunològica però també transporten hormones, lípids i minerals. En l'electroforesi es pot separar les globulines en quatre grups:
 - ✓ α -1-globulines
 - ✓ α -2-globulines
 - ✓ β -globulines
 - ✓ γ -globulines

En el mieloma múltiple, l'electroforesi de les proteïnes en el sèrum o l'orina mostra una banda molt ben delimitada que correspon a la paraproteïna monoclonal. Si es mesura amb un densímetre, la banda produeix un pic de base estreta. En molts casos la banda es troba en la regió de les gammaglobulines, mentre que les altres Ig estan decaigudes.

Quan el component monoclonal hi és present, es realitza una immunofixació per veure exactament quina Ig és la que prolifera de manera anormal.



Extret íntegrament del llibre d'en José Maria Moraleda Jiménez, Pregrado de Hematología, capítol 19, pàgina 399

IMATGE D.3 → Mostra un proteïnograma amb un pic en la regió gamma.

A més, en l'estudi de les proteïnes en el sèrum també s'estudien:

- La **dosificació d'immunoglobulines** mesura el nivell de les IgA, IgG, IgM en la sang. Al avaluar-se simultàniament, donen informació respecte al funcionament del sistema immunològic, sobretot relacionada amb les malalties autoimmunitàries.
- La **proteïnúria de Bence Jones** en l'orina és un examen que s'empra principalment per diagnosticar mieloma múltiple, ja que les proteïnes de Bence Jones, són les cadenes lleugeres dels anticossos monoclonals de les cèl·lules plasmàtiques i que acostumen a danyar els ronyons.

La **prova de les cadenes lliures** en sèrum busca signes d'una sobreproducció de cadenes lleugeres (o proteïnes de Bence-Jones) en la sang perifèrica. Les cadenes lleugeres s'uneixen a la cadena pesada soles, però si hi ha un excés d'aquestes, són alliberades a la sang. Quant més elevat sigui el nombre de cadenes lleugeres en sang, més elevat és el nombre de cèl·lules plasmàtiques, fet que es pot relacionar amb el **mieloma múltiple**.

D. HEMOGRAMA

Estudi quantitatiu que avalua la concentració dels tres principals tipus de cèl·lules sanguínies: glòbuls vermells, glòbuls blancs i plaquetes. A més, comprova si aquestes cèl·lules tenen una estructura i forma normals, o si estan alterades.

	Nivells baixos	Nivells alts
Hemoglobina	El descens de l'hemoglobina és proporcional al dels glòbuls vermells i, per tant, nivells baixos d'hemoglobina s'associen a anèmia .	Un augment d'aquesta proteïna pot contribuir a la l'aparició de poliglobúlia (augment de glòbuls vermells), que poden provocar trombosi. També s'associa a cardiopaties o problemes pulmonars cardíacs.
Glòbuls vermells	Nivells baixos de glòbuls vermells poden ser un símptoma d'anèmia o poden ser un reflex d'una alteració a nivell de medul·la òssia.	La poliglobúlia espesseix la sang i facilita la formació de trombus sanguinis.

	Hematòcrit	La causa principal d'un descens és l'anèmia, però altres motius poden ser: hemorràgies, l'embaràs, problemes a la medul·la òssia, leucèmia, hipertiroïdisme...	Un increment pot ésser produït per problemes cardíacs, manca de hidratació, infermetats pulmonars cròniques...
	Volum corpuscular mitjà (VCM)	Els nivells baixos poden ser originats per anèmies o per talassèmia.	El VCM alt pot tenir el seu origen en un dèficit de vitamina B12 o d'àcid fòlic i trastorns al fetge.
	Hemoglobina corpuscular mitjana (HCM)	Aquest dèficit el sol causar l'anèmia.	L'augment, molt més inusual, pot ser causat per anèmies hipercròmiques que poden alertar d'un dèficit de vitamina B12 o d'àcid fòlic.
Leucòcits	Limfòcits	La limfopènia (disminució del nombre de limfòcits) és habitual amb persones amb el sistema immunitari defectuós o que estan sotmeses a certs tractaments immunosupressors.	La limfocitosis (augment del nombre de limfòcits) apareix en processos infecciosos aguts, crònics, al·lèrgies farmacològiques a més de processos limfoproliferatius.
	Neutròfils	La neutropènia (descens del número de neutròfils) fa que el pacient tingui especial vulnerabilitat a patir infeccions.	La neutrofilia (nombre elevat de neutròfils) apareix davant infeccions, processos inflamatoris, cremades, hemorràgies agudes...
	Eosinòfils	És molt improbable.	L' eosinofília (augment del nombre de eosinòfils) pot indicar la presència d'al·lèrgies, asma, paràsits i infeccions. També es pot associar a certes infermetats intestinals.

Plaquetes	La trombocitopènia (recompte baix de plaquetes) s'associa a una acumulació d'aquestes al braç o a una mala funció de la medul·la òssia.	La trombocitosis (increment del nombre de plaquetes) pot originar la formació de trombus dins de les artèries. Pot aparèixer com una reacció a una hemorràgia aguda, a certes infermetats o a un mal funcionament de la medul·la òssia.
Velocitat de sedimentació globular (VSG)	La VSG rarament sol estar disminuïda. No obstant, si disminueix, indica que el tractament imposat està essent efectiu.	Sol estar causada pel mieloma , els limfomes, les leucèmies i el processos inflamatoris crònics.

E. PERFIL GAMMAPATIES MONOCLONALS

Estudia si, certs antígens presents en les membranes de les cèl·lules de la mostra, reaccionen amb anticossos determinats. Aquests resultats, obtinguts per immunofenotipació de la sang perifèrica, són associats a una evolució positiva o negativa de la malaltia o permeten diferenciar entre malalties.

- El **CD138** és un marcador de cèl·lules plasmàtiques i la positivitat indica una presència anormal de cèl·lules plasmàtiques.
- El **CD56** és un marcador que s'ha associat al **mieloma múltiple** ja que el 71% dels casos resulta positiu.
- El **CD45** positiu s'ha associat amb un MM primerenc. Si s'expressa en persones amb la malaltia avançada, els pacients amb lesions òssies tenen un menor percentatge de CD45+ i, a més, l'esperança de supervivència pel CD45+ és més gran que pel CD45-.
- El **CD19** no té expressió en cèl·lules plasmàtiques malignes aïllades, mentre que les cèl·lules plasmàtiques no malignes fan expressar l'antigen CD19. En el plasma d'alguns pacients amb estats de **pre-mieloma** s'acostuma trobar cèl·lules CD19+ i cèl·lules CD19-.
- El **CD38** s'expressa predominant en cèl·lules precursoras de la medul·la òssia i en cèl·lules plasmàtiques diferenciades. Les cèl·lules del mieloma múltiple mostren de moderats a alts nivells d'expressió de CD38.

F. BIOQUÍMICA EN ORINA

En el 80% dels pacients amb mieloma múltiple es detecta l'existència de cadenes lleugeres monoclonals kappa o lambda mitjançant electroforesis o IF de l'orina de 24 hores, que es

coneguda com proteïnúria de Bence-Jones i té la propietat de precipitar quan l'orina s'escalfa a 40-60°C, tornant a solubilitzar a 100°C. Aquestes cadenes lleugeres poden acompanyar a la proteïna monoclonal del sèrum o poden ser una troballa única.

A més, també es realitzen altres proves: de serologia vírica (hepatitis i VIH), la fórmula leucocitària manual, la glicohemoglobina i l'hemostàsia.

3.3. ASPIRAT DE MOLL D'OS

3.3.1. Coneixements previs

L'aspirat de moll d'os és l'extracció d'una petita quantitat de teixit tou de la medul·la òssia en forma líquida per a la seva posterior anàlisi. S'estudia:

- **La relació M/E;** que és la relació entre els precursors de la sèrie mieloide i de la sèrie eritroide.
- El **diferencial;** que determina si les cèl·lules de les tres sèries sanguínies mostren una maduració completa i si estan presents en una proporció normal entre ells.
- La **presència de cèl·lules anormals**, com ara cèl·lules leucèmiques o tumorals.
- La **cel·lularitat;** el volum de les cèl·lules es compara amb el volum d'altres components de la medul·la òssia, com per exemple el greix.
- L'**estructura de la medul·la òssia**, incloent l'os esponja.

Utilitzant la informació de l'examen es pot determinar, entre d'altres, la causa d'inexplicables recomptes de cèl·lules sanguínies baixos o alts, identificar la causa de cèl·lules sanguínies anormals o immadures presents en la sang, diagnosticar trastorns o càncers de medul·la òssia...

En el cas del **mieloma múltiple**, les infiltracions de la medul·la òssia per cèl·lules plasmàtiques presenten atípies morfològiques, nuclis bilobulats o múltiples que formen nuclèols evidents. Les inclusions citoplasmàtiques no són comunes. Les cèl·lules més indiferenciades, de nucli prominent i amb un citoplasma escaig, es denominen plasmoblasts i acostumen a augmentar a mesura que la infermetat progressa.

A més de l'avaluació microscòpica de les cèl·lules i l'estructura, depenent de la finalitat de la prova, es poden dur a terme **PROVES ADDICIONALS**, que en el cas de **L'ESTUDI I/O EL DIAGNÒSTIC DEL MIELOMA MÚLTIPLE** són:

- Immunofenotipació (immunohistoquímica+ citometria de flux)**
- Citogenètica**
- La fluorescència d'hibridació in situ (FISH)**

En aquest capítol s'explicarà només la primera prova, atès que les altres dues s'engloben en un capítol posterior dedicat a la genètica.

A. Immunofenotipació (immunohistoquímica+ citometria de flux)

La **immunofenotipació** detecta la presència o l'absència d'antígens que es troben a la membrana o a l'interior dels glòbuls blancs. En els leucòcits normals hi ha certes agrupacions d'antígens que són típiques i específiques per a cada tipus de cèl·lula. En les leucèmies i els limfomes, aquestes agrupacions són atípiques, fet que fa que la immunofenotipació sigui útil a l'hora de diagnosticar i classificar aquests tipus de càncer de cèl·lules sanguínies.

Les leucèmies i els limfomes són causades per la proliferació d'una cèl·lula anormal que no realitza la seva funció i que no segueix el cicle cel·lular. Això provoca que s'acumulin en la medul·la òssia, en els ganglis limfàtics i en altres teixits o que s'alliberin al torrent sanguini. Un recompte sanguini complet no pot confirmar la presència de glòbuls blancs monoclonals o detectar les subtils diferències que puguin existir entre els diferents tipus de càncers de cèl·lules sanguínies.

La immunofenotipació, en canvi, permet recopilar la informació necessària per identificar un tipus específic de leucèmia o limfoma. A més, també s'utilitza per mesurar l'agressivitat de la malaltia i la capacitat de resposta a certs tractaments. La identificació de diferents tipus de leucèmies i limfomes es basa en la presència o absència d'antígens i un patró típic que s'ha establert entre leucèmia i limfoma.

La majoria dels antígens que detecta l'immunofenotip s'identifiquen per un CD i uns números pactats en un consens internacional.

La immunofenotipació per citometria de flux avalua individualment les cèl·lules en suspensió per la presència i absència de antígens específics. Per estudiar les cèl·lules plasmàtiques, se segueix els següents passos:

- ① **Preparació de la mostra:** L'avaluació mitjançant citometria de flux en la sang o en aspirats de medul·la comença amb la lisi isotònica dels eritròcits o amb mètodes de separació de gradient de densitat per aïllar les cèl·lules mononuclears.
- ② **Identificació de cèl·lules plasmàtiques:** Detecció de cèl·lules anormals mitjançant la identificació d'expressions d'antígens que difereixen de les normals.
- ③ **L'ús de controls:** Tot i que les cèl·lules plasmàtiques poden presentar autofluorescència, els controls d'isotip d'immunoglobulina, generalment, no es requereixen en una anàlisi acurada d'aquestes cèl·lules per citometria de flux.
- ④ **Números d'adquisició i esdeveniments d'exemple:** La instrumentació utilitzada en els estudis per citometria de flux i el programari ha permès la ràpida presa d'un gran nombre d'esdeveniments cel·lulars. Això es requereix en anàlisis de sang que poden derivar a un càncer de cèl·lules plasmàtiques ja que s'han d'avaluar més de 100 cèl·lules neoplàstiques.

Recentment, molts estudis han demostrat el valor de pronòstic mitjançant patrons d'antígens específics en les cèl·lules plasmàtiques neoplàsiques.

Habitualment s'utilitzen dos antígens en **la identificació de les cèl·lules plasmàtiques**:

- El **CD38**, a més a més de les cèl·lules plasmàtiques s'expressa en una ampla varietat de tipus de cèl·lules com limfòcits B i T, cèl·lules mieloides... Tot i així, en les cèl·lules plasmàtiques el CD38 presenta una brillantor intensa que no es present en els altres casos.
- El **CD138** és un marcador estrictament de cèl·lules plasmàtiques, però és menys sensible a la detecció d'aquestes que el CD38.

Per això, la presència de cèl·lules plasmàtiques s'acostuma a avaluar utilitzant conjuntament el CD38 i el CD138.

Aquests **marcadors**, acostumen a anar associats al **CD45**. Mentre que la sang perifèrica és CD45+, la medul·la òssia presenta dos subconjunts de cèl·lules plasmàtiques: les CD45+ que es troben en les primeres etapes del desenvolupament i un petit subconjunt que és negatiu o l'expressa en una baixa intensitat, corresponent a les cèl·lules madures.

En el fenotip de les cèl·lules plasmàtiques aquesta proporció està alterada segons l'etapa de la malaltia. Els pacients que no presenten expressió sobre el CD45 mostren una supervivència més curta. Les primeres etapes de la malaltia es caracteritzen per una distribució gairebé igual de cèl·lules plasmàtiques CD45+ i CD45-, mentre que acabat de diagnosticar el mieloma o en una recaiguda, domina la població CD45+.

A més, s'ha observat una anormalitat en els marcadors **CD19-** i **CD20-** que normalment són positius.

El **CD56** és un marcador que s'ha associat al **mieloma múltiple** ja que el 71% dels casos resulta positiu. No obstant això, hi ha heterogeneïtat entre les cèl·lules plasmàtiques clonals pel que fa aquesta expressió; el CD56+ s'ha associat amb un mal pronòstic i els pacients amb CD56- mostren uns nivells més alts de β -2 microglobulina, una major incidència de malaltia extramedul·lar, proteïna de Bence Jones, dany renal...

Un anormal increment en l'expressió de **CD28** i la pèrdua d'expressió del **CD27** s'ha associat amb la progressió de la infermetat.

El **CD33** és un antigen mioide que pot ser expressat de forma anormal per les cèl·lules plasmàtiques. Els pacients positius per CD33 tenen nivells més alts de β -2 microglobulina i una major incidència d'anèmia i trombocitopènia que els pacients negatius. El CD33+ s'ha associat a una mortalitat primerenca alta i a una resistència als medicaments.

El **CD117** també s'expressa de forma anòmala en les cèl·lules plasmàtiques neoplàsiques. Les cèl·lules plasmàtiques de la medul·la òssia normal no mostren reactivitat per CD117, mentre

que en un terç dels pacients amb mieloma si. L'expressió de CD117, però, s'ha associat amb un bon pronòstic.

Tot i que la immunofenotipació per citometria de flux és una bona eina per la identificació i la caracterització de cèl·lules plasmàtiques, la utilitat en el diagnòstic és limitada degut a les dificultats trobades en l'enumeració d'aquestes cèl·lules. S'ha proposat aquesta tècnica **com a marcador de pronòstic del mieloma** perquè el nombre de cèl·lules plasmàtiques anormals identificades en el moment del diagnòstic és inversament proporcional amb la supervivència general.

4. RESULTATS OBTINGUTS. ANÀLISI I DISCUSSIÓ

La interpretació dels anàlisis de sang i de la immunofenotipació realitzada a partir de l'aspirat de moll d'ós, permeten arribar al diagnòstic d'una malaltia o ajuden a que aquest sigui més precís.

4.1. ANÀLISI DE SANG

En aquest apartat s'interpreta una de les més de 30 anàlisis de sang que es varen realitzar a en Jesús Martínez des del primer dia que va arribar a l'hospital per molèsties en la clavícula dreta i a la zona costal, fins al dia que va ser ingressat per realitzar-li un transplantament autòleg de medul·la òssia.

Per tal d'interpretar completament els resultats d'aquesta segona anàlisi, realitzada el 5 de febrer de 2015, són necessàries les referències de l'anàlisi anterior, ja que certes proves es realitzen en funció d'aquesta.

Resultats de la primera anàlisi realitzada al pacient:

Leucòcits: 5.630	Creat: 1,27
Hemoglobina:** 10.3	Proteinograma: no component
Plaquetes: 283000.	monoclonal. Disminució de les IgA i IgG.
Proteïnes totals: *5,59	
Calci: normal	

Els trets més significatius d'aquests resultats són: l'hemoglobina és molt baixa, fet que indica una possible anèmia; les proteïnes totals estan disminuïdes, fet que pot ser causat per una insuficiència renal i manca de component monoclonal, cas estrany en els mielomes múltiples. El component monoclonal és la immunoglobulina concreta que secreten les cèl·lules plasmàtiques malignes que, al provenir d'una única cèl·lula plasmàtica, tant la immunoglobulina com les cadenes lleugeres són idèntiques.

En la segona anàlisi, els resultats són els següents:

Certificació UNE-EN-ISO-90001:2008- Núm. EC-1525/04

Nom:	MARTINEZ DIAZ, JESUS S.	Nº Petició:	00870097
Nº Historia:	14199202	Servei:	HEMATOLOGIA CLÍNICA
Edat:	65 años	Metge:	GARCIA GUINON, ANTONIO
Area d'assistència:	Consultes Externes	Unitat d'extracció:	H. ARNAU
Hab./Lit:		Data Sortida:	25/02/15
Data Entrada:	5/02/15		16:39:28

Bioquímica Clínica

Glucosa sèrum Mètode enzimàtic	106 5.92	mg/dL mmol/L	76 - 110 4.26 - 6.16
Urea sèrum Mètode enzimàtic	* 62 10.3	mg/dL mmol/L	10 - 50 1.7 - 8.3
Creatinina sèrum Mètode Cinètic de Jaffé.	* 1.60 141.44	mg/dL µmol/L	0.50 - 1.40 44.20 - 123.76
Filtrat glomerular estimat MDRD	46.34		mL/min/1.73m2

Calculat a partir de la creatinina en sèrum.
 Aquest valor s'ha de multiplicar per 1.21 per obtenir el filtrat glomerular a la raça negra.
 Resultats <60 son indicatius de ERC.
 Valorar completar l'estudi en menors de 70 anys, presència de proteinúria o FG<45.

Filtrat glomerular (estimació segons CKD-EPI)	44.55		mL/min/1.73m2
---	--------------	--	----------------------

Calculat a partir de la creatinina en sèrum.
 Aquest valor s'ha de multiplicar per 1.15 per obtenir el filtrat glomerular a la raça negra.
 Resultats <60 son indicatius de ERC.
 Valorar completar l'estudi en menors de 70 anys, presència de proteinúria o FG<45.

Urat sèrum Mètode Enzimàtic. IFCC-Beckman.	* 7.4 0.44	mg/dL nmol/L	3.5 - 7.2 0.21 - 0.42
Calci total sèrum Calciom ARSENAZO.	8.90 2.22	mg/dL mmol/L	8.80 - 10.60 2.20 - 2.65
Proteïna total sèrum Mètode Colorimètric-Biruret.	* 5.64 56.4	g/dL g/L	6.60 - 8.70 66.0 - 87.0
Albúmina sèrum Mètode Colorimètric BCG.	3.6 36.2	g/dL g/L	3.4 - 5.2 34.0 - 52.0
Fosfatasa alcalina sèrum Mètode enzimàtic. IFCC.	98 1.63	U/L ukat/L	30 - 120 0.50 - 2.00
GOT/AST sèrum Mètode Enzimàtic. IFCC-Beckman.	23 0.4	U/L ukat/L	0 - 50 0.0 - 0.8
GPT/ALT sèrum M. Enzimàtic. IFCC. Beckman.	31 0.5	U/L ukat/L	5 - 50 0.1 - 0.8
GGT sèrum Mètode Enzimàtic. IFCC-Beckman.	33 0.55	U/L ukat/L	4 - 55 0.07 - 0.92
Bilirrubina total sèrum Mètode colorimètric. DPD.	0.35 6.0	mg/dL µmol/L	0.30 - 1.30 5.1 - 22.2
LDH sèrum Mètode Enzimàtic. IFCC-Beckman. Nou mètode.	351 5.85	U/L ukat/L	208 - 378 3.47 - 6.30
Sodi sèrum Potenciometria.	137.3 137.3	mmol/L mEq/L	135.0 - 150.0 135.0 - 150.0
Potassi sèrum Potenciometria.	5.26 5.26	mmol/L mEq/L	3.50 - 5.50 3.50 - 5.50
Ferro Espectrometria	108.0 19.33	µg/dl umol/L	59.0 - 158.0 10.56 - 28.28

Nom: **MARTINEZ DIAZ, JESUS S.** N° Historia: **14199202** N° Petició: **00870097**

Transferrina Immunoturbidimetria	257.0 2.57	mg/dL g/L	200.0 - 360.0 2 - 3.6
I. Saturació Càlcul	30.09	%	15.00 - 45.00
Ferritina Immunoturbidimetria	* 472.4 472.40	ng/mL ug/L	30.0 - 400.0 30.00 - 400.00
PCR sèrum Mètode Immunoturbidimètric.	<2.0	mg/L	0.0 - 6.0

Cobalamina Enzimoquimioluminiscent Dxl	275	pmol/L	
	Valors de referència: Normal: 133 - 675 pmol/L Indeterminat: 107 - 133 pmol/L Déficit: <107 pmol/L		
Folat Sèric Enzimoquimioluminiscent Dxl	15.21	nmol/L	7 - 45.1
Eritropoetina Enzimoquimioluminiscent Dxl	* 20.49	mU/mL	2.6 - 18.5
TSH sèrum Enzimoquimioluminiscent Dxl	2.16	mU/L	0.34 - 5.6

Marcadors Tumorals

Beta-2-Microglobulina sèrum Immunoturbidimetria	* 5.2	mg/L	0.4 - 3.0
--	--------------	-------------	------------------

La insuficiència renal es una causa de augment de Beta 2 Microglobulina. Valorar dins del contexte clínic.

Data i resultat anterior:

Proteïnes

Proteinograma

Albúmina	63.5 %	55.8 - 66.1	3.6 g/dL	4.0 - 4.8
Alfa 1 Globulina	4.5 %	2.9 - 4.9	0.3 g/dL	0.2 - 0.4
Alfa 2 Globulina	* 12.0 %	7.1 - 11.8	0.7 g/dL	0.5 - 0.8
Beta globulina	10.9 %	8.4 - 13.1	0.6 g/dL	0.6 - 0.9
Gamma Globulina	* 9.1 %	11.1 - 18.8	0.5 g/dL	0.8 - 1.4
Quocient Albúmina/globulinas	1.7			

Comentari proteinograma

No s'observa component monoclonal

Immunofixació serum
Immunofixació

No presenta anormalitat evident.
Normalitat: Absència

REALIZADA INMUNOFIJACIÓN FRENTE A INMUNOGLOBULINAS IgD E IgE. EL SUERO PROBLEMA NO PRESENTA ANORMALIDAD EVIDENTE.

Dosificació d'immunoglobulines

Nom: MARTINEZ DIAZ, JESUS S.		Nº Historia: 14199202		Nº Petició: 00870097	
Immunoglobulina G serum <small>Nefelometria</small>	*	6.09	g/L	7.5 - 16	
Immunoglobulina A serum <small>Nefelometria</small>	*	0.2	g/L	0.8 - 4.53	
Immunoglobulina M serum <small>Nefelometria</small>	*	0.44	g/L	0.46 - 3.04	
Proteinuria de Bence Jones					
Proteïnes orina Quant		5.00	mg/dL	0.00 - 12.00	
Proteïnes orina 24 H		0.09	g/24 h	0.03 - 0.15	
Proteinuria Bence-Jones <small>Immunoelectroforesi</small>		Negativo. Normalitat: Absència			
Immunofixació orina <small>Immunofixació</small>		No presenta anomalidad evidente Normalitat: Absència			
Cadenes lliures serum					
Cadenes kappa lliures <small>Nefelometria</small>	*	11.44	mg/dL	0.33 - 1.94	
Cadenes lambda lliures <small>Nefelometria</small>		0.82	mg/dL	0.57 - 2.63	
Index kappa-lambda càlcul	*	13.95		Índex	0.26 - 1.65
Bioquímica en Orina					
BIO Volum orina 24 H	1800	mL			
Proteïnes orina Quant		5.00	mg/dL	0.00 - 12.00	
Aclariment de Creatinina		80.0	mL/min	56.0 - 146.0	
Creatinina orina 24 H		1842.84	mg/24 h	600.00 - 2000.00	
Creatinina orina		102.38	mg/dL	39.00 - 259.00	

SEROLOGIA

Atenció: L'expressió de resultats: no reactiu o negatiu, reactiu o positiu s'ha unificat a efectes pràctics en Negatiu i Positiu.
Es recomana contrastar els resultats amb les dades clíniques i tenir en compte la possibilitat de falsos positius (reactivitat inespecífica o creuada) i que un resultat negatiu no exclou la possibilitat d'infecció (fase precoç, fals negatiu, immunodeficiència)

Serologia vírica (Hepatitis, VIH)

Hepatitis B, antigen de superfície (HBsAg) <small>CLIA (Lumi-phos 530)</small>	0.21 Negatiu	Index	0 - 0.9
Hepatitis B, ac totals contra el core (HBcAcT) <small>CLIA (Lumi-phos 530)</small>	0.18 Negatiu	Index	0 - 0.9
Hepatitis B, anticòs anti antig. de sup. (Anti HBs) <small>CLIA (Lumi-phos 530)</small>	<2	mUI/mL	0 - 8
Interpretació: Fins a 8 no immune. De 8 a 12 indeterminat. Superior a 12 presència de anticòs.			
Hepatitis C, anticòs totals <small>CLIA (Lumi-phos 530)</small>	0.04 Negatiu	Index	0 - 0.9
VIH anticòs i antigen P24 (Combo) <small>CLIA (Lumi-phos 530)</small>	0.25 Negatiu	Index	0 - 0.9

Nom: **MARTINEZ DIAZ, JESUS S.**

Nº Historia: **14199202**

Nº Petició: **00870097**

Resultats revisats i validats per: Dr Aureli Esquerda, Dra Silvia Picó, Dra. Mercè Ibarz, Dr Gonzalo Cao

Citologia

Hemograma

Leucòcits	5.67	x10x9/L	4.80 - 10.80
Hematies	5.20	x10x12/L	4.50 - 6.10
Hemoglobina	** 10.4	gr/dl	13.0 - 18.0
Hematòcrit	* 33.8	%	38.0 - 52.0
Volum Corpuscular Mig	* 65.0	fl	80.0 - 100.0
Hemoglobina corpuscular mitja	* 20.0	pg	26.0 - 34.0
Conc. HGB. Corpuscular Mitja	* 30.80	g/dl	32.00 - 36.00
I.D.E.	* 16.1	%	11.5 - 14.5
Plaquetes	272	x10x9/L.	140 - 450
V.P.M.	* 11.9	fl	6.8 - 11.1
Fòrmula leucocitària	%		x10x9/L
Neutròfils	57.8	40.0 - 75.0	3.28 1.40 - 6.50
Limfòcits	26.5	17.0 - 51.0	1.50 0.90 - 5.20
Monòcits	* 10.1	1.7 - 10.0	0.57 0.16 - 0.80
Eosinòfils	5.1	0.1 - 7.0	0.29 0.01 - 0.70
Basòfils	0.5	0.0 - 1.2	0.03 0.00 - 0.20
Eritroblastes %	0.0	0.0 - 0.0	0.00 0.00 - 0.00
IG	0.9	0.1 - 2.5	0.0
Reticulòcits %	1.74	X10 ²	0.60 - 2.40
Reticulòcits #	90.5	10 ⁹ /L	26 - 119
V.S.G	9	mm	0 - 20

Fòrmula Leucocitària Manual

Neutròfils Segm	63	%	40 - 75
Limfòcits	23	%	17 - 51
Monòcits	7	%	1.7 - 10
Eosinòfils	6	%	0.1 - 7
Basòfils	1	%	0 - 1.2
Neutròfils Banda	0	%	
Metamielòcits	0	%	0 - 0
Mielòcits	0	%	0 - 0
Eritroblastes	0	x10e2	0 - 0
Plaquetes	+++		

Nom: **MARTINEZ DIAZ, JESUS S.** N° Historia: **14199202** N° Petició: **00870097**

Observacions Formula

Anisopoiquilocitosis

Perfil Gammapaties monoclonals

Antigen CD45	Veure Comentar i	Antigen CD19	Veure Come ntari
Antigen CD56	Veure Comenta ri	Antigen CD38	Veure Come ntari
Antigen CD138	Veure Comenta ri		

Comentari: **CD138POS:1%.CD56POS/CD19NEG**

GLICOHEMOGLOBINA

HbA1c (NGSP/DCCT) <small>Cromatografia de intercanvi iònic (HPLC)</small>	5.8	%	4.6 - 5.8
HbA1c (IFCC) <small>Cromatografia de intercanvi iònic (HPLC)</small>	40	mmol/mol	

Resultats revisats i validats per: Dr Miguel Gallart, Dra Silvia Picó, Dra.Montse Teixido

Hemostasia

TP (rati) <small>Mètode Recombiplastin 2G</small>	0.9	rati	0.9 - 1.26
TP(INR) <small>Mètode Recombiplastin</small>	0.9	rati	0.9 - 1.26
PTTA. seg <small>Mètode Synthasil kit</small>	35.0	seg	25.8 - 36.5
PTTA. Rati <small>Mètode Synthasil</small>	1.1	rati	0.8 - 1.2
Fibrinogen calculat <small>Mètode Calculat</small>	4.2	g/l	2 - 6

Resultats revisats i validats per: Validació tècnica

Lleida,miércoles 25 de febrero de 2015

En l'anàlisi anterior es poden entreveure dues complicacions del mieloma múltiple: **la insuficiència renal i l'anèmia**. A més, amb les anàlisis de sang, també es pot concloure de quin tipus de mieloma es tracta.

A. Insuficiència renal

En els pacients amb mieloma múltiple, l'excreció de les cadenes lleugeres de les immunoglobulines és un factor crític ja que aquestes, lesionen directament les cèl·lules dels túbuls renals proximals i donen lloc a una nefritis intersticial i precipiten en els túbuls distals en forma de cilindres, causant la seva obstrucció.

En una anàlisi la insuficiència renal es detecta amb:

Augment de la urea en sèrum→ La urea es forma en el fetge per catabolisme de proteïnes i s'expulsa a través de l'orina.

Si hi ha complicacions renals, els ronyons no podran expulsar totalment la urea i, per tant, el seu nivell en sang augmenta.

Augment de la creatinina en sèrum→ La creatinina és un compost orgànic, subproducte del metabolisme dels músculs i que, habitualment, és filtrada pels ronyons i excretada a l'orina.

Si la creatinina en sèrum es troba augmentada, en el context d'un mieloma múltiple, es probable que sigui degut a que les cadenes lleugeres secretades per les cèl·lules mieloides hagin produït un dany renal que impedeix als ronyons filtrar la creatinina.

Disminució de l'índex de filtrat glomerular→ L'índex de filtrat glomerular és el volum de fluid filtrat per unitat de temps des dels capil·lars glomerulars renals cap a l'interior de la càpsula de Bowman. Per mesurar aquesta taxa existeixen dos mètodes:

① Estimació per MDRD.

Aquesta fórmula estima la taxa utilitzant els nivells de creatinina i l'edat. A més també s'ajusten els valors de raça i sexe.

$$IFG = 186 \times \text{Creatinina en plasma}^{-1,154} \times \text{Edat}^{-0,203} (\times 1,21 \text{ si és de raza negra})(\times 0,742 \text{ si es de sexe femení})$$

② Estimació segons CKD-EPI.

Aquesta fórmula estima la taxa emprant els nivells de creatinina, l'edat, el pes i ajusta el valor segons el sexe.

$$IFG = \frac{(140 - \text{Edat}) \times \text{Pes(en Kg)}}{72 \times \text{Creatinina en el plasma} \left(\frac{\text{mg}}{\text{dl}}\right)} (\times 0,85 \text{ si és de sexe femení})$$

Els rangs normals d'IFG en homes és 90 ± 14 mL/min/m². Per tant, el valor al voltant de 45 que es va obtenir en l'anàlisi es troba molt per sota del rang normal, fet que indica que la insuficiència renal és severa.

Disminució de la proteïna total en sèrum→ Una part de les proteïnes que circulen per la sang són filtrades pels ronyons per tal de ser reutilitzades.

Si hom pateix insuficiència renal, els ronyons no filtren aquestes proteïnes i les expulsen mitjançant l'orina, fet que fa que els nivells de proteïna total en sèrum estiguin baixos.

Disminució de les immunoglobulines en sèrum→ Aquest factor, en part, pot estar causat per un dany en els glomèruls dels ronyons, és a dir, insuficiència renal. A l'estar danyats, aquestes cèl·lules no poden retenir bé les proteïnes i, encara que les de mida gran, com l'albumina, les pugui filtrar, les immunoglobulines, que tenen una mida petita, les deixen escapar; aquest fet es tradueix en les anàlisis en una disminució d'aquestes.

B. Anèmia

L'anèmia, o la disminució del nombre de glòbuls rojos en sang o disminució de l'hemoglobina continguda en els glòbuls rojos, és també una complicació que pot patir un pacient amb mieloma múltiple. En Jesús Martínez, però, pateix talassèmia, és a dir que pateix un tipus d'anèmia hemolítica que produeix una destrucció accelerada dels glòbuls vermells.

En les anàlisis es detectada per:

Disminució de l'hemoglobina continguda en els eritròcits→ Encara que el nombre d'eritròcits és normal, la quantitat d'hemoglobina que contenen és menor degut a la proliferació neoplàsica de cèl·lules plasmàtiques, ja que aquestes utilitzen tota l'energia obtinguda a través del catabolisme per fabricar les immunoglobulines monoclonals. Aquesta disminució de l'hemoglobina produeix anèmia. Es pot concloure que aquest és un símptoma causat pel mieloma múltiple perquè el número d'eritròcits en sang no es veu afectat.

Disminució de l'hematòcrit→ L'hematòcrit és el volum d'eritròcits en sang expressat com un percentatge sobre el volum sanguini total. Per tant, encara que el nombre d'eritròcits estigués dintre dels límits, el percentatge respecte a la resta de la sang és baix. La causa principal d'aquest fet és l'anèmia.

Disminució del volum corpuscular mig→ El volum corpuscular mig determina la mida mitjana dels eritròcits. Si el pacient presenta anèmia, és un indicador del tipus d'anèmia que pateix: macrocítiques (eritròcits més grans de l'habitual) o microcítica (eritròcits més petits). En el cas d'en Jesús, però, aquesta disminució pot ser deguda a la talassèmia.

Disminució de l'hemoglobina corpuscular mitjana→ Aquest paràmetre indica la quantitat mitjana d'hemoglobina que conté cada eritròcit. Gràcies a aquest paràmetre es poden classificar les anèmies en hipocròmiques (nivell baix de HCM) i hiperocròmiques (nivell alt). El pacient presenta baixos nivells d'HCM, fet que indica que es tracta d'una anèmia hipocròmica.

Disminució de la concentració d'hemoglobina corpuscular mitjana→ Mitjana de la concentració d'hemoglobina en un volum determinat de glòbuls vermells. Es calcula:

$$CHCM \left(\frac{g}{dl} \right) = \frac{\text{Hemoglobina} \left(\frac{g}{dl} \right)}{\text{Hematòcrit (Vol \%)} } \times 100$$

En el seu cas, la concentració d'hemoglobina corpuscular mitjana està disminuïda. Aquesta disminució es troba present en les anèmies microcítiques i hipocròmiques.

Augment de l'IDE (Interval de Distribució d'Eritròcits)→ Paràmetre que mesura la variació en el volum dels glòbuls vermells i es mesura a partir de:

$$IDE = \frac{\text{desviació estàndard del VCM}}{\text{mitjana del VCM}} \times 100$$

Aquest paràmetre, a l'estar augmentat, indica que en la sang perifèrica es troben eritròcits de mides molt diferents. Relacionant-ho amb el volum corpuscular mig (que està disminuït a causa de l'anèmia) i el mieloma múltiple, es pot deduir que aquesta disminució es deu a que les cèl·lules plasmàtiques neoplàsiques no permeten la correcta hematopoesi en la medul·la, fet que desencadena en una disminució de les altres sèries sanguínies. Aquest succés provoca que la medul·la alliberi cèl·lules immadures a la sang perifèrica per intentar abastir les necessitats del cos. Els reticulòcits (eritròcits immadurs) tenen un volum més gran que els eritròcits. Aquest augment de volum per l'alliberació de cèl·lules immadures i la disminució del volum dels eritròcits degut a l'anèmia, provoca un augment en l'interval de distribució dels eritròcits (IDE).

Augment del volum plaquetari mig (VPM)→ L'augment de plaquetes s'anomena trombocitosi. S'acostuma a relacionar amb una reacció d'una hemorràgia aguda, d'una infermetat o a un mal funcionament medul·lar.

En el cas del mieloma múltiple, l'augment plaquetari es poc comú, ja que les cèl·lules plasmàtiques destrueixen la medul·la òssia; tot i això, pot ésser degut al mal funcionament d'aquesta.

C. Diagnòstic del mieloma

En les anàlisis, una sèrie de factors permeten classificar el tipus de mieloma múltiple i l'estadi en que es troba:

Augment de la ferritina→ La ferritina és la principal proteïna emmagatzemadora de ferro en els organismes vertebrats.

La lleugera elevació d'aquesta proteïna es deu a malalties hematològiques com és el mieloma múltiple. Per tant, l'augment de la ferritina és un indicatiu de que es tracta d'una malaltia hematològica.

Forma leucocitària manual→ Tot i que en les anàlisis es troba dins dels valors límit, aquests valors es poden veure alterats degut a que el cos s'implica en la producció de cèl·lules atípiques, fent que els valors de les altres sèries sanguínies disminueixin.

Els monòcits, però, es veuen lleugerament augmentats; això es degut a que la maquinària emprada en el comptatge de cèl·lules acostuma a tenir problemes a l'hora d'identificar els monòcits. Per això, en aquest pacient, es va realitzar un comptatge leucocitari manual on els monòcits ja van prendre un valor dins el líndar.

Augment de les α -2-globulines→ Les α -2-globulines augmenten en el síndrome nefròtic, amb infermetats del fetge, amb lesions als teixits, inflamacions i, en el cas del Jesús, mostren un indicatiu de tumor maligne o d'anèmia.

Disminució de les γ -globulines→ Aquest grup de proteïnes inclou les immunoglobulines, que es veuen disminuïdes per la proliferació de cèl·lules plasmàtiques atípiques, i per la insuficiència renal.

Perfil de gammapaties monoclonals positiu en CD138, positiu en CD56 i negatiu en CD19→ El CD138 és un marcador de cèl·lules plasmàtiques i la seva positivitats indica la presència anormal de cèl·lules plasmàtiques a la sang perifèrica. El CD56 és un marcador que identifica concretament el mieloma múltiple i el CD19 no té expressió en cèl·lules plasmàtiques malignes. El conjunt d'aquests tres marcadors permet arribar a la conclusió que hi ha una proliferació anormal de cèl·lules plasmàtiques malignes produïdes per un mieloma múltiple.

Augment de les cadenes lliures kappa→ En situacions normals, les cèl·lules plasmàtiques sempre produeixen un excés de cadenes lleugeres en comparació amb la quantitat de cadenes pesades de les immunoglobulines, de manera que les cadenes lleugeres que sobren, s'alliberen en forma de cadenes lliures a la sang.

En un tumor, les cèl·lules plasmàtiques són monoclonals, és a dir, que únicament produiran un tipus de cadena lleugera. En aquest pacient la cadena lleugera kappa està considerablement augmentada, fet que indica que és un mieloma múltiple del tipus kappa.

Augment de l'índex kappa-lambda→ En altres malalties proliferatives de cèl·lules plasmàtiques, l'índex kappa-lambda no varia perquè aquestes cèl·lules són policlonals, és a dir, que no es tracta d'una sola cèl·lula que ha proliferat, sinó que totes les cèl·lules plasmàtiques han començant a produir més cadenes lleugeres de les normals.

En el cas del mieloma múltiple, com en el d'altres neoplàsies malignes de cèl·lules plasmàtiques, aquest índex es veu alterat perquè es tracta d'un component monoclonal, és a dir, que ha estat una única cèl·lula, en aquest cas productora de cadenes lleugeres kappa, que ha proliferat de manera anormal.

No anormalitat en el component monoclonal→ El component monoclonal es coneix com la proliferació clonal de cèl·lules plasmàtiques que produeixen un únic tipus de cadena lleugera i/o pesada en quantitats excessives. En el 98% dels casos aquest component monoclonal hi és present i acostuma a presentar-se en les immunoglobulines A, G i M. En altres casos, encara que més escassos, el component monoclonal es troba en les IgE i les IgD.

En la primera anàlisi es va realitzar la prova amb les tres primeres i va resultar negativa, fet que fa que en aquesta segona anàlisi s'estudiessin les immunoglobulines D i E.

Aquesta vegada tampoc no es va trobar cap mena de component monoclonal, fet que indica que es tracta d'un mieloma múltiple no secretor, que és aquell que les cèl·lules mielomatoses han perdut la capacitat de secretar les immunoglobulines, encara que si que segreguen cadenes lleugeres. Aquest mieloma s'identifica únicament perquè l'índex kappa/lambda està alterat.

Disminució de les immunoglobulines G, A i M→ La disminució d'aquest factor, com s'ha dit prèviament, pot ésser degut a una insuficiència renal. Tot i això, també hi influeix el fet que el mieloma sigui no secretor, ja que el nombre d'immunoglobulines disminueix, independentment del tipus, ja que s'incrementa la proliferació de cèl·lules plasmàtiques mielomatoses no secretores. En els mielomes múltiples comuns, és a dir, secretors, una de les tres immunoglobulines augmenta mentre que les altres tres disminueixen. La immunoglobulina augmentada és la que procedeix de les cèl·lules plasmàtiques monoclonals. Mentre, les altres Ig disminueixen a causa de la proliferació anormal de les cèl·lules plasmàtiques cancerígenes.

Augment de la β -2 microglobulina en sèrum→ S'utilitza com a marcador tumoral per determinar els tipus de càncer de cèl·lules sanguínies. S'associa, també, amb la càrrega tumoral i ofereix informació addicional sobre el pronòstic més probable. Tot i això, la insuficiència renal pot ser una causa d'augment de la β -2- microglobulina.

A partir del nivell exacte de β -2 microglobulina en sèrum, i els nivells d'albúmina, es pot determinar els estadis de diagnòstic del mieloma mitjançant el "*International Staging System*".

Tabla VI. International Staging System (ISS)

Estadio	Criterio	Mediana de supervivencia (meses)
I	β_2 -microglobulina sérica <3,5 mg/l Albumina sérica >3,5 g/dl	62
II	Estadio distinto de I o III*	44
III	β_2 -microglobulina sérica \geq 5,5 mg/l	29

*Existen dos categorías para el estadio II: niveles de β_2 -microglobulina sérica <3,5 mg/l pero con albúmina sérica <3,5 g/dl; o β_2 -microglobulina sérica de 3,5-5,5 mg/l independientemente de los niveles de albúmina sérica.

Extret íntegrament del llibre d'en José María Moraleda Jiménez, Pregrado de Hematología, capítol 19 pàgina 405

IMATGE D.4 → Classificació dels estadis del mieloma múltiple segons "l'International Staging System".

En les anàlisis d'en Jesús s'observa que l'albumina sèrica es troba dins dels límits normals (3.4- 5.2) amb un valor de 3.6 i que la β -2- microglobulina en sèrum (0.4- 3.0) es troba considerablement augmentada, amb un valor de 5.2.

Tenint en compte aquestes dues dades, en Jesús es troba a l'estadi II.

Paral·lelament a aquest sistema d'estadis, n'existeix un altre, el de Durie i Salmon, que permet classificar el mieloma segons uns altres paràmetres.

Tabla V. Estadios del mieloma (Durie y Salmon)

<ul style="list-style-type: none"> • Estadio I. Deben existir todos estos hallazgos: <ul style="list-style-type: none"> - Hemoglobina superior >10 g/dl - Proteína monoclonal <5 g/dl IgG o <3 g/dl IgA - Proteinuria de Bence-Jones <4 g en 24 h - Radiografía ósea normal u osteoporosis - Calcio sérico normal
<ul style="list-style-type: none"> • Estadio II. Aquellos pacientes no clasificados en estadios I ni III
<ul style="list-style-type: none"> • Estadio III. Existencia de uno de los siguientes datos: <ul style="list-style-type: none"> - Hemoglobina <8,5 g/dl - Proteína monoclonal >7 g/d IgG o >5 g/dl IgA - Proteinuria de Bence-Jones >12 g en 24 h - Lesiones osteolíticas avanzadas (más de tres lesiones en radiografía convencional) - Calcio sérico >12 g/dl
<p>Subestadio A: creatinina <2 mg/dl. Subestadio B: creatinina >2 mg/dl. Ig: inmunoglobulina.</p>

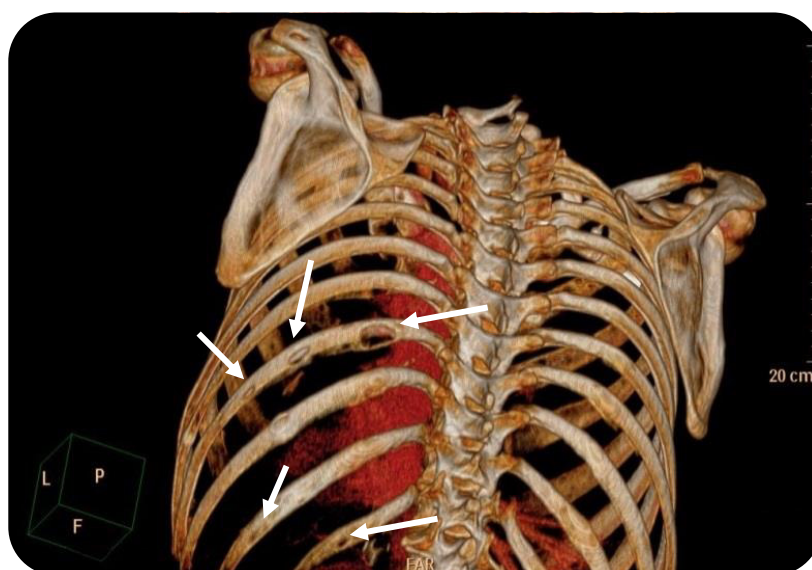
Extret íntegrament del llibre d'en José María Moraleda Jiménez, Pregrado de Hematología, capítol 19 pàgina 404

IMATGE D.5 → Classificació dels estadis del mieloma múltiple segons Durie i Salmon.

Aquesta classificació mesura els estadis segons diferents descobriments en les anàlisis de sang o en les proves radiològiques.

L'hemoglobina del pacient es troba en 10.4 i el calci en sang és normal, dades que fan sospitar si se situa en l'estadi I. Tot i això, no s'ha trobat proteïna monoclonal i la proteïnúria de Bence Jones ha resultat negativa, fet que fa descartar la ubicació a l'estadi I.

Per estar en l'estadi III només és necessari que succeeixi una de les cinc dades possibles. En el cas del Jesús, l'única dada que es troba en aquests paràmetres és "les lesions osteolítiques avançades (més de tres lesions)", com es constata en la imatge següent:



IMATGE D.6→ TAC-PET en tres dimensions on s'observen 5 lesions osteolítiques.

Dins de l'estadi III es distingeixen tres subestadis que depenen del valor de la creatinina en sang. En el cas d'en Jesús, la creatinina es troba a 1.60, valor que correspon al subestadi A.

RESUM DELS RESULTATS OBTINGUTS A PARTIR DE L'ANÀLISI DE SANG

En Jesús Martínez, a l'inici de la malaltia, patia **insuficiència renal severa**, tenia **anèmia microcítica i hipocròmica** i es tractava d'un **mieloma múltiple kappa no secretor**. Segons "l'International Staging System" es trobava en l'estadi II i segons el mètode Durie i Salmon, a l'estadi III-A.

4.2. ASPIRAT DE MOLL D'OS

A en Jesús se li va realitzar un aspirat de moll d'ós i les mostres obtingudes mitjançant aquesta tècnica van ser utilitzades per realitzar una part de citologia i una immunofenotipació.

Els resultats de la citologia són els següents:

ASPIRAT MEDULLAR

Mielograma Percentual

Total Eritropoesi	17.0	%	10.0	-	29.5
Total Granulopoesi	35.0	%	30.0	-	58.5
Relació Mieloide-Eritroide	2.1		1.0	-	2.3
Megacariocits	En quantitat normal				
Limfòcits	6.0	%	1.0	-	15.0
Sistema mononuclear.Fagocític	1	%	1	-	5
C. Plasmàtiques	** 40	%	0	-	5
Blastes agranulars	1	%	0	-	4

Examen Microscòpic M.O.

Cel·lularitat	Cel·lularitat global en quantitat normal amb preservació del greix.
Comentari Serie Blanca	ALGO HIPOPLASIADA
Comentari Serie Roja	ALGO HIPOPLASIADA
Comentari Serie Megacariocítica	TF
Comentari Limfòcits	-
Comentari sist mono-fago	-
Cèl·lules Plasmàtiques	ATIPIAS NOTABLES ALGO FLAMEADAS CD138 POS: 10%. LA GRAN MAYORÍA SON CD56 POS/CD19 NEG
Blastes	< 4%

Diagnòstic citològic

Diagnòstic citològic	COMPATIBLE CON MM PTE CITOGENÉTICA
----------------------	---------------------------------------

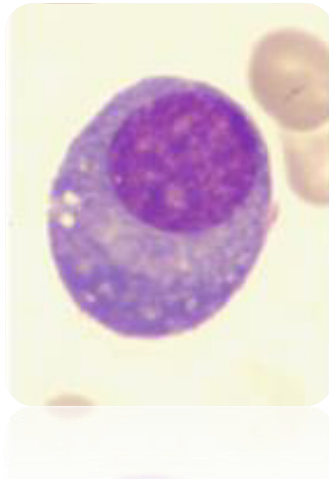
Generalitats

Lloc d'Extracció	CIP
Consistència Òssia	-
N. Laboratori	15/052

Els trets més significatius d'aquesta prova són:

- **Les cèl·lules plasmàtiques estan considerablement augmentades.** Es pot atribuir a la proliferació anormal de la cèl·lula plasmàtica maligna, ja que presenten un alteració en el cicle cel·lular que les fa desenvolupar-se més ràpidament. En el cas d'en Jesús, les cèl·lules plasmàtiques representaven un 40% de la totalitat de cèl·lules de la medul·la òssia.

- **Les sèries roja i blanca estan lleugerament hipoplasiades.** Aquest fet es deu a la proliferació anormal de les cèl·lules plasmàtiques malignes, que, al tenir el cicle cel·lular alterat, es divideixen més ràpidament fent que l'espai en la medul·la disminueixi considerablement i que la resta d'estirps cel·lulars no puguin evolucionar correctament. A més, degut al seu ràpid desenvolupament, les cèl·lules plasmàtiques malignes tenen el metabolisme alterat i són necessàries grans quantitats de glucosa per produir l'energia suficient per abastir a la cèl·lula. A causa d'aquest fet, gran part de la glucosa ingerida i de les reserves va a les cèl·lules plasmàtiques, fent que la resta no tingui suficient metabòlit per aconseguir l'energia necessària per dividir-se.
- **S'observen cèl·lules plasmàtiques flamejades.** Les cèl·lules plasmàtiques flamejades són aquelles caracteritzades per, en una coloració amb hematoxilina-eosina, presentar tons més forts a la perifèria de la cèl·lula o, a vegades, al citoplasma complet.



IMATGE D.7 → Cèl·lula plasmàtica tenyida amb hematoxilina-eosina a 1000x.

DESCRIPCIÓ

Es tracta d'una cèl·lula plasmàtica ja que presenta el nucli desplaçat. A més s'observa com una part del citoplasma està tenyida lleugerament més fosca. Quan succeeix aquest fet, es diu que la cèl·lula es flameja i s'acostuma a associar amb cèl·lules plasmàtiques que han sofert una mutació genètica o amb cèl·lules canceroses.

- A més, en l'aspirat de moll d'os, es donen, de manera resumida, els resultats de la immunofenotipació, que s'exposa a continuació.

4.3. IMMUNOFENOTIPACIÓ

Com s'ha comentat amb anterioritat, la immunofenotipació és un altra de les proves basada en l'anàlisi dels teixits extrets en l'aspirat de moll d'os.

Els resultats obtinguts en immunofenotipació, cedits per la doctora Montse Teixido, són els gràfics que es mostren a continuació. Tot hi això, els encarregats d'interpretar aquests gràfics són els hematòlegs que treballen al laboratori i en les altres àrees els resultats no s'expressen com a un gràfic, sinó que s'indica quins marcadors han resultat positius i negatius.

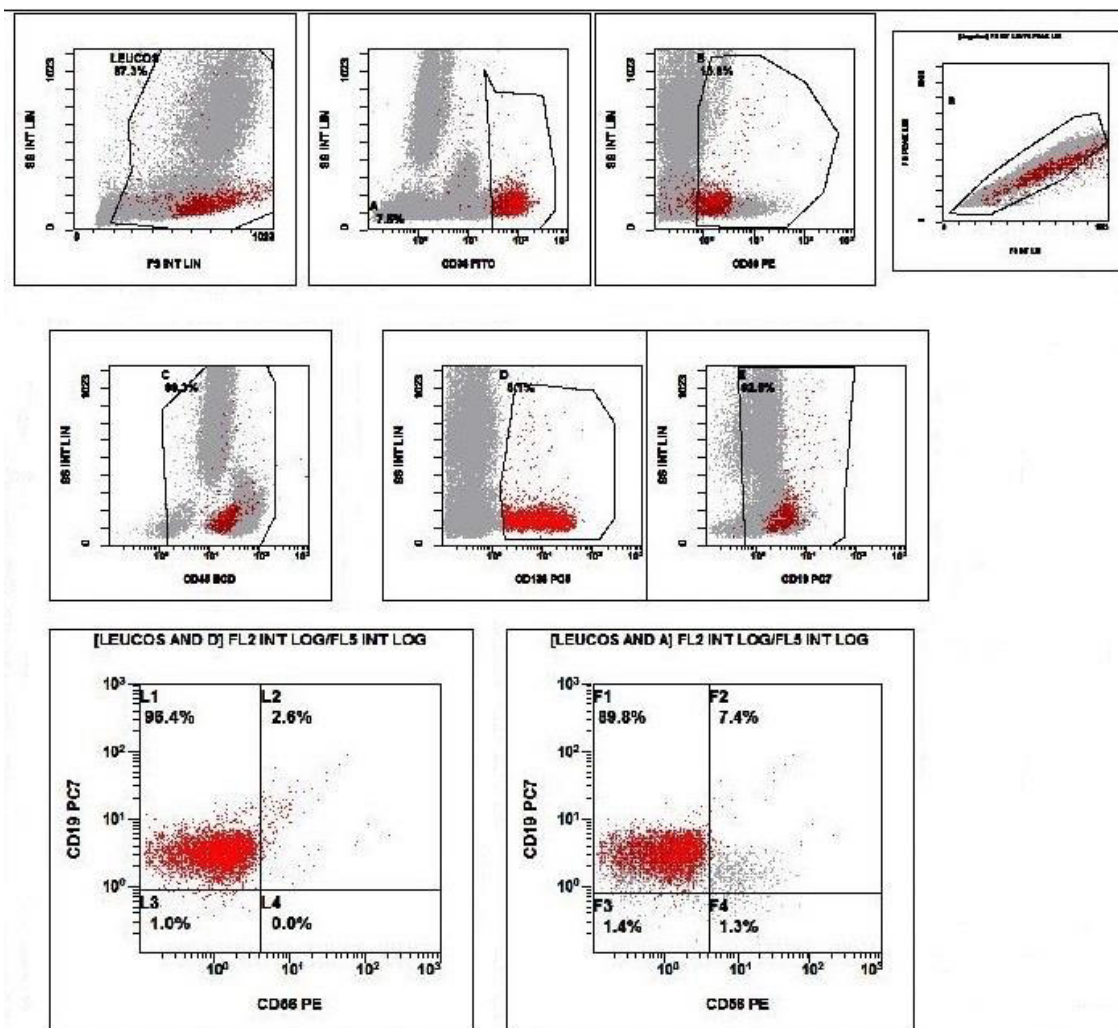
Si s'estudia les **cèl·lules plasmàtiques benignes** el resultat és el següent:

CD138 +/CD38 +/CD19 +/CD56 -

En canvi, si s'estudien **cèl·lules plasmàtiques mieloides**, el resultat esperat és:

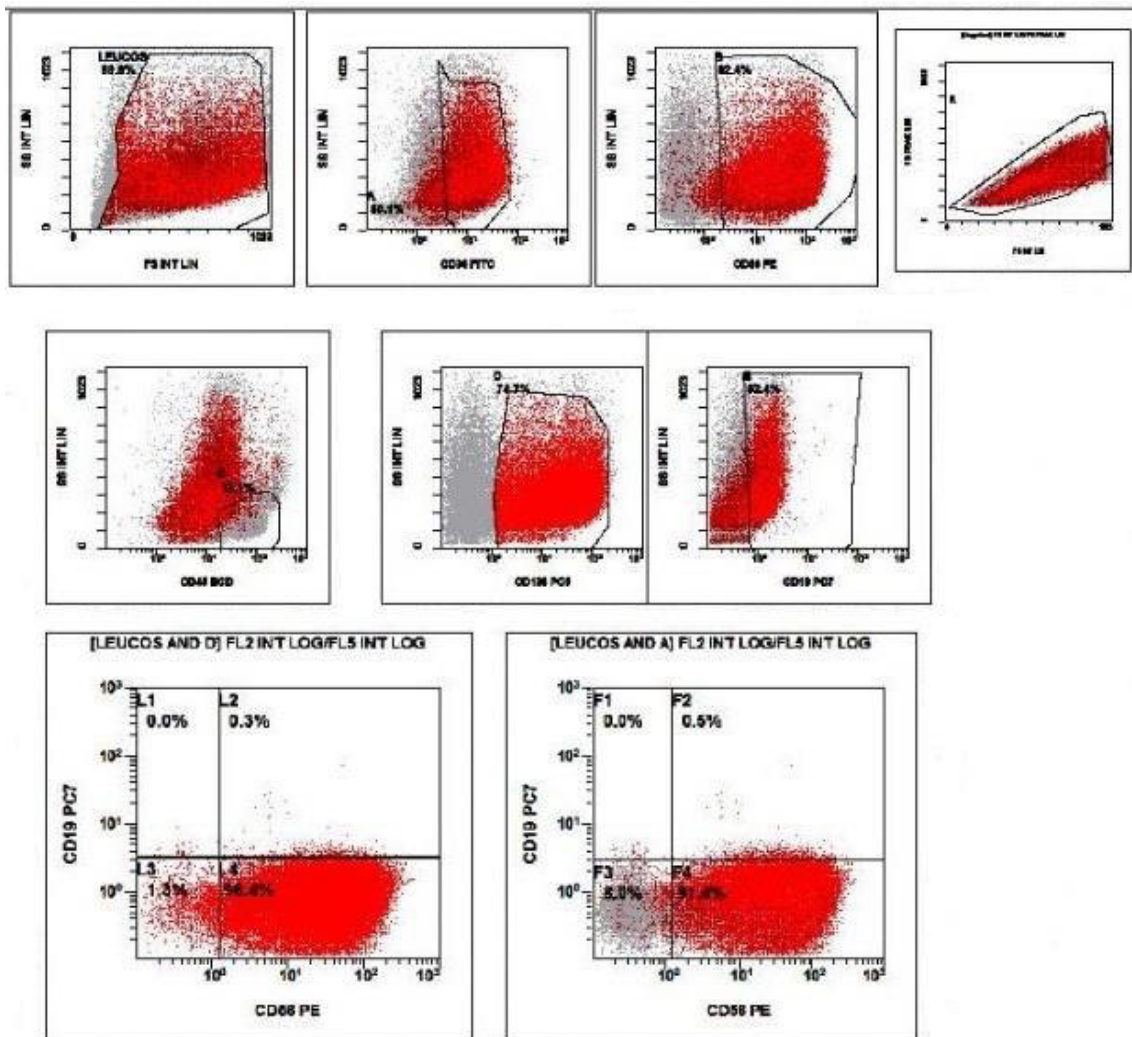
CD138 +/CD38 +/CD19 -/CD56 ±

GRAFICS D'UN PACIENT SA



IMATGE D.8 → Immunofenotipació d'una persona sana

GRÀFICS D'UN PACIENT AMB MIELOMA MÚLTIPLE

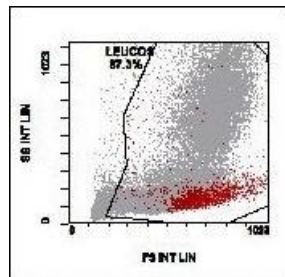


IMATGE D.9 → Immunofenotipiació d'una persona que pateix un mieloma múltiple

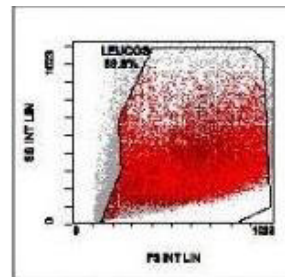
S'observen clares diferències entre el dos resultats, no únicament en el color si no que també en la quantitat de cèl·lules. En el cas del pacient sa, la quantitat de cèl·lules és menor, ja que la quantitat de plasmàtiques en una medul·la òssia sana és baixa.

Seguidament, s'estudien els gràfics que aporten més informació per realitzar un diagnòstic de mieloma múltiple.

Pacient sa

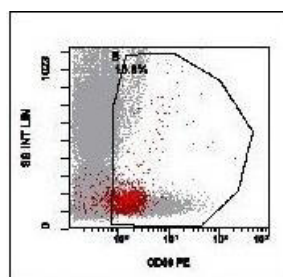


Pacient amb MM

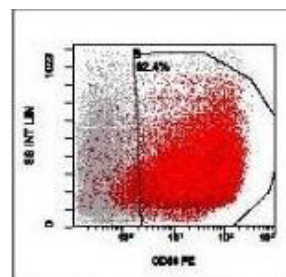


En els gràfics anteriors es representa la població de cèl·lules sanguínies en la medul·la òssia. En el cas de les pacient sa, es percep una menor quantitat de cèl·lules respecte al pacient amb mieloma. A més, ressaltat amb vermell en els gràfics, s'observa la quantitat de leucòcits en els dos casos. Com caldria esperar, el pacient amb mieloma múltiple presenta una quantitat exorbitant de cèl·lules de la sèrie limfoide. Aquest fet, cal atribuir-lo a que el mieloma múltiple es degut a una proliferació neoplàsica de cèl·lules plasmàtiques, que formen part de la sèrie limfoide.

Pacient sa

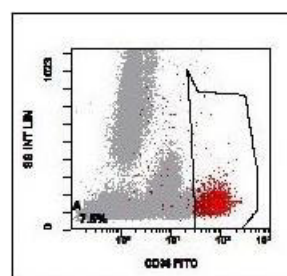


Pacient amb MM

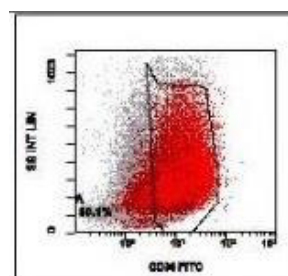


Es seleccionen les cèl·lules sanguínies dels primers gràfics i es realitza un estudi amb **CD45**. Aquest marcador permet diferenciar i separar les cèl·lules de la sèrie limfoide de les cèl·lules sanguínies. La positivitat d'aquest marcador es troba present dintre de la zona marcada. S'observa com en el pacient sa, la sèrie limfoide representa, aproximadament, un terç de les cèl·lules totals. En canvi, en el pacient amb MM s'observa com la població de cèl·lules limfoides ha augmentat considerablement.

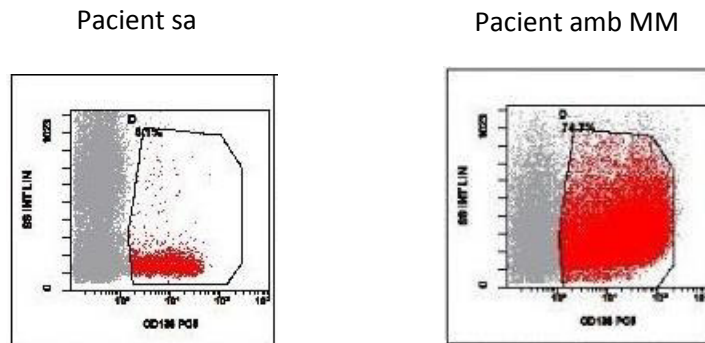
Pacient sa



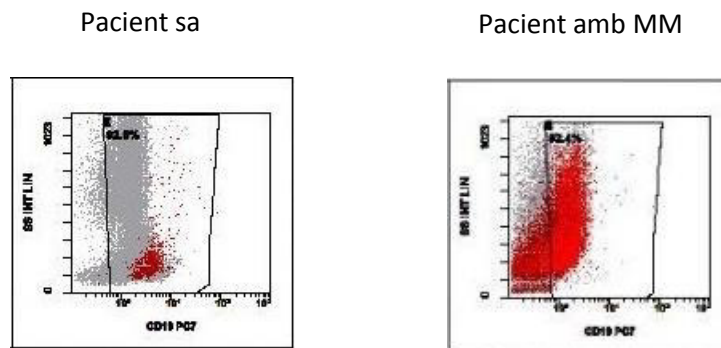
Pacient amb MM



Amb la selecció de cèl·lules limfoides es realitza la prova del **CD38** per determinar quines d'aquestes cèl·lules són plasmàtiques. En el cas del pacient sa la quantitat de cèl·lules plasmàtiques és molt reduïda, ja que representen l'1% del total de cèl·lules sanguínies en la medul·la òssia. En canvi, en el pacient amb mieloma, la població de cèl·lules plasmàtiques representa gairebé la totalitat de la sèrie limfoide.



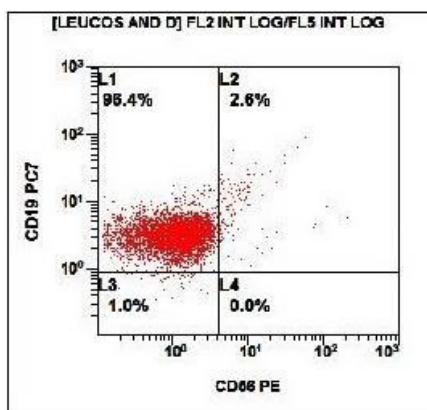
Igualment, amb la sèrie limfoide, es realitza una altra prova per determinar, també, quines d'aquestes cèl·lules són plasmàtiques. Per aconseguir-ho, s'utilitza el **CD138**, un marcador de cèl·lules plasmàtiques. Com en el cas anterior, s'observa la positivitat d'aquest marcador i que la població d'aquestes cèl·lules és molt més elevada en el mieloma múltiple (cèl·lules malignes) que en la benignitat.



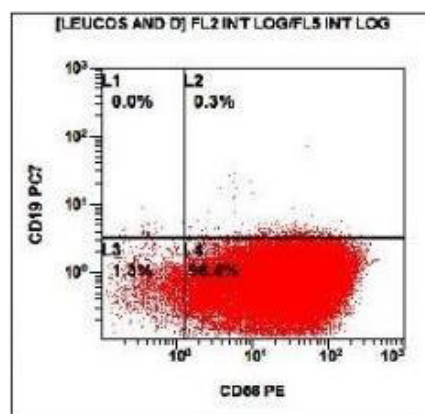
Després de seleccionar les cèl·lules plasmàtiques es realitza la prova del **CD19**. Aquest marcador és positiu en la normalitat, però en el mieloma múltiple no s'expressa.

Si es comparen les dues gràfiques anteriors, en la primera, la negativitat d'aquest marcador és escassa i, per tant, els pacients sans són CD19+. En canvi, en el cas de la segona gràfica, la negativitat d'aquest marcador ha augmentat respecte de la primera gràfica. Això indica que el marcador CD19 és negatiu.

Pacient sa



Pacient amb MM



A partir de la selecció de cèl·lules plasmàtiques identificades amb **CD138+**, i amb els marcadors **CD19** i **CD56**, s'obtenen les gràfiques anteriors.

En la primera, es pot observar com el CD19 situat en l'eix de les Y, resulta totalment positiu, com s'ha comentat anteriorment. A més, es troba situat en la zona negativa de l'eix de les X, on hi és representat el CD56. Per tant, es pot concloure que el primer gràfic és CD19+/CD56-.

En canvi, en la segona gràfica, s'observa com gairebé la totalitat de cèl·lules són CD19-, i que, majoritàriament són CD56+.

Amb tota la informació obtinguda dels gràfics, es pot arribar a concloure que:

Les cèl·lules plasmàtiques d'un pacient sa són:

CD138 +/CD38 +/CD19 +/CD56 -

Les cèl·lules plasmàtiques d'un pacient anònim amb mieloma múltiple són:

CD138 +/CD38 +/CD19 -/CD56 +

5. CONCLUSIONS

PROBLEMA D1: Serem capaços d'interpretar les anàlisis d'un pacient amb mieloma múltiple?

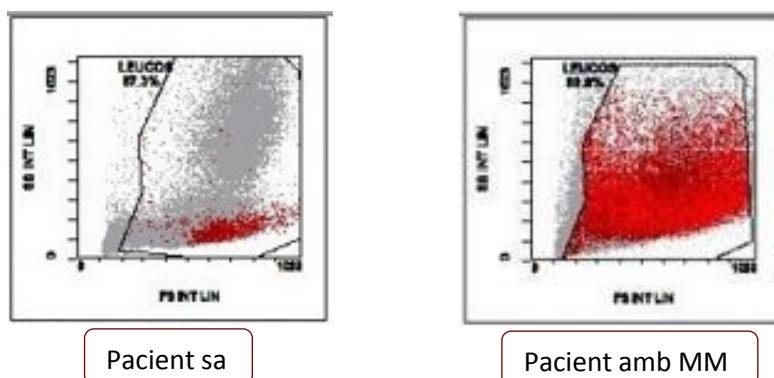
A partir dels resultats de les anàlisis, hem estat capaços de detectar que el mieloma múltiple és no secretor perquè no presenta component monoclonal en el proteïnograma; que pateix una insuficiència renal, al tenir el filtrat glomerular considerablement disminuït i una anèmia, ja que es constata una disminució en l'hemoglobina continguda en els eritròcits.

PROBLEMA D2: Serem capaços d'interpretar un aspirat de moll d'os d'un pacient amb mieloma múltiple?

Hem estat capaços d'interpretar l'aspirat de moll d'ós d'un pacient amb mieloma múltiple perquè mostra les cèl·lules plasmàtiques considerablement augmentades, concretament un 40%.

PROBLEMA D3: Serem capaços de distingir una immunofenotipació d'un pacient sa i la d'un pacient que presenta la malaltia?

Hem estat capaços de distingir una immunofenotipació d'un pacient sa i la d'un pacient amb mieloma múltiple perquè el pacient malalt presenta hipercl·lularitat, que es tradueix en un augment de punts en els gràfics.



PROBLEMA D4: Serem capaços d'explicar els resultats de la immunofenotipació i relacionar-los amb el mieloma múltiple?

Hem estat capaços de comprendre els resultats dels gràfics de la immunofenotipació:

Les cèl·lules plasmàtiques d'un pacient sa són:

CD138 +/CD38 +/CD19 +/CD56 -

Les cèl·lules plasmàtiques d'un pacient anònim amb mieloma múltiple són:

CD138 +/CD38 +/CD19 -/CD56 +

E. GENÈTICA MÈDICA

E. GENÈTICA MÈDICA

1. INTRODUCCIÓ

La genètica s'inicia amb el treball d'un monjo, Gregor Mendel, i la seva investigació sobre la hibridació amb pèsols, publicada al 1866. L'any 1900 l'anomenat "redescobriments de Mendel" va permetre aplicar els principis bàsics de la genètica a una àmplia varietat d'organismes. Experiments amb mosques del vinagre demostren que els gens es troben als cromosomes i que, aquests, estan formats per ADN. L'any 1953 James Watson i Francis Crick descobreixen l'estructura de l'ADN. Als anys 70 neix l'enginyeria genètica, quan els científics descobreixen com tallar i enganxar l'ADN i, als anys 80 ja es comencen a identificar els gens que causen malalties. Al 1990 comença el projecte del Genoma Humà amb l'objectiu de determinar la seqüència de parells de bases que componen l'ADN.



Imatge E.1 → Watson i Crick, descobridors de l'estructura de l'ADN

La **genètica mèdica** busca comprendre la variació entre la genètica i la salut i malalties de les persones. Tot i que habitualment el càncer no és una malaltia hereditària, és una malaltia genètica. El procés de desenvolupament del càncer al cos és una combinació de factors: mutacions en les cèl·lules quan es divideixen, mutacions en els mecanismes d'apoptosi, mutacions a les cèl·lules que promouen el creixement.

2. PLANTEJAMENT DEL PROBLEMA

Amb els resultats de les diferents proves genètiques ens proposem resoldre:

PROBLEMA E.1: *Quines són les proves que permeten reconèixer les mutacions genòmiques i cromosòmiques?*

PROBLEMA E.2: *Serem capaços d'interpretar els resultats de les proves genètiques d'un pacient amb mieloma múltiple?*

3. METODOLOGIA

3.1. ASPIRAT DE MOLL D'ÓS

3.1.1. Coneixements previs

En el capítol d'hematologia es descriu la tècnica d'aspirat de moll d'ós. En l'estudi i/o diagnòstic del mieloma múltiple, aquesta tècnica es complementa, com ja s'ha comentat, amb una sèrie de proves addicionals. En aquest apartat es descriuen la **citogenètica** i la **fluorescència d'hibridació in situ**.

A. Citogenètica

La citogenètica s'encarrega d'analitzar el nombre i l'estructura dels cromosomes humans. Els canvis que afecten en el nombre i/o l'estructura dels cromosomes poden causar problemes amb el creixement, el desenvolupament i en les funcions del cos. Els canvis en l'estructura cromosòmica poden alterar gens, fent que les proteïnes produïdes per aquest gens siguin defectuoses. En funció de la mida, la ubicació i el temps, els canvis estructurals en els cromosomes poden provocar anomalies congènites, síndromes o fins i tot càncer. Alternativament, alguns canvis cromosòmics poden no tenir cap efecte sobre la salut d'una persona.

Les cèl·lules cancerígenes, a mesura que es van dividint, acumulen mutacions tant a nivell de nombre de cromosomes (aneuploidia i poliploidia) com en l'estructura d'aquests cromosomes (delecions, translocacions...)

Avui en dia, el diagnòstic i el tractament de diverses leucèmies i limfomes, així com d'alguns tumors sòlids, depèn, en gran mesura, de l'anàlisi citogenètica de les aberracions cromosòmiques específiques que s'observen constantment en aquests càncers particulars.

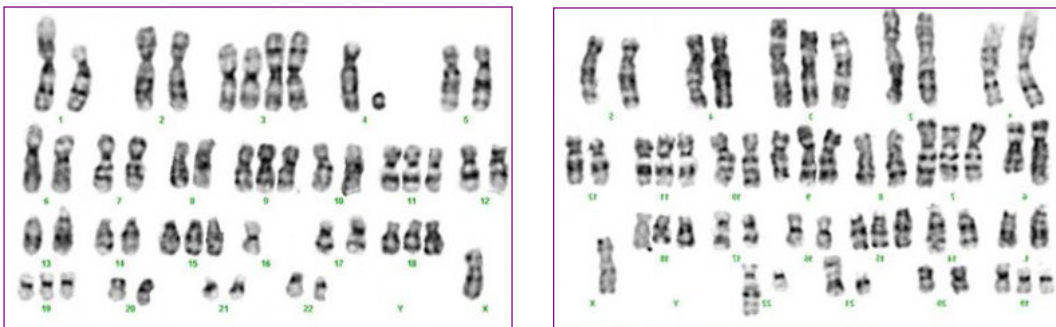
L'anàlisi dels cromosomes en el desenvolupament humà i la malaltia es porta a terme a través de **procediments citogenètics clàssics** (com el G-bandes) combinats amb tècniques moleculars avançades com ara **FISH**.

La **citogenètica del mieloma múltiple** es pot dividir en dos grans grups:

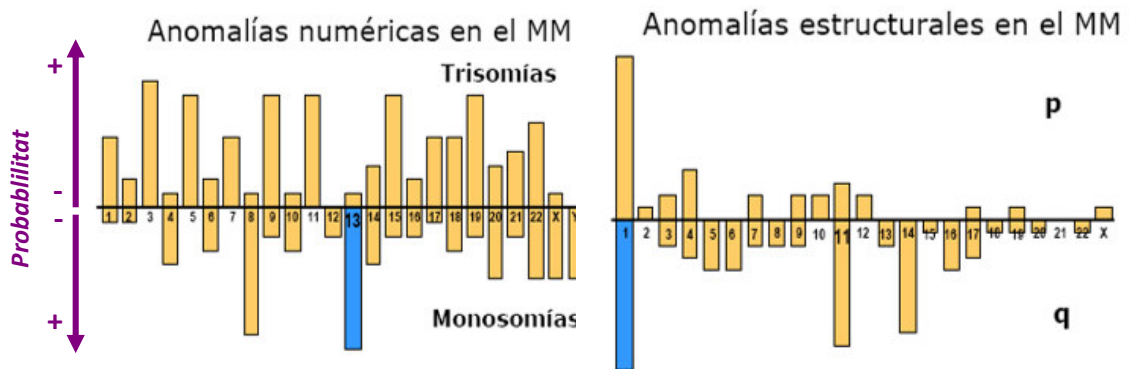
- **Citogenètica morfològica:** la informació és limitada ja que les cèl·lules malignes tenen una activitat proliferativa espontània baixa; es troben del 30% al 50% de cariotips anormals en els casos d'estadis avançats; la hiperploïdia (més cromosomes dels normals) es troba en 2/3 dels casos i el cariotip, a més, pot evolucionar durant el transcurs de la malaltia.
- **Citogenètica molecular:** Totes les cèl·lules del mieloma múltiple expressen anormalitats cromosòmiques. Es detecta aneuploidia (un únic cromosoma) en el 67-90% dels casos, fet que permet definir dues entitats de pronòstic:

- *Hiperdiploïdes*: es generen clons menys agressius, fet que millora significativament la supervivència global. Els guanys numèrics afecten principalment als cromosomes 3,5,7,9,11,15,19 i 21 i les anomalies estructurals com la deleció, la duplicació, la inversió i la translocació són poc freqüents.
- *Hipodiploïdes*: es troben fortament relacionats amb reordenaments estructurals complexos i pronostiquen una evolució més agressiva.

Aquestes mutacions estructurals són detectades mitjançant la tècnica FISH i, principalment, són els reordenaments de les Ig i la delecions del cromosoma 13.



Imatge E.2 → Exemples de cariotips de pacients amb mieloma múltiple on es poden observar nombroses mutacions cromosòmiques: delecions, trisomies...



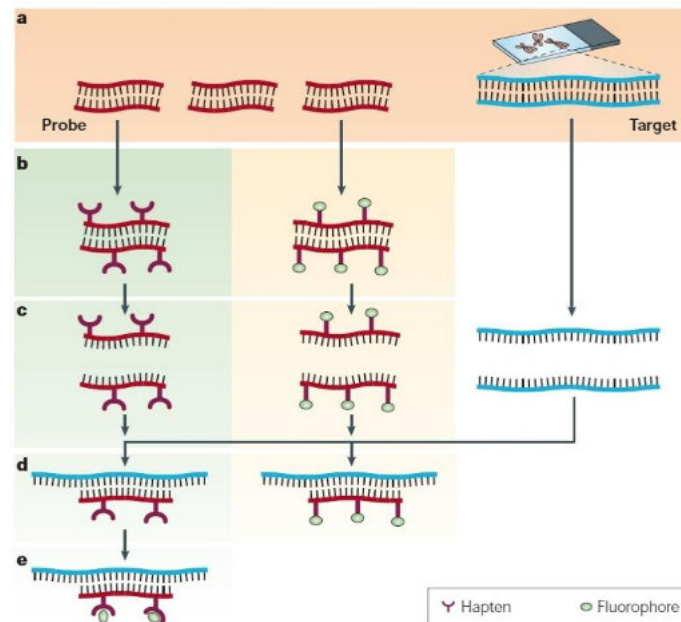
Imatge E3 → Anomalies numèriques i estructurals més comunes al mieloma múltiple

B. La fluorescència d'hibridació in situ (FISH)

La hibridació in situ detecta la presència, nombre de còpies i/o ubicació d'una seqüència d'ADN dins d'un conjunt de cromosomes en metafase o un nucli en interfase. És una tècnica important de citogenètica molecular en el diagnòstic de diversos trastorns genètics. Aquesta tècnica és valuosa per definir reordenaments entre diferents cromosomes i per trobar l'origen dels anells i marcadors cromosòmics que no són clarament desxifrats mitjançant l'anàlisi del cariotip en citogenètica convencional.

Actualment, en la major part dels procediments d'hibridació in situ s'utilitzen sondes fluorescents per detectar les seqüències d'ADN. Els passos a seguir per saber en quin cromosoma pertany una seqüència específica són:

1. En la seqüència de DNA que es vol estudiar (probe), s'ha de fer una còpia fluorescent o una còpia modificada que posteriorment pot ésser transformada en fluorescent. (*figures b*)
2. A continuació, les seqüències "probe" i les seqüències de DNA on volem localitzar la nostra seqüència concreta "target", han de patir un procés de desnaturalització amb calor o productes químics (*figura c*). Aquest pas és necessari perquè els nous enllaços d'hidrogen es formin entre la seqüència "probe" i la "target".
3. Les seqüències es barregen (*figura d*) i la seqüència "probe" híbrida s'uneix específicament amb la seqüència complementària "target" en el cromosoma.
4. Si la seqüència "probe" ja és fluorescent (columna central) serà possible detectar el lloc de la hibridació directament.
En altres casos (*columna esquerra*), pot ser necessari un pas addicional, on s'afegeix la fluorescència, per visualitzar la sonda híbrida (*figura e*).
5. Els híbrids formats entre la seqüència "probe" i la seqüència cromosòmica "target" es poden detectar mitjançant un microscopi de fluorescència.



Imatge E.4 → Procediment que es segueix en la tècnica FISH.

En el **mieloma múltiple**, com en molt altres càncers, les mutacions genètiques ocorren espontàniament mentre el mieloma s'està formant o evolucionant. Les mutacions específiques que es busquen ajuden a classificar la malaltia en tres grups:

ALT RISC (20%)	RISC INTERMEDI (20%)	RISC ESTÀNDARD (60%)
Del 17 q		
t(14;16)(q32;q23)	t(4;14)(p16;q32)	t(11;14)(q13;32)
t(14;20)(q32;q13)	Del 13	t(6;14)(p21;q32)
t(4;14)(p16;q32)		

Llegenda:

t(4;14) (p16;q32)→ Translocació del gen del cromosoma 4 regió p16 amb el gen del cromosoma 14 regió q32

Del (13)→ Deleció del cromosoma 13

Les mutacions genètiques més freqüents són:

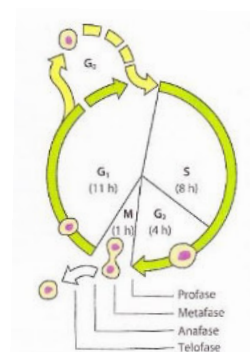
1. Translocacions del gen de la cadena pesada de les IGH (14q32).

Es classifiquen en:

- PRIMÀRIES: Representen un 40% i són detectades durant el procés inicial en la patogènesi. Són conseqüència d'errors en els processos de remodelació del DNA específic de les cèl·lules B i els processos de ruptura són adjacents a les regions de canvi de les IGH.
- SECUNDÀRIES: Representen un 20% i estan implicades en la progressió de la malaltia.
- El 40% restant no presenten alteracions en les IGH.

Les més habituals són:

- **CCND1.**- Aquest gen, amb una freqüència del 20%, sofreix les translocacions t(11;14) (q13;q32), és a dir que els gens de CCND1 localitzats al cromosoma 11 regió q13, es transloquen amb els gens de la IGH, localitzats al cromosoma 14 regió q32. Aquesta translocació provoca la sobreexpressió de la proteïna ciclina D1, que té un paper clau en la regulació del cicle cel·lular, particularment en la progressió de les cèl·lules de la fase G1 a la S. Aquesta amplifcació del gen, en un 30% dels casos, està augmentada per altres mecanismes.



Imatge E.5→ Cicle cel·lular

- **FGFR3/MMSET.**- Aquests gens pateixen translocacions t(4;14) (p16;q32), és a dir que el gen FGFR3 situat al cromosoma 4 regió p16, es transloca amb el gen de la immunoglobulina H situat al cromosoma 14 regió q32. Aquestes translocacions són indetectables mitjançant citogenètica i produeixen una sobreexpressió dels gens FGFR3 i MMSET ja que no hi ha fusió de les proteïnes IgH i FGFR3, sinó que es produeix l'intercanvi del promotor. Com a conseqüència de la translocació, es desregulen dos gens prooncogènics situats en der(4):

-FGFR3 (fibroblast growth-factor receptor 3). Aquest gen codifica una proteïna que s'encarrega, entre d'altres, de regular la transducció de senyals i d'activar moltes vies de senyalització que regulen la proliferació i diferenciació cel·lular.

-MMSET (múltiple mieloma SET domain). S'associa a IgA i del(13), amb una alta activitat proliferativa i nivells augmentats de β -2-microglobulines, associats a un mal pronòstic i amb supervivències curtes.

- **C-MAF.**- Aquest gen, amb una freqüència del 5 al 10%, pateix translocacions t(14;16) (q32;q23), fet que augmenta la seva expressió. El gen CMAF és un factor de transcripció involucrat en processos cel·lulars bàsics inclosos la proliferació, diferenciació i resposta IL6. Els pacients amb aquesta alteració presenten característiques molt similars als que tenen t(4;14) i una supervivència curta.
- **CCND3.**- Aquest gen amb una freqüència del 3%, pateix translocacions t(6;14) (p21;q32), és a dir el gen CCND3, situat al cromosoma 6 regió p21, es transloca amb el gen de les IGH situat al cromosoma 14 regió q32.
- **CEBPB.**- Aquest gen, rarament presenta translocacions t(14;20) (q32;q13). Aquest gen, entre d'altres, és un factor de transcripció que té un paper clau en la diferenciació cel·lular, en particular en el control de la diferenciació mieloide.
- **MAFB.**- Aquest gen amb una freqüència del 2%, pateix translocacions t(9;20) (p24q11) però actualment no se'n coneix l'expressió ni l'efecte d'aquesta translocació.

2. Alteracions en el gen p53

- Es localitza al cromosoma 17 regió p13.
- El gen p53 és un gen supressor de tumors. Quan la cèl·lula pateix un dany en el DNA, hipòxia, esgotament dels nucleòtids..., s'activa el factor de transcripció p53 que activa un gran nombre de gens responsables de la detenció del cicle cel·lular en G1, en G2 o de l'apoptosi.
- La progressió tumoral depèn de la inactivació d'aquest gen o de pèrdues al·lèliques.
- La deleció d'aquest gen s'ha associat amb un pronòstic desfavorable.

3. Deleció del cromosoma 13

- En pacients amb mieloma múltiple, les delecions del cromosoma 13 són detectades mitjançant citogenètica en un 15-20% dels casos i mitjançant la tècnica FISH del 32 al 55% dels casos.
- Les delecions en el cromosoma 13 rarament s'observen com a única anomalia i s'acostuma a associar amb:
 - 80%: t(4;14) o t(14;16)
 - 65%: add(1q)
 - 70%: delecions p53
 - 65%: hipodiploïdies

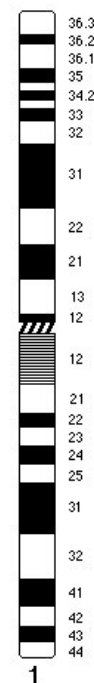


Imatge E.6 →
Cromosoma 13

- Es considera com un esdeveniment secundari, però acostuma a succeir en fases primerenques de la malaltia.
- La regió mínima comuna de deleció és a 13q14.
- La deleció del gen *rb-1* i del loci D13S319 són esdeveniments clau en l'evolució del mieloma.

4. Reordenaments en la secció q del cromosoma 1

- La duplicació de tot o part del braç q del cromosoma 1 i la translocació d'aquest braç, són aberracions secundàries que s'han associat amb la progressió tumoral i la malaltia avançada.
- Involucrant el cromosoma 1, s'acostumen a trobar les següents translocacions:
 - Regions del cromosoma 1q es transloquen amb els telòmers dels cromosomes 12,13,15,17,19,21 i 22.
 - LA translocació de tot el braç q (des del centròmer fins al satèl·lit) es produeix amb més freqüència amb el cromosoma 16.
- L'observació de còpies addicionals de la regió q del cromosoma 1 suggereix l'amplificació genètica dels gens relacionats amb el MM.



Imatge E.7 →
Cromosoma 1

4. RESULTATS OBTINGUTS. ANÀLISI I DISCUSSIÓ

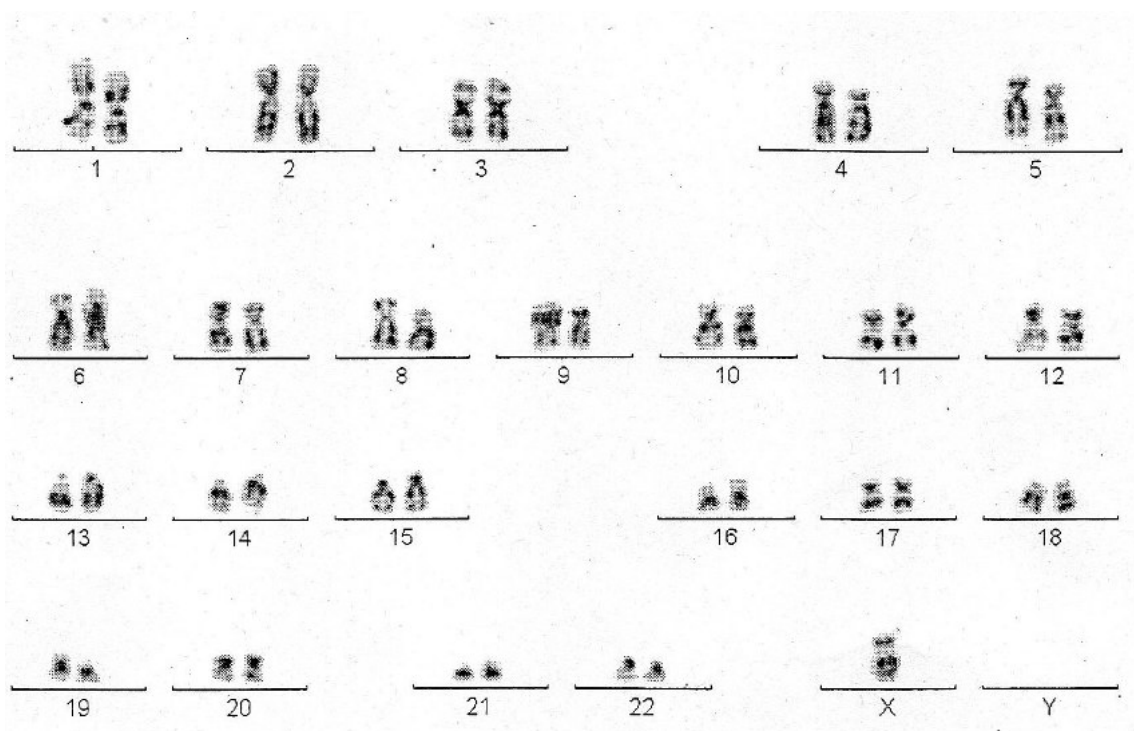
A partir de les mostres obtingudes en l'aspirat de moll d'os exposat en l'apartat anterior, es van realitzar dues proves complementàries: la citogenètica i la fluorescència d'hibridació in situ.

4.1. CITOGENÈTICA

En la citogenètica es mostren els cariotips analitzats a partir de 20 metafases procedents de la mostra de moll d'os sense estimulació en 72 hores. Els cariotips són representacions de les parelles de cromosomes (amb dos cromàtides) que presenten les cèl·lules d'en Jesús. Amb aquesta prova es pretén detectar aneuploidies i poliploidies, ja que són senyals de mala evolució de la malaltia.

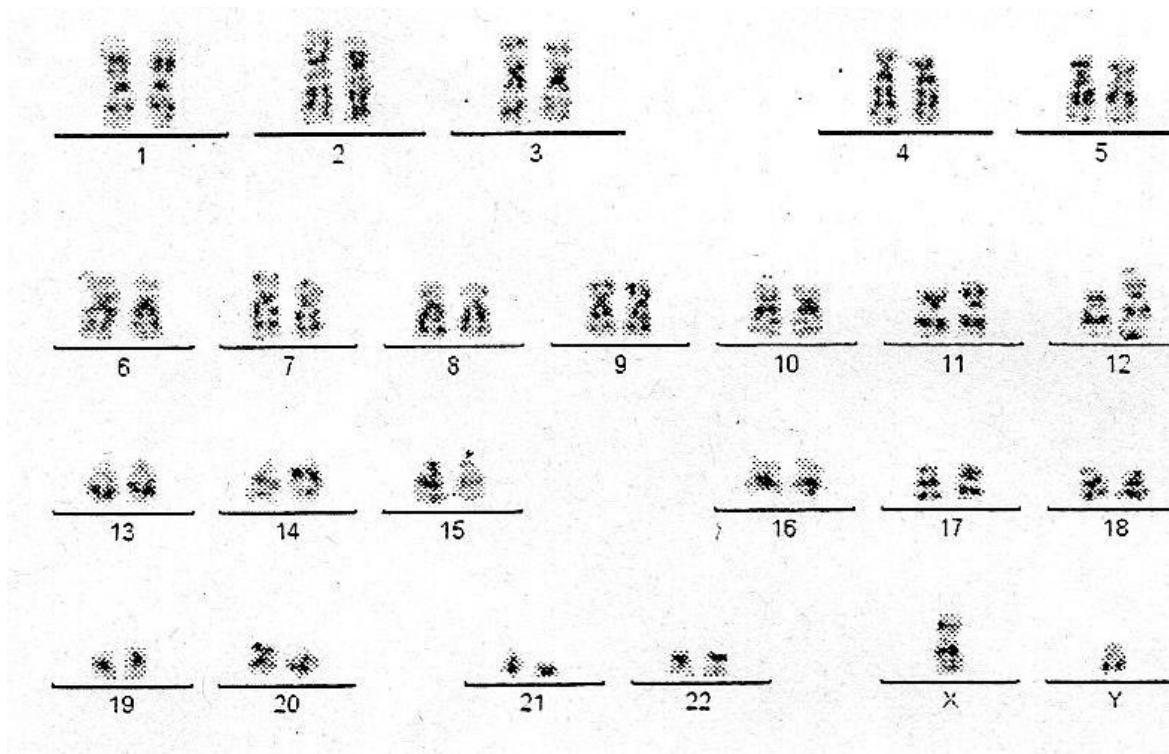
Dos exemples dels cariotips analitzats a partir de la mostra obtinguda mitjançant l'aspiració de moll d'os són els següents:

CARIOTIP 1



DESCRIPCIÓ

En aquest cariotip únicament s'observa una mutació evident, que és la manca del cromosoma Y en la vint-i-tresena parella de cromosomes.

CARIOTIP 2**DESCRPCIÓ**

En aquest cas, no s'observa cap mutació evident.

En cap dels dos cariotips no es mostraven mutacions genòmiques importants; llavors, es va decretar un pronòstic favorable pel pacient, ja que les mutacions per manca o superioritat de cromosomes acostumen a estar associades amb malalties severes.

4.2. FLUORESCÈNCIA D'HIBRIDACIÓ IN SITU (FISH)

Amb l'estudi FISH es pretén analitzar si un cromosoma ha patit alteracions, és a dir, translocacions, delecions, adicions...

En aquest estudi s'analitzen 100 interfases per interpretar correctament els resultats. D'aquestes cèl·lules analitzades es busquen el nombre de cèl·lules alterades en la secció que s'està estudiant i, a continuació, es calcula el percentatge de cèl·lules alterades. En funció del % i de la mutació estudiada, s'estableix un valor en el qual el resultat es considera positiu. Aquest valor és:

- En el cas de les **translocacions**: >10% = positiu
- En el cas de les **delecions**: >20% = positiu

En el cas d'en Jesús, únicament s'estudien les anomalies cromosòmiques representatives en la malaltia que presenta, el mieloma múltiple. Per tant, s'estudien la deleció del gen p53, la translocació t(4;14) i la translocació t(14;16).

Els resultats obtinguts són els següents:

ESTUDIO DE HIBRIDACIÓN "IN SITU" FLUORESCENTE (HISF) SOBRE CÉLULAS PLASMÁTICAS SELECCIONADAS

ANOMALÍA CROMOSÓMICA	CÉLULAS ANALIZADAS	CÉLULAS ALTERADAS	% CÉLULAS ALTERADAS	RESULTADO*
Tx IGH	0	0	0	NO REALIZADO
Del RB	0	0	0	NO REALIZADO
Del p53	100	0	0	NEGATIVO
t(11;14)	0	0	0	NO REALIZADO
t(4;14)	100	0	0	NEGATIVO
t(14;16)	100	0	0	NEGATIVO
Del 6q	0	0	0	NO PROCEDE

* INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS Traslaciones: > 10% = Positivo Delecciones: > 20% = Positivo

DESCRIPCIÓN

Les tres anomalies cromosòmiques estudiades han resultat ser negatives.

- **Del p53:** Aquest gen és supressor de tumors ja que al transcriure's, activa un gran nombre de gens responsables de la detenció del cicle cel·lular en G1, en G2 o de l'apoptosi. Per tant, si aquest gen està alterat, les cèl·lules poden proliferar més ràpidament i sense control, fent que el tumor s'expandeixi.

En el cas d'en Jesús, aquest gen no es troba alterat, fet que indica un **pronòstic favorable**.
- **t(4;14):** Aquesta translocació desregula dos gens prooncogènics, el FGFR3 i el MMSET, a l'intercanviar el seu promotor amb la IGH. El FGFR3 regula la proliferació i diferenciació cel·lular i el MMSET s'associa amb una alta activitat proliferativa. Per tant, en els dos casos, aquesta translocació provoca que les cèl·lules mielomatoses proliferin amb més llibertat.

En el cas d'en Jesús, aquest gen no es troba alterat, fet que indica un **bon pronòstic**.
- **t(14;16):** El gen CMAF és un factor de transcripció involucrat en la proliferació, la diferenciació i la resposta IL6. Si es dona aquesta translocació, aquest gen ajuda a la proliferació de les cèl·lules mielomatoses. En el cas d'en Jesús, aquest gen no està alterat, fet que indica un **bon pronòstic**.
- A més, es va estudiar el cromosoma 1, les alteracions del qual, ajuden a la progressió tumoral i a la malaltia avançada. En Jesús, però, tampoc presentava alteracions en aquest cromosoma.

5. CONCLUSIONS

PROBLEMA E.1: *Quines són les proves que permeten reconèixer les mutacions genòmiques i cromosòmiques?*

Les proves més utilitzades per reconèixer mutacions genòmiques i cromosòmiques són la citogenètica i el FISH.

PROBLEMA E.2: *Serem capaços d'interpretar els resultats de les proves genètiques d'un pacient amb mieloma múltiple?*

Hem estat capaços d'interpretar els resultats de les proves de citogenètica i de l'estudi FISH. Tot i això, els resultats obtinguts no són molt significatius ja que resulten totalment negatius.

**F. COM ES DIAGNOSTICA
UN POSSIBLE MIELOMA
MÚLTIPLE?**

F. COM ES DIAGNOSTICA UN POSSIBLE MIELOMA MÚLTIPLE (MM)?

1. INTRODUCCIÓ

En medicina, el diagnòstic és el procediment pel qual s'identifica una malaltia, una síndrome... El diagnòstic clínic estableix, a partir de símptomes, signes, o troballes en exploracions complementàries quina malaltia pateix una persona.

El **teorema de Bayes** ajuda en el diagnòstic d'una infermetat a partir dels símptomes i altres troballes que presenta el pacient, si les malalties són mútuament excloents, si es coneix les seves prevalences i la freqüència d'aparició de cada símptoma en cada malaltia.

Teorema de Bayes

Sea $\{A_1, A_2, \dots, A_i, \dots, A_n\}$ un conjunto de sucesos mutuamente excluyentes y exhaustivos, y tales que la probabilidad de cada uno de ellos es distinta de cero (o). Sea B un suceso cualquiera del que se conocen las probabilidades condicionales $P(B|A_i)$. Entonces, la probabilidad $P(A_i|B)$ viene dada por la expresión:

$$P(A_i|B) = \frac{P(B|A_i)P(A_i)}{P(B)}$$

donde:

- $P(A_i)$ son las probabilidades a priori.
- $P(B|A_i)$ es la probabilidad de B en la hipótesis A_i .
- $P(A_i|B)$ son las probabilidades a posteriori.

Thomas Bayes (1763)

Imatge F.1 → Teorema de Bayes

2. PLANTEJAMENT DEL PROBLEMA

A partir de diverses proves diagnòstiques ens proposem determinar:

PROBLEMA F.1: *Quin es el procés que segueixen els especialistes a l'hora de diagnosticar un mieloma múltiple?*

PROBLEMA F.2: *Seguint aquest procés i utilitzant la taula de criteris diagnòstics del mieloma múltiple, podem diagnosticar aquesta infermetat a partir dels resultats de les proves?*

3. METODOLOGIA

Quan un pacient és remès a hematologia amb un possible mieloma múltiple se li realitzen un seguit d'estudis generals que permeten identificar aquesta malaltia.

Les proves realitzades són:

1. Hemograma

L'hemograma permet detectar una **anèmia** en el pacient, una de les complicacions més comunes en pacients amb mieloma múltiple.

2. Estudi bioquímic

En un estudi bioquímic s'estudien diverses complicacions que podria presentar un pacient amb MM:

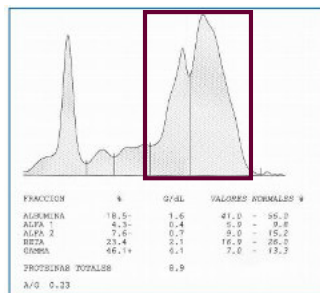
- La **funció renal**, que s'estudia a partir de la creatinina. Un augment de creatinina en sèrum indica una insuficiència renal.
- La **funció hepàtica**
- El **calci** en sèrum. Un augment de calci és un símptoma de la hipercalcèmia, una complicació comuna en el MM.
- Els ions en sèrum (Na, K, Ca...)

Tant l'anàlisi bioquímica com l'hemograma permeten estudiar la simptomatologia derivada del mieloma múltiple, coneguda com a **CRAB** (hipercalcèmia, insuficiència renal, anèmia i lesions òssies).

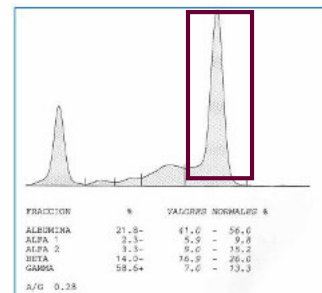
3. Estudi de proteïnes

En un estudi de proteïnes es realitza les següents proves:

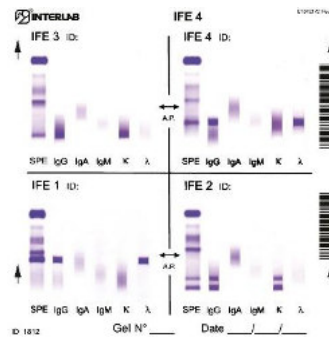
- Estudi de les **proteïnes totals** en el sèrum
- Estudi de l'**albúmina**
- **Proteïnograma**, on es realitza una *electroforesi* per buscar si hi ha component monoclonal i una *immunofixació* per, en cas que hi hagi component monoclonal, buscar a quina immunoglobulina concreta correspon.



Imatge F.2 → Electroforesis de proteïnes amb un component policlonal.



Imatge F.3 → Electroforesis de proteïnes amb un component monoclonal.



Imatge F.4 → Exemple d'immunofixació d'un component monoclonal.

Se'n distingeixen dos casos:

A. Mieloma múltiple secretor

- Les **proteïnes totals** en el sèrum augmenten ja que hi ha proliferació anormal de cèl·lules plasmàtiques atípiques que generen immunoglobulines.
- El percentatge d'**albúmina** en sang disminueix.
- En el **proteïnograma** es detecta un component monoclonal mitjançant electroforesi i amb immunofixació es detecta quin tipus d'immunoglobulina és la que ha proliferat neoplàsicament.

B. Mieloma múltiple no secretor

- Les **proteïnes totals** en el sèrum disminueixen ja que la proliferació anormal de cèl·lules plasmàtiques atípiques no genera immunoglobulines.
- El percentatge d'**albúmina** en sang no varia.
- En el **proteïnograma** no es detecta un component monoclonal mitjançant electroforesi. I aquest es detecta mitjançant l'estudi de cadenes lleugeres en sèrum, ja que l'índex kappa/lambda es veu alterat.

4. Estudi medul·lar

S'acostuma a realitzar un aspirat de moll d'os i una biòpsia per veure si la medul·la està afectada per la proliferació de cèl·lules plasmàtiques. Si la medul·la es veu afectada (més del 10% són cèl·lules plasmàtiques) es tracta d'un mieloma múltiple; en canvi, si aquesta no es veu afectada es tracta d'un plasmocitoma, que pot ésser ossi o extraossi.

5. Seriada òssia

La seriada òssia permet identificar lesions osteo-lítiques al llarg de l'esquelet del pacient.

6. TAC, RMN, PET/TAC

Aquestes imatges permeten veure amb més claredat els resultats obtinguts en la seriada òssia. A més, el PET/TAC detecta les zones amb un metabolisme més actiu, que solen ésser les zones on hi ha una proliferació neoplàsica.

4. RESULTATS OBTINGUTS ANÀLISI I DISCUSSIÓ

Els resultats de les proves realitzades al pacient i que s'han descrit amb anterioritat es presenten de manera resumida en aquest apartat.

1. Hemograma

L'anèmia va ser diagnosticada per la disminució de la quantitat d'hemoglobina continguda en els eritròcits.

2. Estudi bioquímic

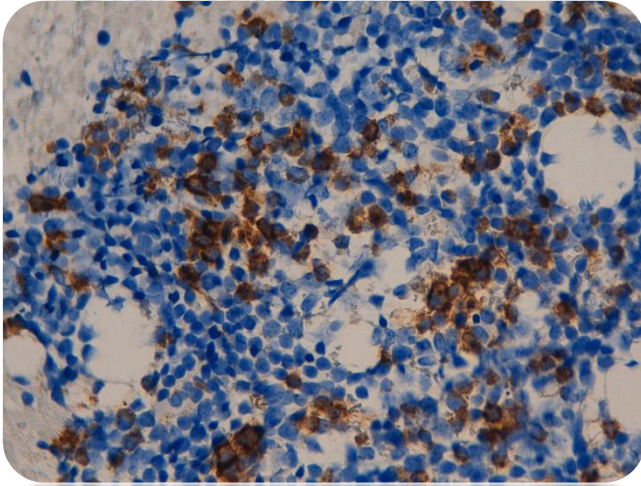
El pacient presentava insuficiència renal ja que la creatinina en sèrum estava elevada. Tot i això, no presentava hipercalcèmia, ja que el calci en sang estava dintre els límits.

3. Estudi de proteïnes

El pacient presentava una disminució en les proteïnes totals, el nivell d'albumina estava dintre dels límits i en el proteïnograma no hi havia component monoclonal però l'índex kappa/lambda estava alterat.

4. Estudi medul·lar

En l'estudi medul·lar es va observar com hi havia més del 10% de cèl·lules plasmàtiques en la medul·la òssia.



DESCRIPCIÓ

En aquesta imatge s'observa la medul·la òssia tenyida amb hematoxilina-eosina (blau) i les cèl·lules plasmàtiques tenyides amb CD138 (marró).

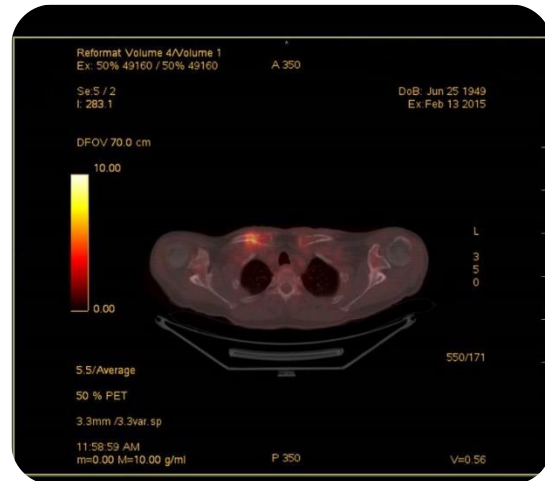
Com que el nombre de cèl·lules plasmàtiques és superior al 10% es pot dir que la medul·la òssia es veu afectada.

5. Seriada òssia

En la seriada òssia es van observar múltiples lesions osteo-lítiques de petita mida al llarg de tot l'esquelet.

6. TAC, RMN, PET/TAC

Tant en el TAC com en el PET, es percep una clara lesió amb fractura a la clavícula i diverses lesions al llarg de les costelles.



DESCRIPCIÓ

En la imatge de l'esquerra s'observa clarament la fractura de la clavícula dreta i en la imatge de la dreta s'aprecia una zona hipermetabòlica en la clavícula dreta, que correspon amb una zona neoplàsica.

Una vegada les proves van estar realitzades i els resultats interpretats es va diagnosticar un mieloma múltiple mitjançant la taula de criteris diagnòstics de MM.

CRITERIS DIAGNÒSTIC DEL MIELOMA MÚLTIPLE SIMPTOMÀTIC	
<u>Criteris diagnòstics</u>	<u>El pacient els presenta?</u>
Component monoclonal ¹ de qualsevol Ig en sèrum i/o orina.	Si (índex k/λ alterat)
Infiltració de cèl·lules plasmàtiques clonals en la medul·la òssia i/o plasmocitoma en una biòpsia tissular	Si
Simptomatologia derivada de l'afectació d'òrgans o teixits pel mieloma múltiple (CRAB)	Si
<i>Un o més dels següents CRAB²</i>	
Hipercalcèmia (calci corregit > 11,5 mg/dl o 1mg/dl per damunt de la normalitat)	No
Insuficiència renal (creatinina ≥ 2mg/dl)	Si
Anèmia (hemoglobina < 10g/dl o descens de 2g/dl per sota de la normalitat)	Si
Infermetat òssia (lesions lítiques o osteoporosi amb fractures)	Si
Altres: hiperviscositat simptomàtica, amiloïdosis, infeccions de repetició...	No
<p>¹ En pacients sense component monoclonal (CM) detectable, el quocient k/λ sèric alterat es un substitut vàlid. Els pacients sense CM en sèrum o orina i amb un quocient k/λ normal han de presentar ≥10% de plasmocitosis medul·lar per a que es consideri que presenten un mieloma múltiple no secretor. En els pacients amb amiloïdosi tissular trobada mitjançant biòpsies i/o infermetats sistemàtiques per dipòsit de cadenes lleugeres, es considerarà que existeix mieloma si tenen >30% de plasmocitosis medul·lar i/o infermetat òssia.</p> <p>² Degut a la proliferació clonal de cèl·lules plasmàtiques, descartant altres causes. CRAB: hipercalcèmia, insuficiència renal, anèmia i lesions òssies.</p>	

Per tant, aquest pacient es pot diagnosticar amb un mieloma múltiple i com que no es detecta un component monoclonal es pot afirmar que es tracta d'un MIELOMA MÚLTIPLE NO SECRETOR.

5. CONCLUSIONS

PROBLEMA F.1: *Quin és el procés que segueixen els especialistes a l'hora de diagnosticar un mieloma múltiple?*

El procés que segueixen els especialistes és:

1. Hemograma
2. Bioquímica
3. Estudi de les proteïnes
4. Estudi medul·lar
5. Seriaada òssia
6. TAC, RMN i PET/TAC

PROBLEMA F.2: *Seguint aquest procés i utilitzant la taula de criteris diagnòstics del mieloma múltiple, podem diagnosticar aquesta infermetat a partir dels resultats de les proves?*

Hem pogut identificar que es tractava d'un mieloma múltiple no secretor.



CONVIVINT AMB LA MALALTIA



EL REPORTATGE: CONVIVINT AMB LA MALALTIA

1. INTRODUCCIÓ

“Convivint amb la malaltia” és un reportatge que té com a objectiu mostrar com és la vida d’una persona recentment diagnosticada de càncer (mieloma múltiple) i quins canvis ha patit en el dia a dia a partir d’aquest diagnòstic, així com la vivència de les persones que estan al seu costat. També es vol mostrar quins són els tractaments que, actualment, ofereix la medicina i exposar el concepte d’assaig clínic.

El mieloma múltiple és un càncer de cèl·lules plasmàtiques i una malaltia crònica, és a dir, que és per tota la vida. El primer tractament resulta indispensable per una millora de la qualitat de vida dels pacients, ja que com més eficaç sigui aquest tractament inicial, més disminuirà la càrrega tumoral i la recaiguda trigarà més en aparèixer.

2. EL RODATGE

2.1. ELS PERSONATGES

Aquest reportatge es centra en la història del nostre protagonista, en Jesús Martínez. Ell ens explica la seva experiència des del dia en que va anar a l’hospital per un dolor en la clavícula dreta fins la seva recuperació després d’un auto-transplantament de medul·la òssia.

Des d’un punt de vista mèdic s’ha comptat amb la col·laboració del Dr. Antonio Garcia Guiñón, un dels metges especialistes de la Unitat d’Hematologia de l’Hospital Arnau de Vilanova de Lleida. Durant l’entrevista, ens va explicar que era el mieloma múltiple, que era un assaig clínic i en que consistia l’assaig clínic en el qual participava en Jesús.



Jesús Martínez



Antoni García

2.2. ESPAIS EN QUE ES RODARÀ

HOSPITAL UNIVERSITARI ARNAU DE VILANOVA



Direcció: Avinguda Alcalde Rovira Roure, 80

Localitat: 25198, Lleida

Telèfon: 973 70 52 00

Fax: 973 24 87 54

E-mail: atencioalciutada.lleida.ics@gencat.cat

INSTITUT



Direcció: ...



Localitat: 25001, Lleida

Telèfon: ...

E-mail:

2.3. GUIÓ TÈCNIC

A partir de les entrevistes realitzades a en Jesús Martínez i al doctor Antoni Guiñón, dels coneixements adquirits al fer l'apartat "Estudi de la malaltia" i de l'ajuda del Salvador Pont (tècnic de so de TV3) i de l'Adriel Bustos; s'ha elaborat el reportatge següent.

FRAGMENT DEL VÍDEO	TÍTOL	PROTAGONISTES	TEMA TRACTAT	FONTS ORALS	DURADA
	Què és el mieloma múltiple?	Veü en off	Exposició: en què consisteix el MM i quines complicacions deriven d'aquesta malaltia.	Antonio Garcia Guiñón	2' 44"
	Comunicació del diagnòstic	Jesús Martínez	En Jesús explica el moment en que el metge de l'hospital li comunica que el dolor a la clavícula es deu a un tumor.	Jesús Martínez	1' 43"
	Com et canvia la vida?	Jesús Martínez	En Jesús explica quines activitats ha hagut de deixar de fer a causa de la malaltia i els canvis d'humor al llarg d'aquest procés de tractament tan dur.	Jesús Martínez	1'15"
	Oferiment de participar en un assaig clínic	Antonio Garcia Guiñón Jesús Martínez	L'Antoni exposa en que consisteix l'assaig clínic en el qual participa el Jesús. En Jesús explica com viu el tractament de quimioteràpia	Antonio García Guiñón Jesús Martínez	2'25"
	Què és un assaig clínic?. Quines són les seves fases? Quin avantatge suposa participar-hi?	Antonio Garcia Guiñón	L'Antoni exposa en que consisteix un assaig clínic, quines són les seves fases i quin/s avantatge/s suposa participar en un assaig clínic	Antonio Garcia Guiñón	3'44"
	Com es planteja el futur?	Veü en off	Es relata quin és el somni d'en Jesús i quins canvis farà per poder gaudir al màxim del dia a dia	Jesús Martínez	26"

COCLUSIONS FINALS

D'acord amb els objectius que ens vàrem proposar a l'inici del treball, podem extreure les següents conclusions:

ESTUDI DE LA MALALTIA

OBJECTIU 1: *Reproduir les diferents proves que es realitzen en un pacient amb mieloma múltiple, des dels símptomes fins a la genètica. Demostrar, que per arribar a un diagnòstic precís, es necessita la participació de diverses especialitats mèdiques.*

Hem estat capaços de reproduir les diferents proves realitzades a un pacient amb mieloma múltiple arribant a unes determinades conclusions englobades en cadascun dels apartats del treball: clínica, radiodiagnòstic, anatomia patològica, hematologia i genètica mèdica, especialitats mèdiques des de les quals es realitzen les esmentades proves per arribar al diagnòstic final de mieloma múltiple no secretor.

A. CLÍNICA

PROBLEMA A1: *Podrem corroborar si una persona pateix mieloma múltiple si es compara els seus símptomes (o els símptomes associats a altres malalties derivades del mieloma múltiple) amb els que s'atribueixen més comunament a través de la diagnosi clínica d'aquesta malaltia?*

Si que hem pogut corroborar que el nostre pacient pateix mieloma múltiple ja que presenta alguns dels símptomes més característics d'aquesta malaltia. Els més rellevants són: osteoporosi, infeccions de repetició i anèmia.

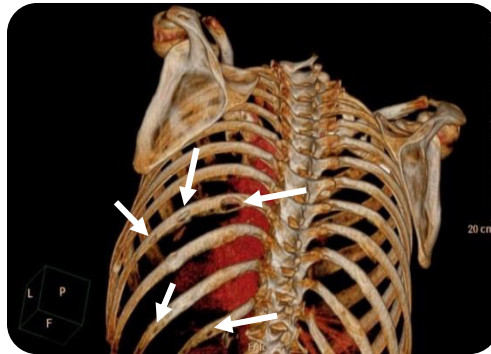
B. RADIODIAGNOSTIC

PROBLEMA B1: *A quin o quins teixits afecta el mieloma múltiple i quines complicacions provoca?*

El mieloma múltiple, al ser una proliferació neoplàsica de cèl·lules plasmàtiques caracteritzada per una acumulació clonal de cèl·lules plasmàtiques atípiques en la medul·la òssia, afecta principalment als ossos que presenten medul·la òssia vermella, ja que és el lloc on es du a terme l'hematopoesi, que consisteix en la producció de cèl·lules sanguínies. Al mieloma múltiple aquest procés es veu afectat i provoca un deteriorament de la resta de l'os; aquest fet ocasiona fractures o perforacions en els ossos.

PROBLEMA B2: Serem capaços d'identificar les lesions òssies en un pacient amb mieloma múltiple?

Hem estat capaços de localitzar les lesions òssies en el pacient amb mieloma múltiple. Hem pogut identificar una clara fractura en la clavícula dreta i considerables perforacions al llarg de l'estèrnum, les costelles i la columna vertebral.



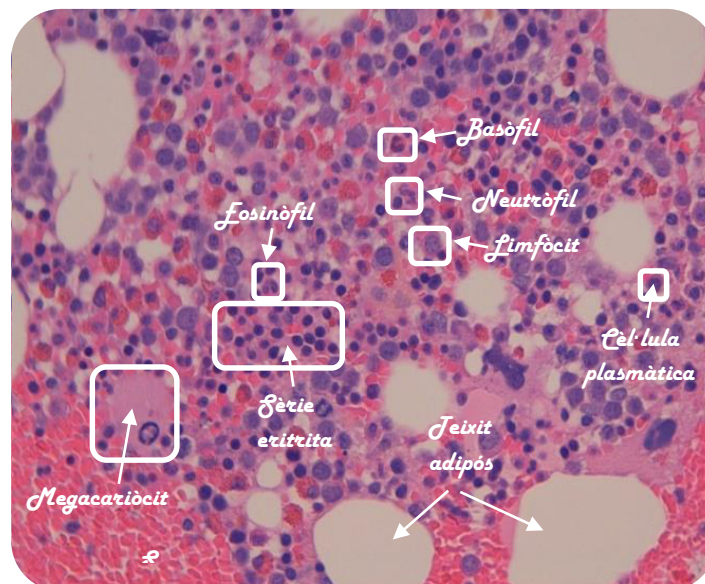
PROBLEMA B3: Serem capaços de diferenciar el teixit ossi d'una persona amb mieloma múltiple del d'una que no el pateix?

Hem pogut diferenciar clarament i amb força facilitat el teixit ossi d'una persona amb mieloma múltiple del d'un que no el pateix, ja que, com anteriorment s'ha explicat, la persona que es veu afectada per un mieloma múltiple presenta lesions lítiques, que poden arribar a tenir una mida considerable i que, per tant, són fàcils de discernir.

C. ANATOMIA PATOLÒGICA

PROBLEMA C1: Serem capaços d'identificar els tipus de cèl·lules en les biòpsies del pacient amb mieloma múltiple?

Hem estat capaços d'identificar cèl·lules de les tres sèries cel·lulars: limfoide, eritrítica i megacariocítica.



PROBLEMA C2: Serem capaços d'interpretar els resultats de les biòpsies realitzades amb diferents tincions i donar un diagnòstic de la malaltia a partir d'aquestes?

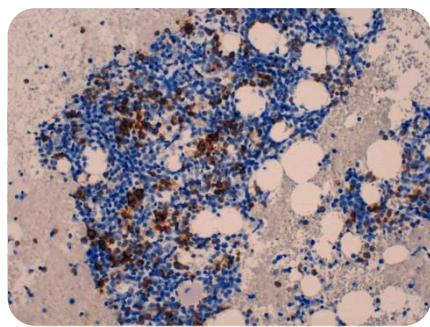
Hem pogut interpretar els resultats de les biòpsies i hem arribat al següent diagnòstic:

- BIOPSIA DE LES PARTS TOVES: Plasmocitoma
- BIOPSIA DE MOLL D'ÓS: Mieloma múltiple

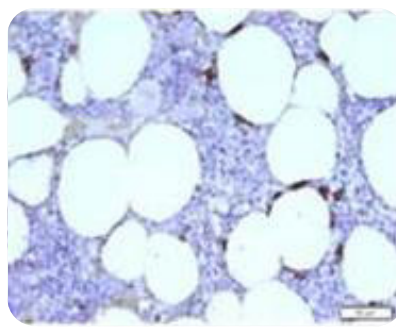
DIAGNÒSTIC FINAL: Mieloma múltiple amb un plasmocitoma extra-ossi a la clavícula.

PROBLEMA C3: Serem capaços de diferenciar una biòpsia d'un pacient sa de la d'un pacient que pateix mieloma múltiple?

Hem estat capaços de diferenciar una biòpsia d'un pacient sa de la d'un pacient amb mieloma múltiple perquè la biòpsia del pacient malalt presenta una alta positivitat pel marcador CD138 (marcador de cèl·lules plasmàtiques); en canvi, la biòpsia del pacient sa, únicament mostra petites zones on aquest marcador és positiu.



Pacient amb MM



Pacient sa

D. HEMATOLOGIA

PROBLEMA D1: Serem capaços d'interpretar les anàlisis d'un pacient amb mieloma múltiple?

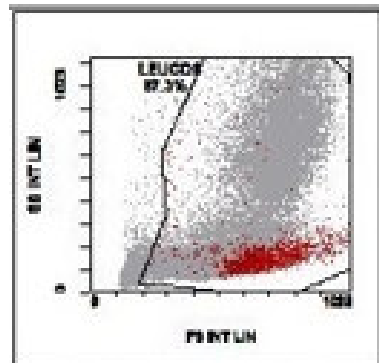
A partir dels resultats de les anàlisis, hem estat capaços de detectar que el mieloma múltiple és no secretor perquè no presenta component monoclonal en el proteïnograma; que pateix una insuficiència renal, al tenir el filtrat glomerular considerablement disminuït i una anèmia, ja que es constata una disminució en l'hemoglobina continguda en els eritròcits.

PROBLEMA D2: Serem capaços d'interpretar un aspirat de moll d'os d'un pacient amb mieloma múltiple?

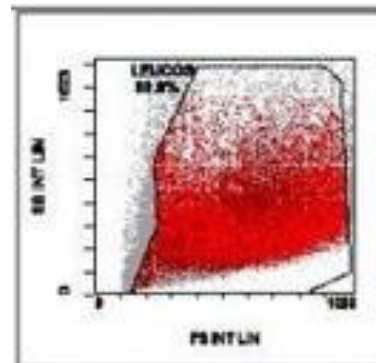
Hem estat capaços d'interpretar l'aspirat de moll d'os d'un pacient amb mieloma múltiple perquè mostra les cèl·lules plasmàtiques considerablement augmentades, concretament un 40%.

PROBLEMA D3: Serem capaços de distingir una immunofenotipació d'un pacient sa i la d'un pacient que presenta la malaltia?

Hem estat capaços de distingir una immunofenotipació d'un pacient sa i la d'un pacient amb mieloma múltiple perquè el pacient malalt presenta hipercel·lularitat, que es tradueix en un augment de punts en els gràfics.



Pacient sa



Pacient amb MM

PROBLEMA D4: Serem capaços d'explicar els resultats de la immunofenotipació i relacionar-los amb el mieloma múltiple?

Hem estat capaços de comprendre els resultats dels gràfics de la immunofenotipació:

Les cèl·lules plasmàtiques d'un pacient sa són:

$CD138 + / CD38 + / CD19 + / CD56 -$

Les cèl·lules plasmàtiques d'un pacient anònim amb mieloma múltiple són:

$CD138 + / CD38 + / CD19 - / CD56 +$

E. GENÈTICA MÈDICA

PROBLEMA E.1: Quines són les proves que permeten reconèixer les mutacions genòmiques i cromosòmiques?

Les proves més utilitzades per reconèixer mutacions genòmiques i cromosòmiques són la citogenètica i el FISH.

PROBLEMA E.2: Serem capaços d'interpretar els resultats de les proves genètiques d'un pacient amb mieloma múltiple?

Hem estat capaços d'interpretar els resultats de les proves de citogenètica i de l'estudi FISH. Tot i això, els resultats obtinguts no són molt significatius ja que resulten totalment negatius.

F. COM ES DIAGNOSTICA UN POSSIBLE MIELOMA MÚLTIPLE?

PROBLEMA F.1: Quin és el procés que segueixen els especialistes a l'hora de diagnosticar un mieloma múltiple?

El procés que segueixen els especialistes és:

- ① Hemograma
- ② Bioquímica
- ③ Estudi de les proteïnes
- ④ Estudi medul·lar
- ⑤ Seriado òssia
- ⑥ TAC, RMN i PET/TAC

PROBLEMA F.2: Seguint aquest procés i utilitzant la taula de criteris diagnòstics del mieloma múltiple, podem diagnosticar aquesta infermetat a partir dels resultats de les proves?

Hem pogut identificar que es tractava d'un mieloma múltiple no secretor.

CONVIVINT AMB LA MALALTIA

OBJECTIU 1: Donar a conèixer el dia a dia d'una persona diagnosticada de mieloma múltiple i explicar, mitjançant un vídeo-reportatge, que és, quins avenços s'han fet en el seu guariment; mostrar què és un assaig clínic i, més concretament, en què consisteix l'assaig en el que el nostre pacient ha tingut la sort de participar.

Hem assolit el nostre objectiu ja que hem estat capaços d'elaborar un reportatge en el qual es mostra les emocions i els canvis en el dia a dia d'algú que ha estat recentment diagnosticat de mieloma; sinó que, a més a més, s'ha introduït talls de l'entrevista amb el doctor de l'hospital que el tracta parlant sobre què és un assaig clínic i en què consisteix el tractament al qual el pacient està sotmès.



Link per accedir al vídeo: <https://youtu.be/KEO76kLPubs>

OBJECTIU 2: Elaborar un vídeo-reportatge didàctic, entenedor i amè sobre el mieloma múltiple i el seu tractament, explicat en primera persona.

L'assoliment d'aquest objectiu, però, no el podem jutjar nosaltres, sinó que ho hauran de fer les persones que el visualitzin.

DIFICULTATS I LIMITACIONS

A mesura que anava avançant amb el meu treball, els coneixements necessaris per comprendre les diverses proves i els resultats d'aquestes no estaven al meu abast. Quan ho intentava resoldre sola amb l'ajuda d'internet, apareixien noves proves que no havia tingut en compte, fent que el treball s'estengués considerablement.

La informació disponible sobre el mieloma múltiple és molt àmplia. Sovint els articles són molt específics, en anglès i en un vocabulari tècnic molt elevat. El fet d'intentar comprendre uns determinats resultats, em conduïen freqüentment a una cerca d'informació constant, havent de posar límits a aquesta recerca.

En aquest aspecte ha estat imprescindible l'ajuda dels diferents metges especialistes de l'Hospital Universitari Arnau de Vilanova.

Una altra de les dificultats ha estat l'elaboració i muntatge del reportatge. En primer lloc, calia seleccionar molt bé els minuts de gravació per tal que fossin prou representatius; el procediment d'edició ha estat força complex, atès que mai havia treballat amb un material audiovisual.

AGRAÏMENTS

Aquest apartat, tot i que es troba al final del treball, no és pas menys important. En ell s'hi recull el nom de totes aquelles persones que m'han ajudat en la seva realització, i sense les quals, difícilment l'hauria pogut dur a terme.

A la meva tutora i professora de Biologia, per guiar-me en aquest treball de recerca, pels contactes establerts amb diferents especialistes i pel seu suport durant les visites a l'hospital.

Al Jesús Martínez, diagnosticat amb mieloma múltiple, per la seva predisposició, per la seva col·laboració, per la seva valentia... i per tantes altres coses. Sense la seva vitalitat i el seu esperit lluitador hagués estat molt difícil, per no dir impossible, endinsar-me en l'estudi de la malaltia.

A la Dra. Marina Pardina, cotutora del treball a través del projecte *Itinera* de la UdL, professora de la facultat de medicina i cap de radiologia de l'Hospital Arnau de Vilanova, pel seu suport tècnic en l'apartat de radiodiagnòstic.

Als diferents facultatius especialistes de l'Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Sense la seva col·laboració no hauria pogut disposar i entendre les diferents proves diagnòstiques realitzades a en Jesús i aprofundir en el coneixement del mieloma múltiple.

- Dra. Maria José Panadès, cap de secció d'anatomia patològica. Pels seus ànims constants i la seva expertesa en la seva àrea.
- Dr. Antoni Garcia Guiñon, especialista d'hematologia i referent mèdic a l'hospital d'en Jesús. Per la seva participació en el reportatge sobre la malaltia i per la seva exposició entenedora dels temes amb un grau de dificultat elevat.
- Dra. Montserrat Teixidó Amorós, especialista d'anàlisis clíniques. Per la documentació facilitada i els coneixements en la interpretació de diferents proves diagnòstiques.
- Dr. Gonzalo Cao Baduell, especialista d'anàlisis clíniques i pare d'una de les meves amigues. Per la seva predisposició i suport en la interpretació de les anàlisis clíniques.

A la família d'en Jesús: la seva dona Manoli i als seus fills.

Al Salvador Pont, tècnic de so de TV3 i amic dels meus pares, a Juan C. Larumbe, informàtic, i a l'Adriel Bustos, amic i company de batxillerat, pels seus consells en l'edició del reportatge.

A la meva família, sobre tot a la meva mare, pel seu suport i ànims constants durant tots els dies que ha comportat la realització d'aquest treball.

Als meus amics, perquè conjuntament hem pogut compartir les dures hores de feina i oferir-nos suport.

Moltes gràcies a tots!

BIBLIOGRAFIA

INFORMACIÓ

RSNA. (25 de setembre de 2014). Exploración del cuerpo por TAC. Consultada el 27 de juny de 2015, a <http://www.radiologyinfo.org/sp/info.cfm?pg=bodyct>

MEDLINE PLUS. (11 de setembre de 2012). Tomografía computarizada. Consultada el 23 de juliol de 2015, a <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/003330.htm>

MONOGRAFÍAS. (20 de març de 2012). Anatomía del sistema óseo. Consultada el 23 de juliol de 2015, a <http://www.monografias.com/trabajos83/anatomia-del-sistema-oseo/anatomia-del-sistema-oseo.shtml#elesquelea>

NIH. Diccionario de cáncer. Consultada el 17 de juliol de 2015, a <http://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario?CdrID=349382>

AMERICAN CANCER SOCIETY. (4 d'abril de 2014). ¿Qué es metástasis?. Consultada el 17 de juliol de 2015, a <http://www.cancer.org/espanol/cancer/mielomamultiple/guiadetallada/mieloma-multiple>

DEFINICIÓN. Definición de enema. Consultada el 27 de juliol de 2015, a <http://definicion.de/enema/>

AUGUSTO BRAZZINI, MALÚ ARIAS I VÍCTOR MÉNIZ. Desarrollo de la Radiología. Centenario del descubrimiento de los Rayos X. Consultada el 7 d'agost de 2015, a http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/spmi/v09n1/des_radio.htm

PRINCESSANITA.(20 d'abril de 2011). Introduccion de la historia de la radiologia. Consultada el 7 d'agost de 2015, a <http://es.slideshare.net/PRINCESSANITA/introduccion-de-la-historia-de-la-radiologia>

MEDILINEPLUS.(28 de juliol de 2015).Biopsia de medul-la ósea. Consultada el 7 d'agost de 2015, a <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/003934.htm>

10UNIOVI.III Evolución històrica de la anatomia patològica. Consultada el 8 d'agost de 2015, a http://www10.uniovi.es/anatopatodon/modulo1/tema01_introduccion/03evolucion.htm

HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMÓN Y CAJAL. Biopsia de medul-la ósea. Consultada el 8 d'agost de 2015, a http://www.madrid.org/cs/Satellite?cid=1142430785460&language=es&pagename=HospitalRamonCajal%2FPage%2FHRYC_contenidoFinal

MEDILINE PLUS.(28 de juliol de 2015). Anemia. Consultada el 12 d'agost de 2015, a <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000560.htm>

ENCICLOPEDIASALUD.COM.(12 de febrer de 2015). Definición de adipocito. Consultada el 12 d'agost de 2015, a <http://www.encyclopediasalud.com/definiciones/adipocito>

ENCICLOPEDIASALUD.COM.(12 de febrer de 2015). Definición de anticuerpo. Consultada el 12 d'agost de 2015, a <http://www.encyclopediasalud.com/definiciones/anticuerpo>

ENCICLOPEDIASALUD.COM.(12 de febrer de 2015). Definición de anticuerpo monoclonal. Consultada el 13 d'agost de 2015, a <http://www.encyclopediasalud.com/definiciones/anticuerpo-monoclonal>

ENCICLOPEDIASALUD.COM.(12 de febrer de 2015). Definición de antígeno. Consultada el 13 d'agost de 2015, a <http://www.encyclopediasalud.com/definiciones/antigeno>

ENCICLOPEDIASALUD.COM.(12 de febrer de 2015). Definición de formol. Consultada el 14 d'agost de 2015, a <http://www.encyclopediasalud.com/definiciones/formol>

ENCICLOPEDIASALUD.COM.(12 de febrer de 2015). Definición de oncogén. Consultada el 14 d'agost de 2015, a <http://www.encyclopediasalud.com/definiciones/oncogen>

WEEBLY. Reacció antigen-anticòs. Consultada el 25 d'agost de 2015, a <http://biopili.weebly.com/reaccioacute-antigen-anticograves.html>

LEICA. Novocastra CD138. Consultada el 25 d'agost de 2015, a <http://www.leicabiosystems.com/es/ihc-ish/reactivos-novocastra/reactivos-bond/sistemas-de-deteccion/bond-detection/anticuerpos-primarios-para-ihc/detalles/product/cd138-syndecan-1/>

- DICCIONARIO DE CÁNCER. Inmunohistoquímica. Consultada el 25 d'agost de 2015, a <http://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario?cdrid=653117>
- MEDILINEPLUS.(3 d'agost de 2015). Conteo sanguíneo completo. Consultada el 25 d'agost de 2015, a https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/esp_presentations/100152_1.htm
- MEDILINEPLUS.(18 de novembre de 2013). Cèl·lulas madre. Consultada el 25 d'agost de 2015, a <https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/stemcells.html>
- DICCIONARI INVERS DE LA LLENGUA CATALANA. Fenotip. Consultada el 25 d'agost de 2015, a <http://dilc.org/fenotip/>
- DICCIONARI INVERS DE LA LLENGUA CATALANA. Genotip. Consultada el 25 d'agost de 2015, a <http://dilc.org/genotip/>
- GENETICS HOME REFERENCE.(octubre de 2012). 1q21.1 microdeletion. Consultada el 25 d'agost de 2015, a <http://ghr.nlm.nih.gov/condition/1q211-microdeletion>
- SIGNIFICADOS. Significado de Patogenia. Consultada el 26 d'agost de 2015, a <http://www.significados.com/patogenia/>
- UWHEALTH.(9 de setembre de 2014). Electroforesis de proteïnes séricas. Consultada el 26 d'agost de 2015, a <http://www.uwhealth.org/spanishhealth/topic/medicaltest/electroforesis-de-prote%C3%ADnas-s%C3%A9ricas/hw43650.html>
- MEDICINA MOLECULAR. Apoptosis. Consultada el 26 d'agost de 2015, a <http://medmol.es/glosario/60/>
- LEICA. Novocastra CD38. Consultada el 25 d'agost de 2015, a <http://www.leicabiosystems.com/es/ihc-ish/reactivos-novocastra/anticuerpos-primarios/detalles/product/cd38-1/>
- LEICA. Novocastra CD19. Consultada el 25 d'agost de 2015, a <http://www.leicabiosystems.com/es/ihc-ish/reactivos-novocastra/anticuerpos-primarios/detalles/product/cd19/>
- LEICA. Novocastra CD45. Consultada el 25 d'agost de 2015, a <http://www.leicabiosystems.com/es/ihc-ish/reactivos-novocastra/anticuerpos-primarios/detalles/product/cd45/>
- LEICA. Novocastra CD56. Consultada el 25 d'agost de 2015, a <http://www.leicabiosystems.com/es/ihc-ish/reactivos-novocastra/anticuerpos-primarios/detalles/product/cd56-ncam/>
- NIH. Diccionario de cáncer. Consultada el 26 d'agost de 2015, a <http://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario?cdrid=270732>
- NIH. Diccionario de cáncer. Consultada el 26 d'agost de 2015, a <http://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario?CdrID=270733>
- Dr. Alberto Martín Lasa. Hipoalbuminemia. Consultada el 26 d'agost de 2015, a http://www.portalesmedicos.com/diccionario_medico/index.php/Hipoalbuminemia
- NIH. Diccionario de cáncer. Consultada el 26 d'agost de 2015, a <http://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario?cdrid=411372>
- KIDSHEALTH. Análisis de sangre: lactato deshidrogenasa (LDH). Consultada el 26 d'agost de 2015, a http://kidshealth.org/parent/en_espanol/medicos/test_ldh_esp.html
- MEDILINEPLUS. (11 d'agost de 2015).Crioglobulinemia. Consultada el 26 d'agost de 2015, a <https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000540.htm>
- MEDILINEPLUS. (11 d'agost de 2015).Prednisona. Consultada el 26 d'agost de 2015, a <https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/druginfo/meds/a601102-es.html>
- VADEMECUM. (25 de gener de 2014).Melfalan. Consultada el 2 de setembre de 2015, a <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/m013.htm>
- VADEMECUM. (20 d'octubre de 2009).Ciclofosfamida. Consultada el 2 de setembre de 2015, a <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/c049.htm>

- CHEMOCARE. Talidomida. Consultada el 2 de setembre de 2015, a <http://www.chemocare.com/es/chemotherapy/drug-info/talidomida.aspx>
- FIBAO. (22 de gener de 2008). Proteasoma. Consultada el 2 de setembre de 2015, a <http://medmol.es/glosario/89/>
- CHEMOCARE. Bortezomib. Consultada el 2 de setembre de 2015, a <http://www.chemocare.com/es/chemotherapy/drug-info/bortezomib.aspx>
- PARTE DE BUPA. ¿Qué estudia la hematología?. Consultada el 3 de setembre de 2015, a <http://www.sanitas.es/sanitas/seguros/es/particulares/biblioteca-de-salud/prevencion-salud/hematologia.html>
- SCRIB. Historia de la hematología. Consultada el 3 de setembre de 2015, a <http://es.scribd.com/doc/50580351/Historia-de-la-hematologia#scribd>
- MMRF. Multiple Myeloma Symptoms. Consultada el 8 de setembre de 2015, a <http://www.themmr.org/multiple-myeloma/symptoms/>
- WE ARE MACMILLAN. (1 de febrer de 2013). Symptoms of myeloma. Consultada el 8 de setembre de 2015, a <http://www.macmillan.org.uk/Cancerinformation/Cancertypes/Myeloma/Symptomsdiagnosis/Symptoms.aspx>
- HEALTHLINE. (17 de novembre de 2014). Symptoms & Signs of Multiple Myeloma. Consultada el 8 de setembre de 2015, a <http://www.healthline.com/health/cancer/multiple-myeloma-signs-symptoms#Symptoms4>
- TODOPAPÁS. Letargia. Consultada el 10 de setembre de 2015, a <http://www.todopapas.com/diccionario/pediatria/letargia-1883>
- THE FREE DICTIONARY. Estupor. Consultada el 10 de setembre de 2015, a <http://es.thefreedictionary.com/estupor>
- MICEREBRO.COM. Convulsiones. Consultada el 10 de setembre de 2015, a <http://www.micerebro.com/seizure1.shtml>
- CCM. (Juliol de 2015). Polidipsia- Definición. Consultada el 10 de setembre de 2015, a <http://salud.ccm.net/faq/15767-polidipsia-definicion>
- CCM. (Juliol de 2015). Poliuria- Definición. Consultada el 10 de setembre de 2015, a <http://salud.ccm.net/faq/8247-poliuria-definicion>
- MEDILINEPLUS. (11 d'agost de 2015). Nefritis intersticial. Consultada el 10 de setembre de 2015, a <https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000464.htm>
- ENCICLOPEDIASALUD.COM. (25 de desembre de 2013). Definición de hemograma. Consultada el 10 de setembre de 2015, a <http://www.encyclopediasalud.com/definiciones/hemograma>
- TECUIDAMOS. Proteinograma. Consultada el 10 de setembre de 2015, a <http://www.mapfre.es/salud/es/cinformativo/proteinograma.shtml>
- MEDILINEPLUS. (9 de setembre de 2015). Neuropatía periférica. Consultada el 10 de setembre de 2015, a <https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000593.htm>
- MEDILINEPLUS. (9 de setembre de 2015). Macroglosia. Consultada el 10 de setembre de 2015, a <https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/002250.htm>
- CONCEPTO DEFINICIÓN. (7 de maig de 2014). Definición de cardiomegalia. Consultada el 10 de setembre de 2015, a <http://conceptodefinition.de/cardiomegalia/>
- MEDILINEPLUS. (9 de setembre de 2015). Síndrome del túnel carpiano. Consultada el 10 de setembre de 2015, a <https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000433.htm>
- MEDILINEPLUS. (9 de setembre de 2015). Síndrome nefrótico. Consultada el 10 de setembre de 2015, a <https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000490.htm>
- SALUDMÉDICA. (20 de febrer de 2011).Visceromegalia. Consultada el 10 de setembre de 2015, a <https://www.saludmedica.com/tema/visceromegalia>
- WIKIPEDIA. (12 de novembre de 2015).Astenia. Consultada el 12 de novembre de 2015, a <https://es.wikipedia.org/wiki/Astenia>

- CIREN. (21 de setembre de 2010). Síndrome POEMS: revisió de bibliografia. Consultada el 28 de novembre de 2015 a: <http://www.neurologia.com/pdf/Web/5301/bg010044.pdf>
- NEWSMEDICAL (28 de novembre de 2015). ¿Qué es la medula ósea?. Consultada el 28 de novembre de 2015 a: [http://www.news-medical.net/health/What-is-Bone-Marrow-\(Spanish\).aspx](http://www.news-medical.net/health/What-is-Bone-Marrow-(Spanish).aspx)
- TECUIDAMOS. Proteïnograma. Consultada el 3 de desembre de 2015 a: <http://www.mapfre.es/salud/es/cinformativo/proteinograma.shtml>
- KIDSHEALTH. (agost de 2014). Análisis de sangre: inmunoglobulinas (IgA, IgG, IgM). Consultada el 3 de desembre de 2015 a: http://kidshealth.org/parent/en_espanol/medicos/test_immunoglobulins_esp.html#
- YALEMEDICALGROUP. (16 d'abril de 2012). Proteïna de Bence-Jones (en orina). Consultada el 3 de desembre de 2015 a: http://www.yalemedicalgroup.org/info/health.aspx?ContentTypeld=167&ContentId=bence_jones_protein_urine_ES
- YALEMEDICALGROUP. (28 de juny de 2012). Cadenas ligeras libres (en sangre). Consultada el 3 de desembre de 2015 a: http://www.yalemedicalgroup.org/info/health.aspx?ContentTypeld=167&ContentId=serum_free_light_chains_ES
- NIH (4 de novembre de 2015). Marcadores tumorales. Consultada el 3 de desembre de 2015 a: <http://www.cancer.gov/espanol/cancer/diagnostico-estadificacion/diagnostico/hoja-informativa-marcadores-de-tumores>
- PUBMED.GOV (19 d'agost de 2005). CD45 expression by bone marrow plasma cells in multiple mieloma. Consultada el 5 de desembre de 2015 a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15959533>
- PUBMED.GOV (4 de març de 2002). CD19 expression and growth inhibition of tumors in human multiple myeloma. Consultada el 5 de desembre de 2015 a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12002767>
- ATLAS OF GENETICS AND CYTOGENETICS IN ONCOLOGY AND HEMATOLOGY. (28 de novembre de 2015). CD38 molecule. Consultada el 5 de desembre de 2015 a: http://atlasgeneticsoncology.org/Genes/GC_CD38.html
- ESPERANZA SUCH. Citogenética en el mieloma múltiple. Consultada el 5 de desembre a Hospital Universitario La Fe. Servicio de Hematología.
- LABTESTSONLINE. (1 d'Octubre de 2015). Bone Marrow Aspiration and Biopsy. Consultada el 5 de desembre de 2015 a: <https://labtestsonline.org/understanding/analytes/bone-marrow/tab/test/>
- AACC (29 de desembre de 2014). Immunophenotyping. Consultada el 6 de desembre de 2015 a: <https://labtestsonline.org/understanding/analytes/immunophenotyping/tab/glance/>
- FIONA E. CRAIG AND KEENETH A. FOON (15 de gener de 2008). Flow cytometric immunophenotyping for hematològic neoplasms. Consultada el 6 de desembre de 2015 a: American Society of Hematology.
- PMC. (23 de setembre de 2010). Immunophenotyping in multiple mieloma and related plasma cells disorders. Consultada el 7 de desembre de 2015 a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3005703/#R17>
- CORIELLINSTITUTE. What is cytogenetics). Consultada el 7 de desembre de 2015 a: <https://www.coriell.org/research-services/cytogenetics/what-is-cytogenetics>
- SCITABLE. Fluorescence In Situ Hybridization (FISH). Consultada el 7 de desembre de 2015 a: <http://www.nature.com/scitable/topicpage/fluorescence-in-situ-hybridization-fish-327#>
- WIKIPEDIA. (5 de juliol de 2015). Clínica. Consultada el 9 de desembre de 2015 a: <https://es.wikipedia.org/wiki/Cl%C3%ADnica#Historia>
- INSUFICIÈNCIA-CARDIACA.(8 de novembre de 2011).La exploración física y la historia clínica en el diagnóstico de la Insuficiencia Cardíaca. Consultada el 9 de desembre de 2015 a: <http://www.insuficiencia-cardiaca.com/imagenes/clinica-diagnostico-insuficiencia-cardiaca.jpg>
- LAVANGUARDIA (9 d'abril de 2000). Breve historia de la genética. Consultada el 20 de desembre de 2015 a: <http://www.lavanguardia.com/vida/20000409/51262842787/breve-historia-de-la-genetica.html>
- WIKIPEDIA. (3 de novembre de 2015). Prevalencia. Consultada el 28 de desembre de 2015 a: <https://es.wikipedia.org/wiki/Prevalencia>

GRUPOPEdia. (28 d'octubre de 2013). Qué es un canal de Havers. Consultada el 9 de desembre de 2015 a: <http://www.grupopedia.com/ciencia/medicina/que-es-un-canal-de-havers/>

MEDLINE PLUS. (28 de desembre de 2015). Heparina injectable. Consultada el 4 de gener de 2016 a: <https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/druginfo/meds/a682826-es.html>

MNT. (23 d'octubre de 2015). ¿Qué es la serotonina?. Consultada el 4 de gener de 2016 a: <http://www.medicalnewstoday.com/articles/291259.php>

CCM. (novembre de 2015). Diátesis hemorràgica. Consultada el 4 de gener de 2016 a: <http://salud.ccm.net/faq/22412-diatesis-hemorragica-definicion>

IMATGES

QLLACH. (27 de maig de 2009). Axial Skeleton Diagram. Consultada el 24 de Juliol de 2015, a https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/f/f2/Axial_skeleton_diagram_blank.svg

QLLACH. (27 de maig de 2009). Appendicular Skeleton Diagram. Consultada el 24 de Juliol de 2015, a https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/9/90/Appendicular_skeleton_diagram_blank.svg

BRUCEBLAUS. (20 d'agost de 2013). Structure of a long bone. Consultada el 24 de Juliol de 2015, a https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/f/fa/Structure_of_a_Long_Bone.png

FUELBOTTLE. (19 d'octubre de 2005). Compact bone and spongy. Consultada el 24 de Juliol de 2015, a https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/3/34/Illu_compact_spongy_bone.jpg

MCZUSATZ.(20 de juny de 2012). Roentgen2. Consultada el 7 d'agost de 2015, a <http://www.drg.de/media/image/1736/100p/Roentgen-W-C.jpg>

BRUCEBLAUS.(11 de setembre de 2013). RedBloodCells. Consultada el 24 d'agost de 2015, a https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/3/39/Blausen_0761_RedBloodCells.png

BRUCEBLAUS.(11 de setembre de 2013). Neutrophil. Consultada el 24 d'agost de 2015, a https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/3/33/Blausen_0676_Neutrophil.png

BRUCEBLAUS.(11 de setembre de 2013). Eosinophil. Consultada el 24 d'agost de 2015, a https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/d/d1/Blausen_0352_Eosinophil.png

BRUCEBLAUS.(11 de setembre de 2013). Basophil. Consultada el 24 d'agost de 2015, a https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/5/5d/Blausen_0077_Basophil.png

BRUCEBLAUS.(11 de setembre de 2013). Monocyte. Consultada el 24 d'agost de 2015, a https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/b/b6/Blausen_0649_Monocyte.png

BRUCEBLAUS.(11 de setembre de 2013). Lymphocyte T. Consultada el 24 d'agost de 2015, a https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/6/63/Blausen_0625_Lymphocyte_T_cell.png

BRUCEBLAUS.(11 de setembre de 2013). Lymphocyte B. Consultada el 24 d'agost de 2015, a https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/0/0b/Blausen_0624_Lymphocyte_B_cell.png/245px-Blausen_0624_Lymphocyte_B_cell.png

BRUCEBLAUS.(11 de setembre de 2013). Platelets. Consultada el 24 d'agost de 2015, a https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/d/d5/Blausen_0740_Platelets.png

FAE.(22 d' octubre de 2014). Portrait of the honorable Robert Boyle. Consultada el 24 d'agost de 2015, a [https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/5/5a/Portrait_of_The_Honourable_Robert_Boyle_\(1627_-_1691\)_Wellcome_M0002557.jpg](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/5/5a/Portrait_of_The_Honourable_Robert_Boyle_(1627_-_1691)_Wellcome_M0002557.jpg)

OTFRIED LIEBERKNECHT.(7 de maig de 2006). Morgagni de sedibus 1761. Consultada el 9 d'agost de 2015, a https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/7/72/Morgagni_de_sedibus_1761.jpg

RENAL FELLOW NETWORK.(31 d'octubre de 2011).Kidney transplantation in patients with múltiple myeloma. Consultada el 13 de novembre de 2015, a <http://renalfellow.blogspot.com.es/2011/10/kidney-transplantation-in-patients-with.html>

- CIENCIABIZARRA. (23 de maig de 2014). Luchando contra la leucèmia. Consultada el 15 de desembre de 2015 a: <http://ciencia-bizarra.blogspot.com.es/2014/05/luchando-contra-la-leucemia.html>
- INTERLAB. Immunofixation. Consultada el 20 de desembre de 2015 a: <http://www.servizio-fotografico-roma.com/interlab/wp-content/uploads/2012/12/violet-4-hr.jpg>
- G. SÁNCHEZ VISCONTI. (abril de 2005). El proteïnograma. Consultada el 20 de desembre de 2015 a: <http://www.lav-asoria.com/content/781927/proteinograma.pdf>
- CIENCIADEBOLSILLO. (8 de gener de 2013). Creyendo en Bayes. Consultada el 24 de desembre de 2015: <http://cienciadebolsillo.com/uploads/textos/2013/Teorema%20de%20Bayes.png>
- ASSOCIACIÓN ESPAÑOLA CROMOSOMA 18. (2012). Anillo 18. Consultada el 28 de desembre de 2015 a: <http://www.aecr18.org/files/9413/3261/2863/ring18diagram.jpg>
- GENES & DEVELOPMENT. (1998). Apoptosi. Consultada el 28 de desembre de 2015 a: <http://genesdev.cshlp.org/content/12/6/806/F10.large.jpg>
- WIKISPACES. Tema 6- Insuficiencia renal. Consultada el 28 de desembre de 2015 a: http://pqax.wikispaces.com/file/view/corpusculo_renal.jpg/56542434/corpusculo_renal.jpg
- INTERLAB. (13 d'abril de 2015). Equipo para electroforesis. Consultada el 28 de desembre de 2015 a: Consultada el 28 de desembre de 2015 a: <http://www.servizio-fotografico-roma.com/interlab/wp-content/uploads/2012/12/spe6-39-hr.jpg>
- LEICA. Immunohistochemistry. Consultada el 28 de desembre de 2015 a: http://www.leicabiosystems.com/typo3temp/pics/immunohistochemistry_teaser_03_7993c35638.jpg
- MYELOMAPENNSTATE.(15 d'abril de 2007). Evaluation of bone disease.Consultada el 28 de desembre de 2015 a: <http://www.myelomapennstate.net/images/XRay1.jpg>
- NATURE REVIEWS. (gener de 2012). Cancer. Consultada el 28 de desembre de 2015 a: <http://www.nature.com/nrc/journal/v12/n1/images/nrc3180-f1.jpg>
- VADEMECUN.(5 de març de 2010). Prednisona.Consultada el 28 de desembre de 2015 a: <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/formulas/prednisona.jpg>
- LABORATORY OF MOLECULAR ELECTRON MICROSCOPY. Proteasome Complex.Consultada el 28 de desembre de 2015 a: http://walz.med.harvard.edu/Research/Proteasome_Complexes/proteosome-Full.jpg
- MEDLINEPLUS. (2 de desembre de 2015). Síndrome del tunel carpiano. Consultada el 28 de desembre de 2015 a: <https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/images/ency/fullsize/19242.jpg>
- ELPAÍS. (1 de setembre de 2015). NUEVO TAC. Consultada el 29 de desembre de 2015 a: http://www.elpais.cr/wp-content/uploads/2015/09/tac_03.jpg
- CRISTINA BRANDAO. (7 de març de 2014). Tejido óseo. Consultada el 9 de desembre de 2015 a: <http://image.slidesharecdn.com/tecidosseo-140307192123-phpapp01/95/tejido-sseo-8-638.jpg?cb=1394220125>

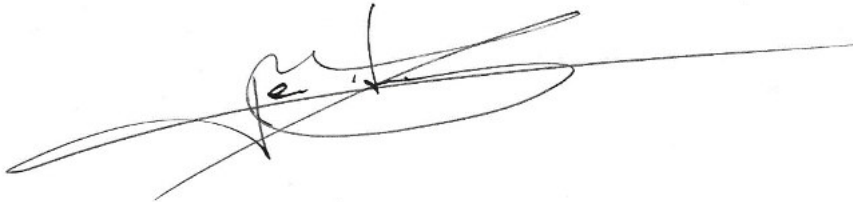
ANNEXES

1. AUTORITZACIÓ

Jo, JESÚS S. MARTINEZ DIAZ amb DNI 60.829.239.F
pacient de l'hospital Arnau de Vilanova, autoritzo a **JÚLIA CALVET GIRALT** amb DNI 48255073S,
estudiant e 2n de batxillerat a l'Institut Guindàvols de Lleida i a la seva professora de biologia i
tutora del seu treball de recerca, **MERCÈ DEL BARRIO**, a:

1. Accedir als informes mèdics corresponents al diagnòstic i tractament al qual estic sotmès.
2. Assistir i acompanyar-me en els diferents tractaments que es duguin a terme durant el procés de la meva malaltia (sessions de quimioteràpia, visites de seguiment...)
3. Que els diferents especialistes puguin parlar de la meva malaltia, de les proves realitzes, dels seus resultats, dels tractaments a seguir.... i no en termes generals, sinó amb dades concretes del meu cas.
4. A realitzar un reportatge visual (gravació i fotografia), si s'escau.
5. A qualsevol altra qüestió que pugui ser d'interès a l'hora de realitzar correctament el seu treball de recerca sobre la meva malaltia: el mieloma múltiple

I perquè així consti, signo aquesta autorització



Lleida, 30 de noviembre de 2015.