

Rev Biomed 2006; 17:225-229.

Historia del mieloma múltiple.

Historia de la Medicina

José C. Díaz-Maqueo.

Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología, A.C., México, D.F., México.

RESUMEN.

Gracias a la paleopatología se ha descubierto que el mieloma múltiple es una enfermedad que ha afligido a la humanidad desde remotas épocas. Los dos primeros pacientes de la literatura moderna fueron descritos por el Dr. Samuel Solly, quien le asignó el nombre de *mollities ossium*. El Dr. Henry Bence Jones estudió especímenes de orina proporcionados por los Dres. MacIntyre y Watson y describió las llamadas proteínas de Bence Jones (BJ). En 1873 Rustizky describió otro paciente y utilizó por primera vez el término mieloma múltiple para resaltar las variadas lesiones óseas que estaban presentes. En 1889 Otto Kahler publicó una revisión sobre la enfermedad que se dio a conocer como “Enfermedad de Kahler”. Sin embargo, los italianos le suelen llamar “enfermedad de Bozzolo”, en honor de su compatriota Camillo Bozzolo (1845-1920). El primer caso publicado en E.U.A. fue el de los Dres. Herrick y Hektoen en 1894. El término de “*célula plasmática*” fue utilizado por primera vez por el patólogo alemán Wilhelm von Waldeyer-

Hartz (1836–1921). Sin embargo, existe la probabilidad de que lo que describió hayan sido células cebadas, siendo hasta 1890, que Ramón y Cajal las describiera con precisión. Pero fue James Homer Wright (1869-1928) hasta 1900, quien publicó sus descubrimientos relacionados con los plasmocitos, demostrando que eran las células malignas del mieloma. Arinkin, en 1927, destacó la importancia del aspirado de médula ósea en el diagnóstico del mieloma múltiple, y posteriormente, en 1938, Rosenthal y Vogel confirmaron esta aseveración. Una relación entre las proteínas de BJ y las séricas del mieloma se demostró hasta 1956. La hiperglobulinemia fue reconocida por Perlzweig y col. en 1928. En 1939 Longsworth y col. emplearon la electroforesis en el estudio del mieloma demostrando la existencia del pico monoclonal. La crioglobulinemia, fue reconocida por Wintrobe y Buell en 1933, aunque el término fue introducido por Lerner y Watson hasta 1947. En 1962 Bergsagel y col. informaron que el melfalán, podía inducir remisiones en aproximadamente un tercio de los pacientes con mieloma. (*Rev Biomed 2006; 17:225-229*)

*Artículo publicado en Libro de Hematología Actualización 2006; Cap. 10, pag. 207-91. (Reproducido con autorización).

Solicitud de sobretiros: Dr. José C. Díaz-Maqueo. Carretera Federal México-Toluca No. 2846, Casa 23, Col. Lomas de Vista Hermosa, C.P. 05100, México, D.F., México. Tel. y Fax: 52 92 15 43 Correo electrónico: jdiazmaqueo@prodigy.net.mx
Aceptado para publicación el 4/Septiembre/2006.

Este artículo está disponible en <http://www.uady.mx/sitios/biomedic/revbiomed/pdf/rb061738.pdf>

Palabras clave: Mieloma múltiple, tratamiento, historia.

SUMMARY.

History of multiple myeloma.

Thanks to paleopathology it has been found that multiple myeloma is an illness which has afflicted humanity since ancient times. The first two patients mentioned in modern literature were those described by Dr. Samuel Solly, who named the disease *mollities ossium*. Dr. Henry Bence Jones studied urine specimens provided by Drs. McIntyre and Watson, and described the now called Bence Jones (BJ) proteins. In 1873 Rustizky reported on another patient and used the term multiple myeloma for the first time to highlight the varying bone lesions that he found. In 1889 Otto Kahler published a revision about the illness, which came to be known as “Kahler’s disease”. However, Italians usually call it “Bozzolo’s disease”, in honor of their countryman Camillo Bozzolo (1845-1920). The first case published in the USA was that by Drs. Herrick and Hektoen in 1894. The term “plasmatic cells” was first used by the German pathologist Wilhelm von Waldeyer-Hartz (1836-1921). Nevertheless, there is a possibility that what he described were mast cells, and it was not until 1890 that Ramón y Cajal described them precisely. But it was James Homer Wright (1869-1928) who published till 1900 his discoveries in relation to plasmocytes, proving that they were malignant myeloma cells. In 1927 Arinkin pointed out the importance of bone marrow aspirates in the diagnosis of multiple myeloma and, later, in 1938, Rosenthal and Vogel confirmed this. A relation between BJ proteins and myeloma serum cells was demonstrated until 1956. Hyperglobulinemia was recognized by Perlzweig et al. in 1928. In 1939 Longsworth and coworkers used electrophoresis in the study of myeloma to prove the existence of a monoclonal peak. Cryoglobulinemia was recognized by Wintrobe and Buell in 1933, although the term was introduced by Lerner and Watson until 1947. In 1962 Bergsegel et al.

informed that melfalan could induce remissions in approximately one third of the patients with myeloma. (*Rev Biomed* 2006; 17:225-229)

Key words: Multiple myeloma, treatment, history.

Gracias a la paleopatología se ha descubierto que es una enfermedad que ha afligido a la humanidad desde remotas épocas. La evidencia esquelética más antigua conocida de su existencia se ha obtenido de los estudios de las momias egipcias (1).

Los dos primeros pacientes de la literatura moderna fueron descritos por el Dr. Samuel Solly, quien le asignó el nombre de “*mollities ossium*” (2). El primero, publicado en 1845, nos relata el caso de Thomas Alexander McBean, de 44 años, que fue atendido en Londres por el Dr. William Macintyre. El segundo correspondió a Sarah Newbury, de 39 años. Para obtener una información precisa y detallada de estos casos remito al lector al excelente trabajo del Dr. Kyle (3) recientemente publicado en el British Journal of Haematology.

El Dr. Henry Bence Jones estudió especímenes de orina proporcionados por los Dres. Macintyre y Watson (éste último asesoró al primero en el tratamiento del Sr. McBean) y describió las llamadas proteínas de Bence Jones (BJ) (4). El mismo caso del Sr. McBean da lugar a otra publicación en la que el Dr. John Dalrymple informa sus hallazgos detectados en los huesos y presenta unos dibujos de las células encontradas en éstos, que sin duda corresponden a plasmocitos (5).

En 1873, Rustizky describió otro paciente y utilizó por primera vez el término MIELOMA MÚLTIPLE para resaltar las variadas lesiones óseas que estaban presentes (6). En 1889 Otto Kahler estudió el caso de un médico y publicó una revisión sobre la enfermedad que se dio a conocer como “Enfermedad de Kahler” (7), pues

este esfuerzo, según las opiniones de la época, opacó al que describió el primer caso y al que acuñó el nombre de la enfermedad. Sin embargo, los italianos le suelen llamar “enfermedad de Bozzolo” (8), en honor de su compatriota Camillo Bozzolo (1845-1920).

Los informes aislados de casos se fueron haciendo más frecuentes y el primer caso publicado en E.U.A. fue el de los Dres. Herrick y Hektoen en 1894 (9). En 1903 Weber asociado con dos colaboradores (10), concluyó que el sitio de producción de la proteína de BJ era la médula ósea, mencionando que “su presencia era de significado fatal” y que “casi siempre, si no siempre, indicaba que el paciente padecía de mieloma múltiple”. En 1928 Geschikter y Copeland reportaron 13 casos y revisaron los 412 que se habían publicado hasta entonces (11). Bayrd y Heck en 1947, describieron 83 pacientes con demostración histológica de mieloma múltiple y que habían sido atendidos en la Clínica Mayo hasta 1945 (12). El término de “*célula plasmática*” fue utilizado por primera vez (13) por el patólogo alemán Wilhelm von Waldeyer-Hartz (1836–1921). Sin embargo, existe la probabilidad de que lo que describió hayan sido células cebadas tisulares, siendo hasta 1890, que Ramón y Cajal las describiera con precisión (14). Pero fue James Homer Wright (1869-1928) hasta 1900, quien en dos sucesivos artículos (15, 16), publicó sus descubrimientos relacionados con los plasmocitos, demostrando que se encontraban normalmente en la médula ósea y eran las células malignas del mieloma. Él mismo, en 1915, con el Dr. Richard C. Cabot, empezó la publicación de los célebres “*Case Records of the Massachusetts General Hospital*”, en el *Boston Medical and Surgical Journal* que devendría el *New England Journal of Medicine*. Los laboratorios de patología del Mass General llevan su nombre desde 1956. Arinkin en 1927 (17) destacó la importancia del aspirado de médula ósea en el diagnóstico del mieloma múltiple y, posteriormente, en 1938, Rosenthal y

Vogel (18) confirmaron esta aseveración.

Una relación entre las proteínas de BJ y las séricas del mieloma se demostró hasta 1956, gracias a los trabajos de Korngold y Lipari (por cierto, la designación de las cadenas ligeras en kappa y lambda se hizo en honor de estos investigadores (19)). Con relación a la hiperglobulinemia, fue reconocida por Perlzweig y cols. hasta 1928, cuando describieron un paciente que tenía de 9 a 11 g de globulinas (20). En 1939, Longsworth y cols. emplearon la electroforesis en el estudio del mieloma (21) demostrando la existencia del pico monoclonal. Son también dignos de mención los trabajos de Kunkel que demostró que las proteínas monoclonales son producto de los plasmocitos malignos, anormales por su carácter monoclonal, y equivalentes a los anticuerpos normales. Fue este autor quien en 1968 describió las subclases de las IgG e IgA y descubrió la IgD (22). La crioglobulinemia, que no siempre se encuentra, fue reconocida por Wintrobe y Buell en 1933 (23), aunque el término fue introducido por Lerner y Watson hasta 1947 (24).

El camino en el conocimiento del tratamiento, que se inició años después con el advenimiento de la radioterapia, ha sido más acelerado pero dista mucho de llegar a la meta que todos deseamos. Durante décadas sólo sirvió la radioterapia misma, hasta que Blokhin y cols., reportaron resultados exitosos con la mostaza l-fenilalanina (25) – entonces llamada sarcolisina – y en 1962, Bergsagel y cols. informaron que ésta, ahora llamada MELFALÁN, podía inducir remisiones en aproximadamente un tercio de los pacientes con mieloma (26). Finalmente, llegaron múltiples combinaciones medicamentosas, pero el grupo del *Myeloma Trialists' Collaborative Group* demostró, en 1999, que ninguna de ellas era superior a la combinación de Melfalán / Prednisona (27). Ahora se cuenta con múltiples recursos como, el trióxido de arsénico, el bortezomib, las autovacunas, el ATRA y hasta el interferón alfa, asociados a terapias de apoyo

JC Díaz-Maqueo

como los bisfosfonatos.

Ha sido decepcionante tratar de recopilar información histórica sobre esta enfermedad en México y Latino América. No pude detectar el informe del primer caso ni el primer artículo publicado. Sólo puedo referir algunas revisiones como la de mi grupo de trabajo (28) y la del grupo del Dr. Ruiz Argüelles (29) y mencionar que el Dr. Sánchez Medal menciona algo del tratamiento paliativo en su trabajo sobre androstanos en hematología (30).

REFERENCIAS.

- 1.- Salmon SE, Cassady JR. Plasma cell neoplasms. En: DeVita VT Jr, Hellman S y Rosenberg SA, editores. Cancer. Principles and practice of oncology. 4th Edition. Volume 2. J. B. Lippincot Co. Philadelphia, Penn. 1993. pp 1986.
- 2.- Solly S. Remarks on the pathology of mollities ossium, with cases. Med Chir Trans 1844; 27:435-61.
- 3.- Kyle RA. Multiple Myeloma. An odyssey of discovery. British Journal of Haematology 2000; 111:1035-44.
- 4.- Bence Jones H. On a new substance occurring in the urine of a patient with mollities and fragilitas ossium. Phil Trans R Soc Lond 1848; 55:673.
- 5.- Dalrymple J. On the microscopical character of mollities ossium. Dublin Q J Med Sci 1846; 2:85.
- 6.- Rustizky J. Multiple myeloma. Deutsch Z Chir 1873;3: 162-72.
- 7.- Kahler O. Zur Symptomatologie des multiplen myeloma: Beobachtung von albuminuria. Prog Med Wochnschr 1889; 14:33-45.
- 8.- Brighetti A. Kahler-Bozzolo disease (Evolution of knowledge). Policlinico - Sezione Pratica May 22, 1967; 74(21):702-8.
- 9.- Herrick JB, Hektoen L. Myeloma: report of a case. Medical News 1894; 65:239-42.
- 10.- Weber EP, Hutchinson R, MacLeod JJR. Multiple myeloma (myelomatosis), with Bence-Jones protein in the urine: (myelopathic, albuminuria of Bradsahw, Kahler's disease). American Journal of Medical Science 1903; 126: 644-65.
- 11.- Geschikter CF, Copeland MM. Multiple myeloma. Archives of Surgery 1928; 16:807-63.
- 12.- Bayrd ED, Heck EJ. Multiple myeloma: e review of eighty three proved cases. Journal of the American Medical Association 1947; 133:147-57.
- 13.- Waldeyer W. Ueber Bindegewebzellen. Archiv für Microbiologie und Anatomie 1875;11:176-94.
- 14.- Ramón y Cajal S. Estudios histológicos sobre los tumores epiteliales. Revista de Trimestr Microgr 1896; 1: 83.
- 15.- Wright JH. A case of multiple myeloma. Transactions of the Association of American Physicians 1900; 15: 137-47.
- 16.- Wright JH. A case of multiple myeloma. Johns Hopkins Hospital Report 1900; 9:359-66.
- 17.- Arinkin MI. Die intravitale Untersuchungsmethodik des Knochenmarks. Folia Haematologie 1929; 38:233-40.
- 18.- Rosenthal N, Vogel P. Value of the sternal puncture in the diagnosis of multiple myeloma. Journal of Mount Sinai Hospital 1938; 4:1001-19.
- 19.- Korngold L, Lipari R. Multiple-myeloma proteins. III. The antigenic relationship of Bence Jones proteins to normal gamma-globulin and multiple-myeloma serum proteins. Cancer 1956; 9:262-72.
- 20.- Perlzweig WA, Delrue G, Geschikter C. Hyperproteinemia associated with multiple myelomas: report of an unusual case. Journal of the American Medical Association 1928; 90:755-7.
- 21.- Longsworth LG, Shedlovshy T, Macinnes DA. Electrophoretic patterns of normal and pathological human blood serum and plasma. Journal of Experimental Medicine 1939; 70:399-413.
- 22.- Kunkel HG. The 'abnormality' of myeloma proteins. Cancer Research, 1968; 28:1351-3.
- 23.- Wintrobe MM, Buell MV. Hyperproteinemia associated with multiple myeloma, with report of a case in which an extraordinary hyperproteinemia was associated with thrombosis of the retinal veins and symptoms suggesting Raynaud's disease. Bulletin of the Johns Hopkins Hospital 1933; 52:156-65.

- 24.- Lerner AB, Watson CJ. Studies of cryoglobulins. I. Unusual purpura associated with the presence of a high concentration of cryoglobulin (cold precipitable serum globulin). *American Journal of Medical Sciences* 1947; 214:410-5.
- 25.- Blokhin N, Larionov L, Perevodchikova N, Chebotareva L, Merkulova N. Clinical experiences with sarcolysin in neoplastic diseases. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1958; 68:1128-32.
- 26.- Bergsagel DE, Griffith KM, Haut A, et al. Evaluation of new chemotherapeutic agents in the treatment of multiple myeloma. IV: L-phenylalanine mustard (NSC-8806). *Cancer Chemother Rep* 1962; 21:87-99.
- 27.- Myeloma Trialists' Collaborative Group. Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6,633 patients from 27 randomized trials. *Journal of Clinical Oncology* 1999; 16:3832-42.
- 28.- Avilés A, Díaz Maqueo JC, Guzmán R, García EL, Talavera A. Mieloma múltiple. Un análisis retrospectivo de 486 casos. *Rev Med IMSS* 1990; 28:137-41.
- 29.- Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Rangel JD, Ruiz-Delgado GJ, Aguilar-Romero L. Multiple myeloma in Mexico: a 20-year experience at a single institution. *Archives of Medical Research* 2004; 35:163-7.
- 30.- Sánchez-Medal L. The hemopoietic action of androstanes. *Progress in Hematology* 1971; 7:111-36.