

Mieloma múltiple (MM) a cadenas ligeras asociado a plasmocitomas óseos (PO). Evolución de PO a MM

Lambda chain light multiple myeloma associated to bone plasmocytomas. Evolution from bone plasmocytoma to multiple myeloma

Víctor Mechán-Méndez,¹ Marco Chipana-Sotomayor,² Segundo Aguilar-Herrera,³ Alejandro Alfaro-Lozano,⁴ Daysy Mechán-Escalante.⁵

RESUMEN

Mujer de 55 años con dolor lumbar y dificultad para caminar desde hace 18 meses. En los últimos cuatro meses agrega hiporexia, dolor e inmovilidad de miembros inferiores. Internada en un hospital general (2009), recibe tratamiento antituberculoso: 2HRZE/4H2R2 (INH, RFP, PZN y ETH), al haberse detectado M. tuberculosis en un frotis de sedimento urinario. Ante ineffectividad del tratamiento es trasladada al Hospital General Dos de Mayo (HNDM), en 2010, donde mediante resonancia magnética, se demuestra colapso parcial del cuerpo vertebral de L3, tumor en área craneal parietal derecha (plasmocitoma óseo a cadenas ligeras lambda) y múltiples lesiones óseas circulares sistémicas (coin lesions), en tórax, arcos costales, escápula, húmero y ambos fémures. Proteinograma electroforético en suero y en orina de 24 h, con ausencia y presencia de pico monoclonal, respectivamente. Biopsia de hueso: hipoplasia celular con rango de células plasmáticas neoplásicas (3%-6%). Orina: hematíes, 18-20/campo; leucocitos aglutinados; cilindros hialinos y granulados. Urea, 108 mg/dL; creatinina, 3,6 mg/dL. El paciente desarrolla infección urinaria, hipercalcemia e insuficiencia renal y fallece sin recibir tratamiento.

PALABRAS CLAVE. Mieloma múltiple a cadenas ligeras lambda, plasmocitoma óseo, lesiones radiológicas.

ABSTRACT

A 55 year old woman with back pain and difficulty walking for 1^{1/2} year. In the last four months she added hyporexia, lumbar pain and immobility of lower limbs. Admitted to a General Hospital (2009), she received treatment for tuberculosis: 2HRZE/4H2R2 (INH, RFP, PZN and ETH), having been detected M. tuberculosis in a smear of urinary sediment. Before ineffectiveness of treatment she was taken

to the General Hospital Dos de Mayo (HNDM), in 2010, where magnetic resonance, showed partial collapse of L3 vertebral body, cranial tumor in right parietal area (lambda light chain bone plasmacytoma) and systemic circular bone injuries (coin lesions) on chest, ribs, scapula, humerus and both femurs. Protein electrophoresis in serum and urine of 24 hours, showed absence and presence of monoclonal spike, respectively. Bone marrow biopsy showed general cell hypoplasia and range of neoplastic plasma cells of 3%-6%. Urine: red blood cell, 18-20 per field, agglutinated leukocytes, hyaline and granular casts. Urea, 108 mg/dL; creatinine, 3,6 mg/dL. The patient develops urinary tract infection, hypercalcemia and renal failure, dying without treatment.

KEYWORDS. Lambda light chain multiple myeloma, bone plasmacytoma, radiological coin lesions.

1. Servicio de Hematología, Hospital Nacional Dos de Mayo (HNDM). Lima, Perú. Profesor principal de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

2. Servicio de Neurocirugía, HNDM. Lima, Perú.

3. Servicio de Medicina. Sala Santa Ana. HNDM. Lima, Perú.

4. Departamento de Anatomía Patológica. HNDM. Lima, Perú.

5. Interna de Medicina Humana. Universidad Privada Antenor Orrego. Trujillo, Perú.

INTRODUCCIÓN

Los plasmocitomas, 5% del total de casos de mieloma múltiple (MM)^{1,2} son proliferaciones clonales localizadas: óseas o extraóseas de células plasmáticas citológica e inmunofenotípicamente similares a las identificadas en MM (proliferación clonal y sistémica de células plasmáticas).^{2,3,4} Fueron descritos por Schridde, quien los dividió en plasmocitomas óseos (PO) con capacidad de diseminación y mimetismo con MM y plasmocitomas extramedulares (PE).⁵

Los PO solitarios tienen dos posibles cursos clínicos: 1) no progresan a MM (supervivencia a los cinco años cercana a 70%, en menores de 60 años)^{1,2} y 2) progresión hacia MM sistémicos, difusos o, emergencia durante el curso de un MM establecido.^{2,3} El objetivo de este reporte es: 1) precisar el diagnóstico de esta paciente; 2) determinar si los hallazgos fisiopatológicos corresponden a un MM inicial, sistémico difuso de cadenas ligeras con insuficiencia renal, anemia e hipercalcemia a los que se añadieron PO sistémicos o a un caso exclusivo de PO múltiples con médula ósea hipoplásica e infiltración neoplásica medular difusa restringida; 3) Delinear una hipótesis que establezca posibles nexos evolutivos entre PO y MM.

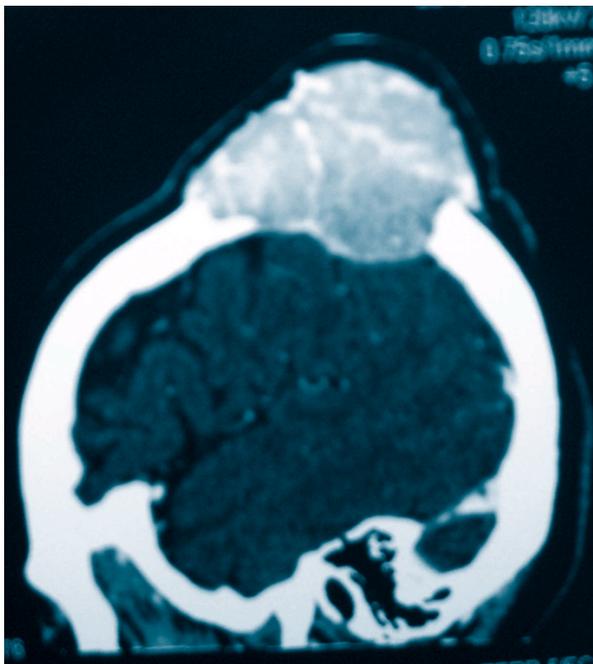


Figura 1. Tomografía espiral multicorte cerebral, sagital con contraste: masa extraaxial, redondeada, hipointensa, que compromete la calvaria e invade tablas interna y externa del hueso parietal derecho. Trayectos lineales sugestivos de gran vascularización.

REPORTE DE CASO

Mujer de 55 años que presenta dolor lumbar y dificultad para caminar desde hace 18 meses. En los últimos cuatro meses añade hiporexia, dolor y dificultad para flexionar miembros inferiores. Por la intensidad del dolor, toma diclofenaco y tramadol, con los que el dolor cede parcialmente.

Debido a lo anterior, se internó en un hospital general (marzo-abril 2009), donde recibió tratamiento antituberculoso: 2HRZE/4H2R2 (isoniazida, rifampicina, pirazinamida, etambutol), durante seis meses, por presunta detección de *M. tuberculosis* en un frotis de sedimento urinario.

Ante la inefectividad del tratamiento es trasladada al Hospital General Dos de Mayo (HNDM), en abril de 2010, portando resonancia magnética y una radiografía de columna lumbosacra mostrando colapso parcial del cuerpo vertebral de L₃.

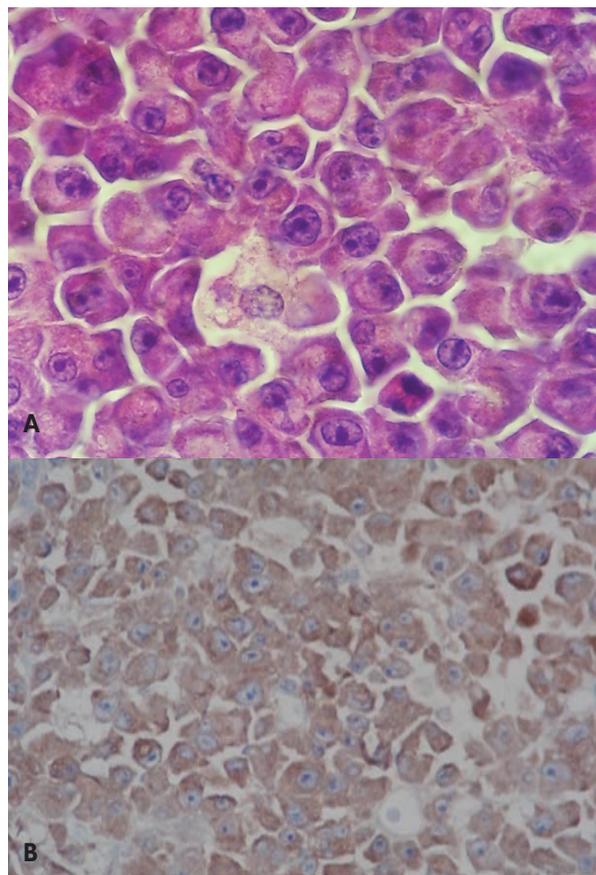


Figura 2. a) Biopsia tumoral. Células tumorales con núcleo excéntrico y abundante citoplasma (plasmocitoma craneal). b) Tinción positiva para cadenas ligeras lambda.



Frecuencia cardiaca, 76/min; frecuencia respiratoria, 20/min; presión arterial, 120/70 mmHg; peso, 37 kg; talla, 152 cm. Paciente lúcida con ocasional lenguaje coprolálico, pálida, adelgazada, en mal estado general y de nutrición. Tejido subcutáneo disminuido. Inmovilidad de miembros inferiores. Tumor blando, irregular en cuero cabelludo, en región parietal derecha de 5 x 5 cm, blando, fijo, de bordes bien definidos, no doloroso a la palpación. Sistemas cardiovascular, respiratorio y abdomen normales.

3/3/2009: Radiografía de columna lumbosacra: fractura patológica, colapso y osteólisis de cuerpo vertebral L₃, faltando fragmento anterior de cuerpo vertebral y estructuras del arco vertebral posterior. Hemoglobina, 13 g/dL; leucocitos, 10 400/mm³; plaquetas, 408 000/mm³. Antígeno carbohidrato Ca-19-9, 22,9 U/mL (N: 0-39); alfa-fetoproteína (AFP), 1,6 UI/mL (0-5,8). Antígeno carcinoembrionario (ACE), 1,1 ng/mL (0-4,6); Ca-125 (antígeno sérico tumoral), 12 U/mL (N: 0-35). Orina: leucocitos, 8-10/campo.

12/3/2009. Biopsia de nódulo mamario: patrón fibroganglionar. Proteína de Bence-Jones (método calor), negativo. DHL, 721 U/L (N: 230-460). Proteínas totales, 6,8 g/100 mL (N: 6-8); seroalbúmina: 4,5 g/dL; seroglobulina, 2,3 g/dL. Calcio, 8,5 mg/mL (N: 8,5-10,5). Radiografía de tórax: normal.

14/3/2009: Resonancia magnética (RM) de columna lumbosacra: colapso vertebral de L₃, retropulsión de fragmento óseo hacia canal raquídeo. Compresión de saco dural y raíces nerviosas a dicho nivel. Aspiración con aguja fina de cuerpo vertebral L₃: hematíes y fibrina. Biopsia quirúrgica: material hemático-óseo.

Electroforesis de proteínas en suero: seroalbúmina, 63,3% (N: 54-66%); alfa-1, 2,8% (N: 2-4%); alfa-2, 11,4% (8,1-12,7%); beta-1, 9,4% (N: 6,8-11,6%); beta-2, 2,2% (N: 2,7-5,1%); gamma, 10,8% (N: 6,4-15,6%). Ausencia de pico monoclonal.

Tiempo de protrombina, 10,2 s (N: 10-14); tiempo de tromboplastina parcial, 23 s (N: 20-35 s). Urea, 35 mg/dL (N: 20-40); creatinina, 0,8 mg/dL.

15/4/2010. DHL: 813 U/mL (N: 260-460). Radiografía de tórax: lesiones osteolíticas en arcos costales derechos (del quinto al octavo), izquierdos (del octavo al duodécimo), escápula y húmero. Fractura subtotal del fémur derecho. Radiografía de columna lumbosacra: colapso total de L₃. Proteinograma en orina: 2,24 g/en/24 h, con pico monoclonal lambda en zona de beta-globulinas.

6/5/2010. Radiografía de cráneo: múltiples lesiones líticas, redondeadas, de bordes delimitados de 0,5 a 2,5 cm de diámetro. En región parietal derecha: lesión lítica de 4,5 cm de diámetro, con incremento del espesor diploico en zonas adyacentes al defecto óseo. 27/05/2010. Biopsia de hueso: hipoplasia leve de tres series celulares con escasas células plasmáticas neoplásicas (3%-6%). TEM cerebral: tumor extracraneal parietal derecho, de bordes definidos con protrusión en cuero cabelludo desplazando convexidad cerebral parietal derecha. Captación moderada de gadolinio mostrando trayectos lineales al interior del tumor, sugestivo de gran vascularización. Ecografía: senos renales con bordes irregulares. Orina: hematíes, 18-20/campo; leucocitos aglutinados; cilindros hialinos y granulados; cuerpos ovals. Urea, 108 mg/dL; creatinina, 3,6 mg/dL.

7/6/2010. Hemoglobina, 5,9 g/dL; leucocitos, 7 680/mm³; abastionados, 153/mm³; segmentados: 6 200/mm³; linfocitos: 1 200/mm³; monocitos, 27/mm³; plaquetas, 229 000/mm³. VCM, 82,6 fL; HCM, 29,5.

13/6/2010. Calcio, 11,8 mg/dL (N: 8,5-10,5). Parathormona, 7,85 pg/mL (N: 15-65). Fósforo, 6,4 (N: 6-7).

Resección subtotal y biopsia de tumor parietal derecho: tumor craneal encapsulado, blando, hipervascularizado, con bordes nítidos dependientes de diploe craneal, desplaza duramadre subyacente, sin infiltrarla; aumento de espesor craneal en bordes de defecto óseo. Biopsia de tumor craneal: PO. Inmunohistoquímica de PO: reactivo a cadenas ligeras lambda, no reactivo a inmunoglobulinas anti-kappa y anti-CD38.

28/6/2010. Urocultivo: *E. coli*, más de 100 000 UFC/mL.

15/6/2010. Paciente desarrolla insuficiencia renal e hipercalcemia, falleciendo sin haber recibido terapia antimieloma.

DISCUSIÓN

Inicialmente se pensó que el tumor craneal fijo, no doloroso, de bordes definidos, palpable a través del cuero cabelludo era un meningioma (estadísticamente, primera neoplasia extraaxial),⁶ un hemangiopericitoma,⁷ un tumor de células gigantes⁸ o una neoplasia ósea primaria. No obstante y también por frecuencia estadística existen tumores similares al descrito ubicados en la convexidad del cráneo correspondiendo usualmente a lesiones metastásicas o PO solitarios asociados a MM.²⁻⁴

En este paciente, las evidencias radiológicas, histológicas, inmunohistoquímicas y de laboratorio,

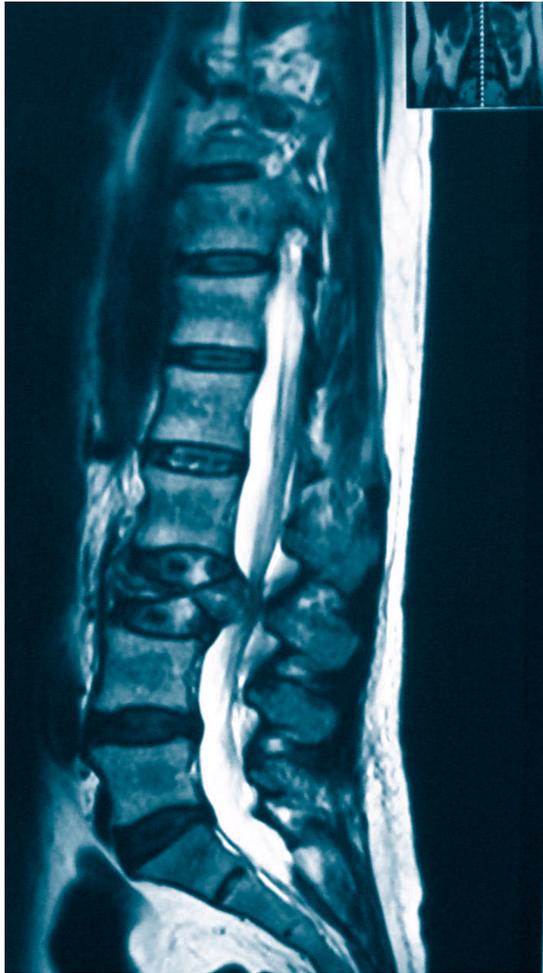


Figura 3. Resonancia magnética. Vista sagital de columna lumbosacra. Fractura por compresión de L3, protrusión de plasmocitoma al canal espinal. Compresión de saco dural y raíces nerviosas. Señal de baja intensidad en T1, semejando surcos. Engrosamiento cortical por hipertrofia compensatoria de trabéculas remanentes vertebrales. T2: señal de alta intensidad.



Figura 4. Radiografía de cadera y fémur: múltiples lesiones (coin lesions), circulares, focales.

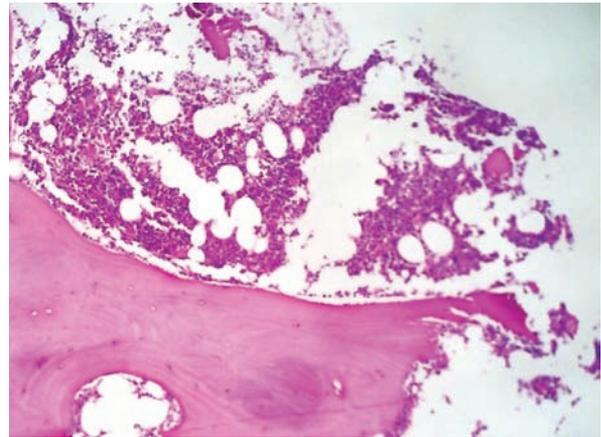


Figura 5. Biopsia de hueso: discreta hipoplasia celular de médula ósea.

establecieron que el tumor craneal era un PO, hipervascularizado, destructor de las tablas óseas interna y externa generador de plasmocitos productores de inmunoglobulinas monoclonales² y cadenas ligeras lambda capaces de generar depósitos renales inductores de insuficiencia renal.^{19,10} Las evidencias mostraban que este PO craneal tenía como antecesor a un PO solitario vertebral lumbar.

Los PO solitarios se caracterizan por presentar médula ósea normal, ausencia de pico monoclonal en el suero, cadenas ligeras en orina, desordenes inmunológicos y ausencia de insuficiencia renal.^{2,3} Un 50% de pacientes con PO solitarios evolucionan a MM en los siguientes

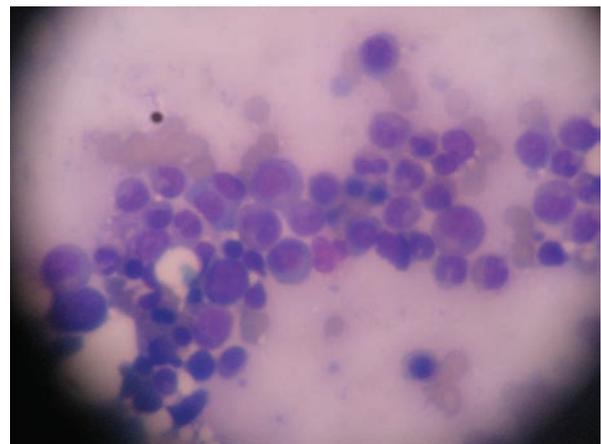


Figura 6. Impronta de biopsia de hueso: médula ósea escasamente infiltrada por células plasmáticas neoplásicas.



10 años,¹¹ hecho que parece haber ocurrido en el presente paciente, aunque con ciertas restricciones a la diseminación celular neoplásica difusa. En general, la ubicación de los PO según orden de frecuencia es: columna vertebral, sacro, iliaco, fémur, esternón, maxilas y cráneo. Las vértebras más comprometidas son las lumbares, las sacras y las cervicales.¹² En el presente caso, la historia clínica y la imagenología evidenciaban que el PO craneal era parte secuencial de múltiples plasmocitomas sistémicos.

Aunque el diagnóstico final hospitalario de esta paciente fue MM sistémico, difuso de cadenas ligeras (proteína de Bence-Jones en orina de 24 h en rango de MM, insuficiencia renal, anemia, hipercalcemia),³ asociado a PO vertebrolumbar y PO parietooccipital derecho, condicionante de una protuberancia que rechazaba la duramadre -sin infiltrarla- y al cuero cabelludo, quedaron algunas interrogantes: a) escasez de células plasmáticas neoplásicas (3%-6%), en la biopsia de hueso sugiriendo compromiso focal o, resistencia del organismo a una infiltración difusa medular por células plasmáticas neoplásicas. En pacientes con MM avanzado (grado III), usualmente se observa compromiso sistémico neoplásico difuso, más que localizado. En esta paciente es notoria la presencia sistémica de conglomerados neoplásicos (plasmocitomas múltiples), sin compromiso celular medular difuso.^{2,3}

La discreta hipoplasia celular medular mostrando células normales coexistiendo con focos de células neoplásicas (*coin lesions*)¹³, en áreas axiales corporales altamente vascularizadas, promovió hipotéticos nexos evolutivos: PO-MM, mutaciones oncogénicas inducidas por radiaciones o infecciones virales habrían formado clones celulares óseos almacenados en células memoria, con alteraciones numéricas y estructurales cromosómicas.¹⁴ A juzgar por el dolor lumbar de larga data, las imágenes radiológicas: fractura por compresión, lesión con protrusión al canal espinal, baja intensidad de señal en T₁ -que semejan surcos-, engrosamiento cortical por hipertrofia compensatoria de trabéculas remanentes vertebrales, alta intensidad en T₂. Radiografía de tórax de hace dos años sin osteólisis,^{15,16} el primer PO de esta paciente se ubicó en L₃.

En los últimos meses, dos años después de la aparición del dolor en L₃, un grupo de células neoplásicas se diseminó, apareciendo POs en áreas altamente vascularizadas: costillas, omóplato, fémur, pelvis y últimamente en la calvaria.

Hipótesis evolutiva de PO a MM, con interrogantes añadidas:

- ¿Por qué en la mayoría de pacientes con MM mayores de 60 años, se encuentran en sus médulas óseas células neoplásicas distribuidas difusamente?
- ¿Porque en el presente caso existen áreas medulares discretamente hipoplásicas coexistiendo con otras con escasas células neoplásicas?
- ¿Qué significa la presencia predominante de PO múltiples?
- ¿Existe en ciertos pacientes con MM a despecho de la progresión de la enfermedad un sistema de limitación natural a la diseminación difusa de plasmoblastos?
- ¿Esta hipotética limitación natural a la diseminación difusa de células neoplásicas guarda relación directa con áreas con escasa vascularización?

Teniendo en cuenta que:

- Las áreas óseas preferidas por los PO son: vértebras, esternón, costillas, cráneo, pelvis, fémur, clavícula, etc,^{2,3} (las más vascularizadas en personas mayores de 50 años), se infiere una estrecha relación entre el desarrollo de PO en áreas hipervascularizadas. Postulado refrendado por los hallazgos histológicos de los PO, en que las células neoplásicas no aparecen dispersas, sino más bien fuertemente apretadas una junta a la otra aprovechando al máximo la vascularización circundante.
- La diseminación sistémica difusa de células neoplásicas mielomatosas ocurre en adultos mayores con vascularización medular difusa, pero con deficiencias en su inmunidad celular y humoral.¹⁷
- En personas con déficit nutricional severo como en el presente caso, el incremento de grasa medular asociada a escasa vascularización debe ser a no dudarle otra barrera natural a la diseminación celular difusa de MM.¹⁸ Para nosotros el diagnóstico final de esta paciente es MM de grado III con secreción de cadenas ligeras lambda, gestado a partir de un PO lumbar que evolucionó hacia múltiples PO asentados en áreas altamente vascularizadas.

Si la hipótesis anterior fuese correcta cabría preguntarse: ¿si los plasmocitomas óseos únicos son radiosensibles,^{19,20} porque no habrían de serlo también los PO múltiples, sin mayor compromiso neoplásico sistémico? Una opción terapéutica para plasmocitomas múltiples es el empleo de antiangiogénicos como la talidomida,^{21,22} dada la avidez de los PO, por áreas altamente vascularizadas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jawad MU, Scully SP. Skeletal plasmacytoma: progression of disease and impact of local treatment; an analysis of SEER database. *Journal of Hematol Oncol.* 2009;2:41:1-8.
2. Richardson PG, Kassarijan A, Jing W. Case 38-2004: A 40-year-old man with a large tumor of the skull. *N Engl J Med.* 2004;351:2637-2645.
3. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2004;351:1860-73.
4. Di Micco P, Di Micco B. Up-date on solitary plasmacytoma and its main differences with multiple myeloma. *Exp Oncol.* 2005;27:1,7-12.
5. Schridde H. [Weitere untersuchungen über die kernelungen der plasmazellen]. *Zentralbl Allg Pathol Anat.* 1905;6:433-435.
6. Tokgoz N, Oner YA, Kaymaz M, Ucar M, Yilmaz G, Tali TE. Primary intraosseous meningioma: CT and MRI appearance. *Am J Neuroradiol.* 2005;26:2053-2056.
7. Chiechi MV, Smirniotopoulos JG, Mena H. Intracranial hemangiopericytomas: MR and CT features. *Am J Neuroradiol.* 1996;17:1365-1371.
8. Balaji Pai S, Lalitha RM, Prasad K, Rao SG, Harish K. Giant cell tumor of the temporal bone –a case report. *BMC Ear Nose Throat Disord.* 2005; 5: 1-8.
9. Pavan M, Ashwini KA, Ravi R, Suratkal LH. Complete remission of lambda light chain myeloma presenting with acute renal failure following treatment with bortezomib and steroids. *Ind J Nephrol.* 2010;20(2):94-96.
10. Prasad A, Abraham G. Acute renal failure, recovery in a patient with light chain myeloma and Thalassemia trait. *Indian J Nephrol.* 2005;15: 243-244.
11. Dimopoulos MA, Mouloupoulos LA, Maniatis A, et al. Solitary plasmacytoma of bone and asymptomatic multiple mieloma. *Blood.* 2000; 96:2037-44.
12. Bataille R, Sany J. Solitary myeloma: clinical and prognostic features of a review of 114 cases. *Cancer.* 1981;48:845-51.
13. Hürter T, Schulz G, Störkel S, Wolff P. Solitary pulmonary coin lesion as a manifestation of light chain plasmacytoma of the kappa type. *Prax Klin Pneumol.* 1987;41(4):143-6.
14. Bertanha F, Boufelli G, Pires de Camargo O, Baptista AM, et al. Oncologic progression of bone plasmacytomas to multiple myeloma. *Clinics.* 2006; 61(2):139-46.
15. Angtuaco EJC, Fassas ABT, Walker R, Sethi R, Barlogie B. Multiple myeloma: clinical review and diagnostic imaging. *Radiology* 2004; 231:11-23.
16. Major NM, Helms CA, Richardson VJ. The 'mini brain'. Plasmacytoma in a vertebral body on MR imaging. *AJR.* 2000;175:261-263.
17. Blanc-Bissona C, Fonck M, Rainfrayad M, Soubeyran P, Bourdel-Marchassonae I. Undernutrition in elderly patients with cancer: Target for diagnosis and intervention. *Crit Rev Oncol-Hematol* 2008;67:243-254.
18. Bredella MA, Fazeli PK, Miller KK, Misra M, Torriani M, Thomas BJ. RezaIncreased bone marrow fat in anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:2129-2136.
19. Lewanski CR, Bates T, Bowen J, Ashford RFU. Solitary bone plasmacytoma: management of isolated local relapse following radiotherapy. *Clin Oncol.* 1999;11(5): 348-351.
20. Kochbati L, Ben Romdhane NK, Mrad K, Nasr C, et al. Solitary bone plasmacytoma: treatment and outcome features. *Cancer Radiother.* 2004; 8(2):70-4.
21. Richardson P, Hideshima T, Anderson K. Thalidomide in multiple myeloma. *Pharmacother.* 2002;56(3):115-128.
22. Mileschkin L, Honemann D, Gambell P, Trivett M, et al. Patients with multiple myeloma treated with thalidomide: evaluation of clinical parameters, cytokines, angiogenic markers, mast cells and marrow CD57+ cytotoxic T cells as predictors of outcome. *Haematologica.* 2007;92(8):1075-82.

Correspondencia a: Víctor Mechán-Méndez
victor.mechan@gmail.com

Fecha de recepción: 23 de agosto de 2011
Fecha de aprobación: 12 de setiembre de 2011

Agradecimiento: al Dr. Oscar Grados, jefe de Servicio de la Sala de Medicina Santa Ana, Hospital Nacional Dos de Mayo, Lima, Perú.