

Mieloma múltiple con progresión extramedular subcutánea fulminante

Multiple myeloma with fulminating extramedullary subcutaneous progression

 Valeria Estefania Molina Cabrera ¹ Ivanova Saavedra Tapia ²

1. Universidad del Valle, Bolivia. vale_emc2@hotmail.com
2. Hospital Obrero N°2 – Caja Nacional de Salud, Bolivia. ivanova.saavedra@gmail.com

Recibido:11/01/2022 Revisado:18/05/2022 Aceptado:1/06/2022

Cita: Molina-Cabrera V E., Saavedra-Tapia I. Mieloma múltiple con progresión extramedular subcutánea fulminante. *Revista de Investigación e Información en Salud UNIVALLE*. 2022. 17(42): p.48-54. <https://doi.org/10.52428/20756208.v17i42.200>

Correspondencia: vale_emc2@hotmail.com

Nota: Los autores declaran no tener conflicto de intereses con respecto a esta publicación y se responsabilizan del contenido vertido, teniendo previo consentimiento informado del paciente y sus familiares.

RESUMEN

El caso clínico presentado es el de una paciente de sexo femenino de 73 años, diagnosticada con la enfermedad oncohematológica de Mieloma **Múltiple (MM)**. Recibió tratamiento quimioterápico de primera línea con buena respuesta inicial; sin embargo, durante el último ciclo de quimioterapia desarrolla múltiples nodulaciones subcutáneas generalizadas correspondientes a plasmocitomas extramedulares, que conllevaron a un rápido deterioro del estado general de la paciente, culminando en su fallecimiento.

Palabras clave: Mieloma múltiple, plasmocitomas extramedulares, remisión.

ABSTRACT

The clinical case presented in this work is that of a 73-year-old female patient, who was diagnosed with the oncohematological disease Multiple Myeloma (MM). She was stabilized and received first-line chemotherapy until she presented a morphological remission of her disease. Later, during her last cycle of chemotherapy, she showed a relapse, evidencing generalized subcutaneous nodulations, corresponding to extramedullary plasmacytomas, which predisposed to a decline in the general condition of the patient, who did not receive treatment for extramedullary disease due to family decision, culminating in her death.

Keywords: Extramedullary plasmacytomas, multiple myeloma, remission.

INTRODUCCIÓN

El mieloma múltiple es un cáncer hematológico que se caracteriza por la proliferación clonal de células plasmáticas atípicas en la médula ósea, la existencia de una proteína o componente monoclonal detectable en el suero u orina, y la presencia de daño tisular manifestado como las alteraciones clínicas o analíticas de órganos típicamente afectados en esta patología: daño renal, fracturas patológicas, infecciones a repetición e hipercalcemia entre otros (1).

Es la neoplasia hematológica más frecuente tras el linfoma no Hodgkin; su incidencia se estima en torno a 4 casos por cada 100.000 habitantes/año a nivel mundial; se da en personas mayores de 50 años (mediana de edad de presentación 65 años) y su incidencia es similar en ambos sexos; actualmente se sabe que la mayoría de los casos han tenido una Gammapatía monoclonal de significado incierto previa (GMSI); aproximadamente el 60% de los mielomas son IgG, el 20% IgA y el 15% son mielomas de cadena ligera (1).

Aunque el primer caso de Mieloma múltiple fue diagnosticado en el año 1845, durante mucho tiempo se consideró esta enfermedad como un tumor óseo, dificultando las investigaciones epidemiológicas; en nuestro medio, se llevó a cabo un trabajo estadístico en el Hospital Obrero N°1 durante el periodo 1988 a 1998, donde el Mieloma Múltiple junto con otras entidades oncohematológicas, ocupan el segundo lugar en frecuencia; de un total de 821 pacientes; 32 casos (3.8%) estuvieron relacionados con Mieloma Múltiple (2).

El Mieloma Múltiple (MM) algunas veces puede expandirse fuera del hueso, migrando e infiltrando otros órganos o incluso circular en la sangre; esto se denomina MM con enfermedad

extramedular (Extramedullary disease/EMD), y puede desarrollarse al momento inicial del diagnóstico, al momento de la recaída o durante el seguimiento; en el caso relatado a continuación, la afectación extramedular se presentó hacia el final del tratamiento de inducción (3).

El MM con progresión extramedular, en este caso, subcutánea, se considera un hallazgo poco frecuente en nuestro medio y debido a su alto grado de agresividad hace significativa su descripción para poder recabar datos que resulten útiles a futuro.

REPORTE DE CASO

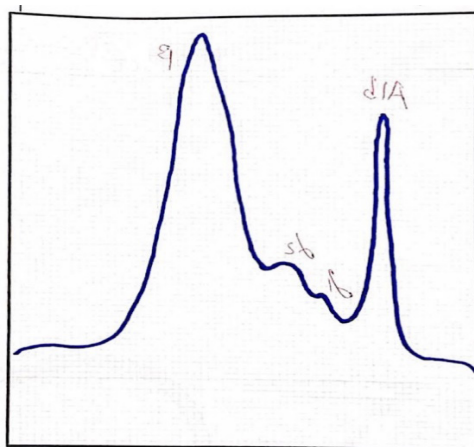
A continuación, se presenta el caso clínico de una paciente previo consentimiento y autorización de sus familiares para el acceso a la historia clínica en su totalidad con fines científicos.

Paciente de sexo femenino, de 73 años, que ingresa por el Servicio de Urgencias, transferida en ambulancia desde otro nosocomio, en mal estado general, sopor profundo, con leve respuesta a estímulo doloroso y hemiplejía crural izquierda; los familiares refieren cuadro clínico que inicia con dolor dorsolumbar progresivo meses antes, evidenciándose fractura patológica y aplastamiento vertebral T12 en tomografía; es sometida a cirugía para estabilización de columna y toma de biopsia vertebral a nivel de L3 + tumor intrarraquídeo, cuyo reporte histopatológico e inmunohistoquímico informan: Infiltrado mononuclear plasmocitoide atípico, difuso, compatible con Plasmocitoma/ Mieloma Múltiple con restricción de cadenas ligeras Lambda, con un índice de proliferación celular (Ki-67) del 70%.

Con tales diagnósticos es referida a la Especialidad de Hematología donde solicitan los siguientes estudios: (Tabla 1).

Tabla N° 1. Estudios complementarios.

ESTUDIO SOLICITADO	RESULTADO
Radiografía de cráneo	Múltiples imágenes osteolíticas en calota.
Tomografía Columna Lumbar	Lesiones osteolíticas generalizadas en cuerpos vertebrales y huesos pélvicos; acunamiento de las vértebras D12, L1 y L4.
Espectro electroforético de proteínas (Figura 1)	Compatible con Gammapatía monoclonal.
Proteína de Bence Jones en orina	Negativo
B2 microglobulina	3.81 mg/dl
Inmunoglobulinas	IgA 18 mg/dl; IgG 4.875 mg/dl



Fuente: Elaboración propia.

Completadas las evaluaciones, la paciente es diagnosticada de Mieloma Múltiple IgG, estadio IIA, Índice pronóstico internacional 2; se inicia tratamiento de primera línea con Dexametasona y Talidomida a dosis estándares.

En forma posterior, es llevada al Servicio de Urgencias en mal estado general, febril, con deterioro cognitivo, afasia y crisis convulsivas focales en tres oportunidades, con Glasgow de 10/15, hemiparesia facio-braquial derecha, anemia severa y leucopenia; se realizó TAC de cráneo simple sin evidencia de evento agudo; estudios citoquímicos y microbiológicos de líquido cefalorraquídeo sin hallazgos patológicos; posteriormente la paciente es derivada a un centro médico correspondiente a su Seguridad Social, con informe médico de referencia con los siguientes diagnósticos: Mieloma Múltiple estadio IIA, crisis convulsiva focal, coma grado I, diabetes mellitus tipo 2, hipokalemia e hiponatremia.

Ingresa al Hospital Obrero N° 2 de la Caja Nacional de Salud sin mejoría del nivel de consciencia, siendo admitida con los diagnósticos: probable enfermedad Vasculo-cerebral, Crisis Convulsiva Focal, Diabetes Mellitus tipo 2, Mieloma Múltiple, Hiponatremia leve, Hiperkalemia moderada, Trombosis Venosa Profunda Subanticoagulada.

Se solicita Resonancia Magnética de cráneo que muestra infartos agudos en territorio de Arteria cerebral media y Arteria cerebral posterior izquierda, lesiones líticas en calota craneal y base de cráneo; seguidamente se decide su hospitalización, con manejo adecuado de la vía aérea, se inicia tratamiento anticonvulsivante y anticoagulación con heparina de bajo peso molecular; en días posteriores muestra evolución favorable con recuperación del nivel de consciencia, orientada en persona, con respuesta motora adecuada y escala de Glasgow 15/15; atribuyéndose el cuadro de déficit neurológico inicial a una Parálisis de

Todd, más crisis convulsivas secundarias al evento vascular cerebral, el cual tendría su origen en la patología oncohematológica al descartarse causa cardioembólica.

Estabilizada la paciente, se reinicia tratamiento antineoplásico con triplete de fármacos: Bortezomib + dexametasona + talidomida (protocolo VTD) programado por 6 ciclos en un esquema cada 28 días; asimismo, recibe tratamiento de soporte con bifosfonatos a dosis mensual para la afectación ósea provocada por el Mieloma; durante los primeros 4 ciclos de tratamiento, cursa con evolución favorable

clínica y analítica, obteniendo recuperación completa de cifras del hemograma, sin datos de afectación renal, disminución del dolor óseo y con mejoría progresiva de la locomoción.

Al inicio del quinto ciclo VTD, refiere aparición de nodulación subcutánea única en región pectoral derecha, de coloración violácea, no dolorosa a la palpación, de aproximadamente 3x2 cm. de diámetro sin zonas fluctuantes; bajo la sospecha de afectación extramedular del Mieloma, se realiza biopsia urgente y aspirado de médula ósea para estudio citomorfológico (Tabla 2).

Tabla 2. Aspirado de médula ósea. Con hallazgo de MM con remisión morfológica.

ASPIRADO DE MÉDULA ÓSEA	
Serie Eritroide	35%, en todos sus estadios madurativos, sin atipias.
Serie Mieloide	47%, sin disgranulopoyesis, maduración conservada.
Serie Linfoide	15%, sin atipias.
Megacariocitos	Número y aspecto normal.
Células plasmáticas	1.5%.
Blastos	2%.
Conclusión	Mieloma Múltiple en remisión morfológica.

Fuente: Elaboración propia.

La biopsia de piel reporta hallazgos compatibles con: Mieloma/Plasmocitoma con restricción de Cadena ligera Lambda; en el aspirado de médula ósea se evidencia remisión morfológica de la enfermedad; no fueron posibles realizar estudios de enfermedad mínima residual, citogenética o FISH al diagnóstico ni en esta etapa por su difícil acceso y elevado

costo en nuestro medio; durante las siguientes semanas, las nodulaciones se hicieron múltiples, de diverso tamaño y a distintos niveles, alcanzando a comprometer prácticamente la totalidad de la mama derecha (Figura 2, 3 y 4). A continuación, la paciente presento un rápido deterioro del estado general y dolor abdominal.

Figura N°2. Región pectoral. Con nodulaciones que afectan toda la mama derecha.



Fuente: Elaboración propia, abril de 2021.

Figura N°3. Ecografía de partes blandas de región pectoral derecha. Con hallazgo de nodulaciones sólidas subcutáneas.

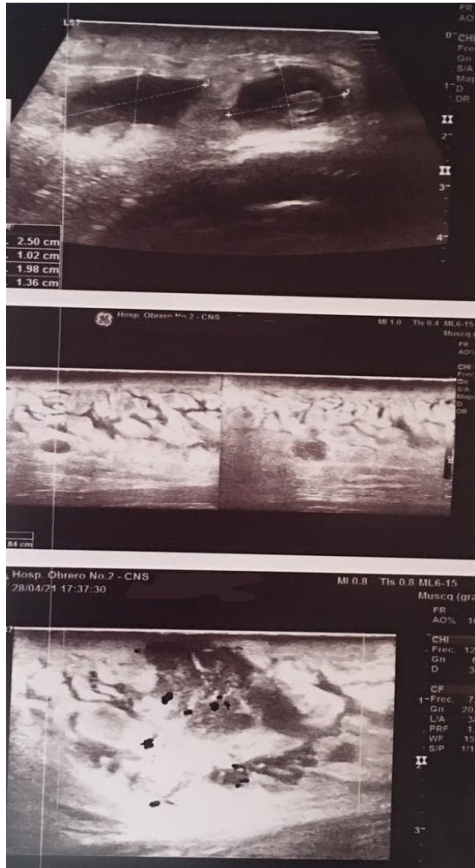


Figura N°4. Nodulaciones en brazos.



Fuente: Elaboración propia, abril de 2021.

Se realiza ecografía abdominal que informa lesiones sólidas ocupantes de espacio retroperitoneal, hiperecogénicas, con vascularidad interna al Doppler Color, que miden 54x55 y 67 x 29mm; conocido el mal pronóstico y la rápida evolución desfavorable, con mala mecánica ventilatoria, compromiso hemodinámico y dolor abdominal, los familiares deciden cuidados paliativos en domicilio, lamentablemente a los pocos días, la paciente fallece.

DISCUSIÓN

El tema central en la presentación de este caso es el Mieloma Múltiple, que se considera todavía

una enfermedad incurable; la mayor parte de pacientes sufrirán recaídas tras el tratamiento inicial de la enfermedad y necesitarán volver a tratarse, probablemente en varias ocasiones; no obstante, el pronóstico es incierto, ya que dependerá de la frecuencia y agresividad de las recaídas, además del tipo de recaída que presenten los pacientes.

Los plasmocitomas son proliferaciones monoclonales de células plasmáticas que se desarrollan en un pequeño porcentaje de casos con mieloma múltiple, como el que se ha descrito; la afectación cutánea puede producirse por extensión directa desde una masa subyacente, o extensión metastásica linfática o hematológica; se asocia

a estadios avanzados y supone mal pronóstico; clínicamente las lesiones cutáneas más frecuentes son los nódulos cutáneos o subcutáneos como en este caso (4).

Todavía es muy controvertido definir el MM con manifestaciones extramedulares; clínicamente, puede dividirse en dos amplias categorías, uno está relacionado con los huesos (EMD-B) y el otro es el EMD relacionado con tejidos blandos (EMD-S); nuestra paciente presentó EMD de tejidos blandos, a nivel subcutáneo y de gran diseminación. Según Guang Li et al., en un estudio realizado con 115 pacientes con MM y manifestaciones extramedulares, con una edad media de 63 años, se pudo evidenciar que 39 casos (25,20%) tenían EMD en el momento del diagnóstico, 45 pacientes (29%) desarrollaron EMD dentro de los 24 meses posteriores y 71 casos (45,80%) desarrollaron EMD por encima de 24 meses después del diagnóstico inicial; la progresión extramedular en piel representa sólo un 11,61% de los casos (3); nuestra paciente presentó esta progresión 4 meses después del diagnóstico.

En cuanto al tratamiento, se tienen diversos esquemas de fármacos en distintas combinaciones, los cuales se eligen considerando principalmente si el paciente es elegible para trasplante de progenitores hematopoyéticos o no y si nos encontramos frente a un mieloma de reciente diagnóstico o recaído/refractario. Pese a un primer ciclo de tratamiento subóptimo con talidomida y dexametasona por las dificultades que existen en nuestro medio de acceder al Bortezomib por su elevado costo, rápidamente la paciente pudo continuar con el triplete completo (protocolo VTD) recomendado como primera línea, obteniendo tras los primeros ciclos una respuesta favorable.

Hasta la fecha, no ha sido publicado ningún estudio prospectivo específico para el tratamiento del MM con EMD; es por ello que no existen recomendaciones específicas para su tratamiento; sin embargo, por sus características bioquímicas y citogenéticas de alto riesgo, debe ser tratado

de forma intensiva; aquellos pacientes elegibles para trasplante deben ser sometidos a trasplante autólogo en tándem más radioterapia si es posible; en pacientes no candidatos a trasplante se deben utilizar combinaciones de inhibidores de los proteosomas de nueva generación, inmoduladores tipo lenalidomida o pomalidomida, o anticuerpos monoclonales antiCD-38 como el Daratumumab, todos ellos con muy elevado costo en nuestro medio y no fácilmente accesibles (5).

El pronóstico del MM con afectación extramedular es bastante malo, llegando a ser en algunos reportes de hasta 5 meses de supervivencia global para la EMD de tejidos blandos.

CONCLUSIONES

El Mieloma Múltiple ocupa el segundo lugar en frecuencia de las entidades oncohematológicas en nuestro país; su diagnóstico precoz permite obtener una respuesta adecuada al tratamiento, evitar deterioro importante o irreversible en la calidad de vida, así como una sobrevida más prolongada para los pacientes; sin embargo, el surgimiento de una Enfermedad Extramedular de aparición y progresión acelerada, como en el caso presentado, representa un factor predictivo maligno, y aunque no se tiene una idea clara del por qué aparece una EMD, se la puede ligar a diversas causas como la asociación frecuente con altos niveles séricos de lactato deshidrogenasa y anomalías citogenéticas complejas (6).

En el caso de la paciente hemos observado que, aunque se haya obtenido una remisión del MM a nivel medular tras la administración de 4 ciclos de VTD, mejorando claramente su estado clínico, la recaída en forma de Enfermedad Extramedular con afectación subcutánea suele ser de rápida progresión, conllevando a la fatalidad en un período de tiempo muy corto, la mayoría de las veces sin dar opción a otras alternativas terapéuticas ya sea por edad, estado funcional, comorbilidades o por haber fracasado previamente a otras líneas terapéuticas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Moraleda Jiménez JM. Pregrado de Hematología. 39882563rd ed. Madrid: Luzán 5 S.A.; 2011, https://www.academia.edu/39882563/Libro_HEMATOLOGIA_Pregrado.
2. Delgado Flore KZ. Desarrollo de un metodo enzimatico para apoyo al diagnostico y seguimiento de pacientes con MM. TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO EN SALUD. LA PAZ - BOLIVIA: UMSA - UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRÉS, Departamento de investigacion en salud; 2010. <https://repositorio.umsa.bo/handle/123456789/17388>
3. Guang Li YPSYLZZLYHZ. Clinical Characteristics and Prognostic Analysis of Multiple Myeloma with Extramedullary Disease: A SEER-Based Study. Hindawi Journal of Oncology. 2021 Enero; Volume 2021(9). <https://doi.org/10.1155/2021/6681521>
4. Burdaspal M. Sociedad Española de Anatomía Patológica - División española de la International Academy of Pathology. [Online].; 2021 [cited 2021 05 23. Available from: https://www.seap.es/pos-ters/-/asset_publisher/Roi3/content/id/97298?inheritRedirect=false.
5. Aguado B, Cejalvo MJ, Alegre A, Arriba FD. Guía de Mieloma Múltiple. Grupo Español de Mieloma. Guía de estudio. Madrid: Grupo Español de Mieloma, Departamento de Investigación; 2021. Report No.: ISBN: 978-84-18420-91-7.
6. Meral B. A real world multicenter retrospective study on extramedullary disease from Balkan Myeloma Study Group and Barcelona. Ferrata Storti Foundation. 2019 Julio; 105. <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.219295>