

Presentación de Mieloma Múltiple en Sistema Nervioso Central.

Multiple Myeloma Presentation In Central Nervous System.

Venus Rodríguez-Matías¹, Washington Ladines-Jaime¹, José Rodríguez-Matías³

Resumen

El mieloma múltiple es una gammopatía monoclonal en donde proliferan células plasmáticas. Su forma de presentación es con hipercalcemia, lesiones osteolíticas, anemia e insuficiencia renal. La afectación del sistema nervioso central es poco frecuente. Aproximadamente se presenta en 1% de pacientes. Su diagnóstico se realiza por medio del estudio de líquido cefalorraquídeo, con la presencia de células plasmáticas. No existe un tratamiento específico debido a la poca incidencia. Pero ha habido buenos resultados con el tratamiento intratecal.

Palabras clave: Células Plasmáticas, Mieloma Múltiple, Sistema Nervioso Central.

Abstract

Multiple myeloma is a monoclonal gammopathy with proliferation of plasma cells. Its form of presentation is hypercalcemia, osteolytic lesions, anemia and renal failure. The involvement of the central nervous system is rare. It occurs approximately in 1% of patients, whose diagnosis is made through the study of cerebrospinal fluid, with the presence of plasma cells. There is no specific treatment due to the low incidence. But there have been good results with intrathecal treatment.

Keywords: Plasma Cells, Multiple Myeloma, Central Nervous System.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 27, N° 2, 2018

Introducción

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia de células plasmáticas que se caracteriza por presentar una banda monoclonal, infiltración de la médula ósea y daño en órgano blanco.

Su incidencia es similar en hombres y mujeres.¹ Su forma de presentación es con hipercalcemia, lesiones osteolíticas, anemia e insuficiencia renal.² El MM corresponde al 2% de las neoplasias y al 13% de las hemopatías malignas, la afectación extramedular es poco frecuente y la afección del sistema nervioso central se presenta en 1% de pacientes aproximadamente, cuyo diagnóstico se realiza por medio del estudio de líquido cefalorraquídeo.³ No existe un tratamiento específico debido a la poca incidencia. Pero ha habido buenos resultados con el tratamiento con quimioterapia sistémica, terapia intratecal, radioterapia.^{4,5} Tiene un pronóstico desfavorable.

Caso Clínico

Paciente de sexo masculino, de 69 años, raza mestiza, residente en Guayaquil, con antecedente patológico personal de hipertensión arterial, antecedente familiar de tía con cáncer de colon. Su cuadro clínico inició en noviembre 2015 con dolor abdominal, astenia, mareos, cefalea, acompañado de anemia con requerimiento transfusional. En exámenes de laboratorio se determinó hiperproteinemia y gammopatía monoclonal, confirmando con una biopsia de medula ósea Mieloma Múltiple. Inició tratamiento de quimioterapia con Bortezomib, Talidomida, Clopidogrel y Prednisona por 6 ciclos hasta julio 2016 y posterior mantenimiento con Talidomida, Prednisona y Clopidogrel hasta mayo 2017. En marzo 2017 presentó dolor en hemiarca mandibular izquierda acompañado de una lesión tumoral a nivel de reborde alveolar inferior izquierdo de aproximadamente de 4 cm, coloración rojiza, consistencia firme, sin secreción, y adenopatía

¹Médico Posgradista R3 Oncohematología, Universidad de Guayaquil - Hospital Teodoro Maldonado Carbo.

²Médico Hematólogo, Hospital Teodoro Maldonado Carbo.

³Médico Neurocirujano, Universidad de Guayaquil.

Correspondencia:

Dra. Venus Rodríguez-Matías

E-mail: venus_aroma@hotmail.com

supraclavicular. Dicha masa fue biopsiada que resultó de la misma estirpe que su enfermedad de base. En el mes de mayo se inició nueva línea de quimioterapia con esquema Cybord (Ciclofosfamida, Bortezomib y Dexametasona) por 2 ciclos hasta el 26 de junio 2017. Durante el tratamiento presentó neumonía y fibrilación auricular de respuesta ventricular moderada. En agosto 2017 acude a emergencia con crisis convulsivas tónico-clónicas por 2 ocasiones, acompañada de agitación psicomotriz, pérdida de conciencia. En exámenes de imágenes se observaron lesiones tumorales en región occipital sugestivas de metástasis y en estudio de líquido cefalorraquídeo se evidenció la presencia de células plasmáticas, recibió tratamiento con fenitoína y retomando su tratamiento quimioterápico con Cybord y terapia intratecal, con muy buena respuesta hematológica periférica. Paciente acude a valoración por servicio de Radioterapia, pero presenta insuficiencia respiratoria y acude a emergencia donde fallece.

Serie ósea metastásica 2015/11/11: no revela la existencia de lesiones ocupantes de espacio líticas ni escleróticas en las estructuras exploradas.

Citometría de flujo 2015/11/10: medula ósea con población de células plasmáticas de 3.85%, positivo para los marcadores CD138, CD38, CD81, CD27 y con asincronismo para CD117, CD56, kappa positiva.

Biopsia de médula ósea 2015/12/10: los cortes muestran médula ósea con 3 espacios medulares, 10% de coágulos hemáticos, 10% de componente trabecular óseo, 20% de componente estromal adiposo, 60% de componente celular hematopoyético, el cual se ve desplazado por infiltración de células plasmáticas con mediana atipia y distribución irregular y en acúmulos y que representan hasta un 40% de la celularidad. Se realizan técnicas auxiliares de inmunohistoquímica: CD138: positivo en células plasmáticas 40% de células. CD45: positivo en linfocitos pequeños. CD15: positivo en células mieloides irregulares. CD117: no valorable. Diagnóstico: médula ósea hiper celular. Cuadro histopatológico e inmunofenotípico compatible con discrasia de células plasmáticas.

Biopsia de médula ósea 2016/08/15: plasmocitos 8%, medula ósea levemente hiper celular, aumentada la celularidad plasmocitos 8-10%, fibrosis grado I, CD138 positivo 8-10%

Biopsia de lesión tumoral en la encía 27/4/2017.

Microscopia: tejido epitelial escamoso de mucosa bucal con infiltración del corion mucoso por células con núcleos polimorfos, cromatina nuclear fina, nucléolos prominentes otros núcleos grandes con nucléolos centrales los cuales resultaron positivos con inmunomarcadores. CD45: positivo. Kappa y lambda: no valorables. CD3: positivo en linfocitos T acompañado CD20: negativo. Diagnóstico: teniendo en cuenta los antecedentes patológicos de Mieloma múltiple y los hallazgos inmunofenotípicos (CD45: positivo) los hallazgos histopatoló-

gicos son sugestivos de neoplasia de células plasmáticas en región de la encía.

TAC de cerebro 2017/08/10: lesiones hipodensas a nivel a occipital medial derecha y periventricular izquierda, que pudieran corresponder a secuela isquémica versus localización secundaria de tumor. Figura 1.

RM cerebro 2017/08/14: se aprecian dos lesiones hipointensas de señal, de 17 y 9 mm intraaxiales de lóbulo

Tabla 1. Exámenes de laboratorio iniciales y de control.

Exámenes	2015/11/11	2017/8/29
Leucocitos	8.72	11.60
Hemoglobina	9.6	11.4
Hematocrito	32.0	35.3
Neutrófilos	3.23	7.41
Plaquetas	200.000	209000
Calcio total	9.3	7.70
LDH	342	505
Globulina	3.50	2.60
Proteínas totales	7.5	6.2
Albumina	4.0	3.6
Urea		29
Creatinina	1.3	0.77
Beta 2 microglobulina	3115	2934
IGG	2440	969
IGM	32.4	115
IGA	28.8	56
Kappa	801	857
Lambda	369	261
Electroforesis Proteína	25.6 %	17.4%

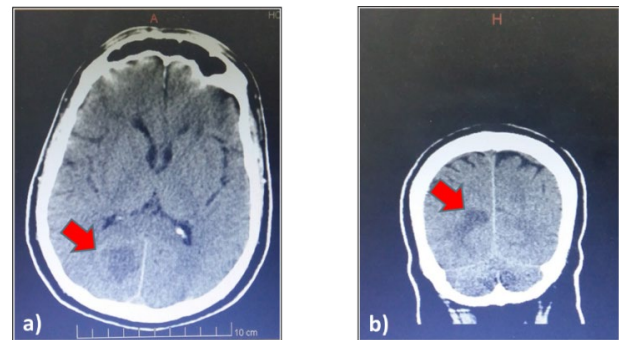


Figura 1. Tomografía simple de cráneo. a) plano axial, b) plano coronal

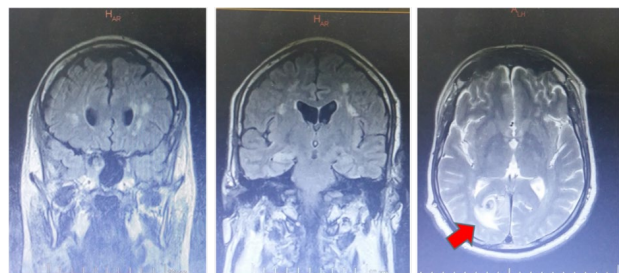


Figura 2. Resonancia magnética de cerebro en secuencias axial T2 y flair coronal

occipital derecho las mismas que realzan en forma anular postgadolinio intravenoso con edema citotóxico perilesional sugestivas de lesiones metastásicas dado el antecedente clínico. Se aprecian lesiones hiperintensas de señal en T2 y flair provenientes de la sustancia blanca de hemisferios frontoparietales compatibles con microangiopatías. Sistema ventricular central no dilatado. Línea interhemisférica centralizada. Imágenes sugestivas de metástasis. Figura 2.

Citometría de flujo de líquido cefalorraquídeo 2017/8/31: infiltración meningoencefálica por células plasmáticas con fenotipo patológico del 57.60%.

Tratamiento Propuesto

Quimioterapia sistémica: Tratamiento para pacientes elegibles para realizar trasplante autólogo de médula ósea (TAMO), deben ser tratados con 4 a 6 ciclos de quimioterapia con esquema con tres drogas que contenga inhibidor del proteosoma, inmunomoduladores y dexametasona. Los esquemas más utilizados son VTD (Bortezomib-talidomida-dexametasona), Cybord (Ciclofosfamida-bortezomib, dexametasona) y VRD (Bortezomib, lenalidomida, dexametasona). Pacientes no elegibles para realizar TAMO pueden recibir un esquema de tratamiento que contenga alquilantes tipo Cybord, VMP (Bortezomib-melfalán-prednisona).⁶

Terapia intratecal: Metotrexato, Citarabina, Hidrocortisona.

Radioterapia.

Tratamiento Realizado

Tratamiento de Mieloma múltiple (diagnóstico inicial). Bortezomib-lenalidomida-prednisona x 6 ciclos hasta 2016/07/18

Tratamiento de Mieloma en sistema nervioso central: Cybord x 3 ciclos

Terapia intratecal: Metotrexato, Citarabina, Hidrocortisona.

Discusión

El MM como presentación en sistema nervioso central es raro y agresivo, puede diagnosticarse inicialmente o durante la recaída, su tratamiento no está bien definido, pero al combinar quimioterapia sistémica, terapia intratecal y radioterapia, mejora la supervivencia.

Se realizó un estudio retrospectivo multiinstitucional en 38 centros de 20 países, que incluyó 172 pacientes con MM que afectan al sistema nervioso central, donde se describieron las características clínicas y patológicas y los resultados. Concluyeron que, aunque el pronóstico generalmente es pobre, la supervivencia de pacientes no tratados previamente y pacientes con perfil citogenético favorable podría prolongarse debido a tratamiento sistémico y / o radioterapia.¹

Un grupo italiano realizó una recolección retrospectiva de datos clínicos y biológicos de 32 pacientes con MM del sistema nervioso central, donde concluyeron que las terapias de dosis altas seguidas de trasplante autólogo de médula ósea parecen ser la terapia preferible. En la actualidad el bortezomib, la talidomida y la lenalidomida parecen aumentar la calidad de las respuestas y prolongar la supervivencia.⁴

Según un estudio realizado en Canadá se demostró que en la afectación del sistema nervioso central la supervivencia a largo plazo se puede lograr con la terapia combinada.⁷

Conclusiones

El mieloma múltiple con presentación en el sistema nervioso central es muy poco frecuente correspondiendo al 1%. Debido a la poca incidencia es importante su diagnóstico mediante el estudio de citometría de flujo de líquido cefalorraquídeo. El tratamiento oportuno con terapia combinada, según los estudios internacionales, parece mejorar la supervivencia a largo plazo.

Referencias

1. Jurczyns A, Grzasko N, Gozzetti A, Czepiel Jea. Central Nervous System Involvement by Multiple Myeloma: a Multi-Institutional Retrospective Study of 172 Patients in daily clinical practice. *Am J Hematol.* 2016 June; 91(6).
2. Wirk B, Wingard J, Moreb J. Extramedullary disease in plasma cell myeloma: the iceberg phenomenon. *Bone Marrow Transplant.* 2013 January; 48(1).
3. Miranda A, Higashi Fea. Multiple myeloma and central nervous system involvement: experience of a Brazilian center. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy.* 2018 January-March; 40(1).
4. Gozzetti A, Oliva S, Gentilini F, Marchini E. Central Nervous System and Intracranial Myeloma: a Retrospective Italian Multicenter Study. *Blood.* 2015 October; 114(22).
5. Cantero Y. Central nervous system involvement in multiple myeloma. *Rev Hematol Mex.* 2016 January; 17(1).
6. Corzo A, Duarte P, Kusminsky G. Gammopatías monoclonales. 2017. Sociedad Argentina de Hematología.
7. Chen C, Masih-Khan Eea. Central nervous system involvement with multiple myeloma: long term survival can be achieved with radiation, intrathecal chemotherapy, and immunomodulatory agents. *Br J Haematol.* 2013 Junio; 162(4).