

## Mieloma múltiple: enfermedad ósea extensa en una paciente joven

Yohana Francis Villaparedes Moreno, Darwin José Plaza Rojas, María Laura Parra Valero,  
Carlo Mendoza Gaviria.

Recibido: 1/2/20

Aceptado: 20/3/20

### Resumen

El mieloma múltiple (MM) es un tumor de proliferación clonal de plasmocitos en la médula ósea (MO). Hasta ahora no es curable<sup>1,2</sup>. Puede presentarse como una enfermedad indolente o con manifestaciones clínicas como insuficiencia renal, anemia y lesiones osteolíticas<sup>1</sup>. Se presenta el caso de una paciente femenina de 46 años, quien padecía dolor en la región del brazo izquierdo, acompañado por dolores óseos generalizados. Al examen físico se observó en el tercio proximal de la región humeral izquierda y hombro ipsilateral, gran tumoración que deformaba la anatomía local, indurada, inmóvil y dolorosa. Presentaba anemia severa (Hb. 6 g/dL), cuantificación de  $\beta 2$  Microglobulina 4,23 mg/L (VR 0,80 – 3,0 mg/L) y rastreo óseo radiológico con múltiples lesiones líticas. En la muestra de médula ósea se encontró infiltración de 80 % de células plasmáticas monoclonales kappa. Se le diagnosticó discrasia de células plasmáticas tipo MM monoclonal kappa sintomático, estadio II (ISS), con enfermedad ósea extensa y un gran plasmocitoma humeral izquierdo. Se indicó tratamiento de inducción de la remisión con el esquema VCD (bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona). Adicionalmente ácido zoletrónico. Posteriormente se modificó a bortezomib, talidomida y prednisona. Luego del tratamiento antineoplásico, refirió acalmia completa del dolor con mejoría de la movilidad. Este caso clínico se trata de una presentación inusual de MM debido a

la edad de la paciente y a la extensa enfermedad ósea. Llamó la atención la ausencia de niveles elevados de la cadena liviana kappa de las inmunoglobulinas libres en suero. Por la edad de la paciente y la ausencia de co-morbilidades significativas, es candidata para trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH).

**Palabras clave:** mieloma múltiple; neoplasia hematológica; lesiones osteolíticas; diagnóstico; tratamiento.

### Multiple myeloma: extensive bone disease in a young patient. Report of a case

Villaparedes Moreno Yohana Francis, Plaza Rojas Darwin José, Parra Valero María Laura, Mendoza Gaviria Carlos.

### Abstract

Multiple myeloma (MM) is a tumor of clonal proliferation of plasma cells in the bone marrow (BM). Until now it is not curable<sup>1,2</sup>. It can present as without symptoms or with clinical manifestations such as renal failure, anemia and osteolytic lesions<sup>1</sup>. We describe the case of a 46-year-old female patient, who complained of pain in her left arm, and, also, by generalized bone pain. On physical examination a large tumor was present in the proximal third of the left humeral region and ipsilateral shoulder; it was hard, painful and immobile. She had severe anemia (Hb 6 g / dL), quantification of  $\beta 2$  Microglobulin 4.23 mg / L (VR 0.80 - 3.0 mg / L) and the radiological bone survey showed multiple lytic lesions. In the bone marrow sample, an infiltration of 80 % kappa monoclonal plasma cells was found. Her diagnosis was MM-

\* Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA). Mérida, Venezuela  
e.mail. Carlos Eduardo Mendoza Gaviria <carlooseduardom37@gmail.com>

*type plasma cell dyscrasia, symptomatic kappa, stage II (ISS), with extensive bone disease and a large left humeral plasmacytoma. Remission induction therapy was indicated with the VCD scheme (bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone). Additionally zoledronic acid was administered. Subsequently, it was modified to bortezomib, thalidomide and prednisone. After antineoplastic treatment, she referred pain relief with improvement of mobility. This clinical case is an unusual presentation of MM due to the age of the patient and extensive bone disease. The absence of high levels of the kappa light chain of free immunoglobulins in serum attracted attention. Due to the age of the patient and the absence of significant co-morbidities, she is a candidate for transplantation of hematopoietic stem cells.*

**Key words:** *multiple myeloma; hematological neoplasia; osteolytic lesions; diagnosis; treatment.*

### **Introducción:**

El mieloma múltiple (MM) es un tumor de proliferación clonal de plasmocitos en la médula ósea (MO). Pertenece al espectro de las discrasias de células plasmáticas, del cual representa la entidad maligna más frecuente. Este tipo de neoplasia está formada por células plasmáticas que generalmente producen un exceso de inmunoglobulinas monoclonales detectables en el suero y/o en la orina. Representa el 10 % de todos los cánceres hematológicos, afectando principalmente a personas mayores de 50 años.<sup>1,2</sup> Puede presentarse como una enfermedad asintomática o debutar con manifestaciones clínicas que van desde dolor óseo hasta manifestaciones como hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia y lesiones osteolíticas.<sup>1</sup> El estudio morfológico (frotis y biopsia) e inmunofenotípico de la médula ósea es el más recomendado para hacer el diagnóstico, ya que permite determinar la cantidad de células plasmáticas tumorales.<sup>3</sup> El pronóstico del MM se ha relacionado con los niveles séricos de beta-2-microglobulina (B2M) y la albuminemia. Para escoger la modalidad terapéutica más conveniente, se requiere determinar si el paciente es candidato a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas autólogas (TCPH) y la

estratificación de acuerdo con el riesgo.<sup>1,2</sup> En los pacientes clínicamente aptos (generalmente menores de 65 años de edad y sin comorbilidades significativas), se elige un esquema de tratamiento de inducción de la remisión basado en la combinación de drogas como bortezomib, lenalidomida, talidomida y dexametasona.<sup>2</sup>

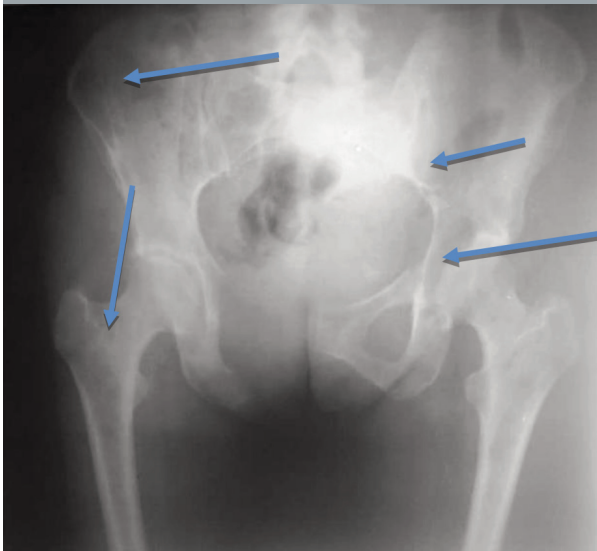
**Caso clínico:** paciente femenina de 46 años natural de Caracas y proveniente de Mérida, quien desde el 10 de septiembre de 2017 presentaba dolor en el brazo izquierdo, y dolor óseo generalizado. El 20 de diciembre de 2017, por persistencia del dolor en el hombro izquierdo, se realizó una radiografía del hombro izquierdo en donde se observó una gran lesión osteolítica en la epífisis proximal humeral izquierda; fue evaluada por diferentes facultativos sin obtener diagnóstico. El 24 de mayo de 2018, posterior a la consulta en reumatología, se realizó una radiografía control, en la que se observó una lesión osteolítica expansiva con destrucción total sub-capital humeral izquierda, así como otras lesiones osteolíticas en el trayecto de la diáfisis humeral, clavícula y costillas. Fue evaluada por hematología y se realizó una punción/aspiración y toma de muestra para biopsia de médula ósea, con inmunofenotipo por citometría de flujo que reportó: infiltración del 80 % por células plasmáticas tumorales, monoclonales kappa, positivas para CD56, CD138 y CD38. En junio ingresó en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA), ubicado en la ciudad de Mérida. Se realizaron diversas pruebas con los siguientes resultados: creatinina 0,81 mg/dL (VR 0,5 – 1,2 mg/dL) cuantificación de B2M 4,23 mg/L (VR 0,80 – 3,0 mg/L), cuantificación de cadenas livianas de las inmunoglobulinas por FreeLite®: kappa 16,20 mg/L (VR 3,30 – 19,4 mg/L) y lambda 7,99 mg/L (VR 5,7 – 26,3 mg/L), la Hb. era de 6 g/dL.

**Imágenes radiológicas:** ausencia de lesiones líticas en el cráneo. Múltiples lesiones líticas, (ausencia de cabeza humeral izquierda y tercio proximal de la diáfisis, aumento de partes blandas del hombro izquierdo, techo acetabular izquierdo, rama isquiopubiana e iliopúbica derecha, vértebra

## MIELOMA MÚLTIPLE: ENFERMEDAD ÓSEA EXTENSA EN UNA PACIENTE JOVEN

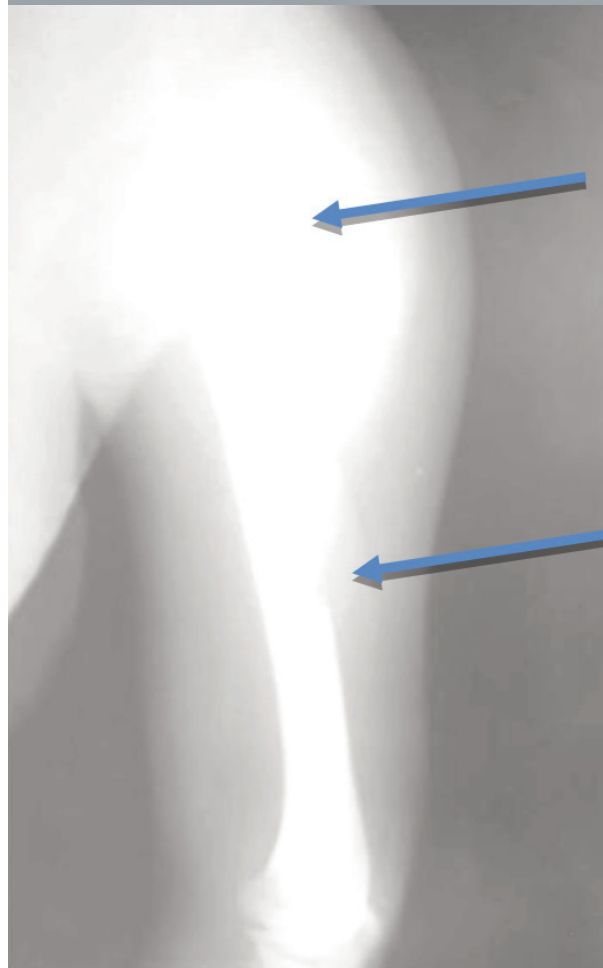
lumbar transicional, sacrolistesis izquierda).  
**Imágenes 1 y 2.**

**Imagen 1.** Techo acetabular izquierdo, ramas isquiopúbica e iliopúbica derechas, vértebra lumbar transicional, ambas cabezas femorales con lesiones líticas. Ausencia parcial del techo acetabular izquierdo, lesión lítica de bordes bien definidos, no escleróticos en el tercio lateral de la rama iliopúbica izquierda, y esclerosis de la articulación sacroilíaca izquierda.



Con los hallazgos descritos se diagnosticó una discrasia de células plasmáticas tipo mieloma múltiple monoclonal kappa, sintomático, estadio III-A (clasificación de Durie y Salmon) y estadio II del sistema internacional (ISS) para estadiaje del MM, con enfermedad ósea extensa y un gran plasmocitoma humeral izquierdo. Se indicó tratamiento de inducción de la remisión con el esquema VCD, el cual contempla bortezomib (1,3 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal) días 1, 4, 8 y 11; ciclofosfamida (500 mg/m<sup>2</sup>) días 1, 8, 15; y dexametasona 40 mg/día, días 1, 4, 8, y 11. Adicionalmente ácido zoledrónico (4 mg VEV mensual). Recibió el primer ciclo de forma irregular debido a la dificultad en la adquisición de todos los medicamentos, se administraron 2 ciclos completos. El 10 de julio de 2018 presentó los siguientes signos: fiebre (39 °C) persistente, de 3 días de evolución, disnea leve a esfuerzos físicos, dolores óseos generalizados de

**Imagen 2.** Ausencia de la cabeza humeral izquierda y tercio proximal de la diáfisis, aumento de volumen en las partes blandas del hombro.



moderada a fuerte intensidad, particularmente en hombro izquierdo. Al examen físico se evidenció palidez cutáneo-mucosa y en tercio proximal de la región humeral izquierda y hombro ipsilateral una tumoración voluminosa de más de 10 cm de diámetro, que deformaba la anatomía local, indurada, inmóvil y dolorosa, sin signos de flogosis. Estaba taquicárdica, taquipneica, con crepitantes finos bibasales. Por falta de disponibilidad de los medicamentos, se indicó posteriormente bortezomib, talidomida (100 mg/día) y prednisona (60 mg/m<sup>2</sup> días 1 al 4 de cada ciclo). Se mantuvo la dosis mensual de ácido zoledrónico. Además la paciente recibió eritropoyetina 10.000 UI por 5 dosis, parches de fentanilo 25 mcg/h por 7 días, aciclovir 400 mg/día, ácido acetil salicílico 81 mg/día. Durante el primer

ciclo, recibió el bortezomib VEV, presentó parestesia en ambos miembros inferiores, que mejoró al administrarlo por vía subcutánea. Al culminar el segundo ciclo presentó neumonía bilateral y derrame pleural izquierdo. Recibió levofloxacina 500 mg/día por 14 días, fluconazol 150 mg/día, registrándose mejoría clínica y radiológica. Luego del tratamiento antineoplásico, refirió acalmia completa con mejoría de la movilización.

### Discusión

El motivo por el cual en principio la paciente asistió a la consulta, fue el dolor óseo. La sintomatología dolorosa ósea es el principal motivo de consulta en pacientes con MM, frecuente en 70-80 % de los casos, siendo secundaria a las lesiones osteolíticas causadas por la expansión de células plasmáticas que ocasionan la osteólisis mediante la estimulación de la producción de citoquinas como IL6, IL11, IL1, TNF, MIP-1-alfa, que activan los osteoclastos.<sup>4</sup> Sin embargo, en este caso se trata de una presentación inusual y agresiva del MM, debido al avance acelerado de la enfermedad ósea, que además no se acompañaba de hipercalcemia, una de las manifestaciones clásicas en el MM.<sup>5</sup> Otro elemento de interés, fue la ausencia de lesiones osteolíticas craneales, un hallazgo frecuente en estos casos a pesar del estado avanzado de enfermedad ósea en otros huesos.<sup>6</sup> El pronóstico se determinó según el sistema internacional de estadificación (ISS), ya que se trata de un método con gran valor, validado y reproducible.<sup>7</sup> Por los niveles de beta 2M y la albuminemia, la paciente se clasificó como ISS II. Aunque el sistema internacional de estadificación ofrece gran precisión en el pronóstico del paciente, en la actualidad existen otros métodos orientados a mejorar la exactitud del pronóstico, estos métodos requieren cotejar la clasificación ISS con el estudio citogenético evaluado mediante FISH (cytogenetic/ fluorescent in situ hybridisation) y los niveles de LDH, sin embargo no se dispuso de estos estudios.<sup>8</sup> Según la clasificación ISS, corresponde a un tiempo de supervivencia aproximado de 29 meses. Sin embargo, el hecho de que la paciente pertenecía a un subgrupo dentro de esta clasificación, que no tenía daño renal, representa un criterio que pudiese orientar hacia un pronóstico menos desfavorable.<sup>7</sup> Otro elemento que llamó la atención, es que no se encontraron niveles de la cadena liviana kappa de inmunoglobulina fuera

del rango de referencia, a pesar de que por citometría de flujo se determinó que se trataba de células clonales de este tipo. Se eligió un tratamiento de inducción de la remisión basado en el esquema VCD recomendado por los lineamientos de la Escuela Europea de Oncología Médica (ESMO).<sup>9</sup> Sin embargo, por tratarse de una paciente menor de 65 años con buenas condiciones clínicas generales, es elegible para TCPH.<sup>10</sup>

En conclusión, se trata de una presentación inusual de Mieloma Múltiple. Se le indicó el tratamiento recomendado en guías internacionalmente aceptadas, al que respondió de acuerdo con lo esperado (satisfactoriamente). Luego del primer ciclo de tratamiento antineoplásico ya presentaba gran mejoría clínica. A pesar de las complicaciones del tratamiento, en términos generales la paciente ha tenido buena respuesta, aunque por falta de acceso a los fármacos no se ha cumplido el tratamiento con la regularidad del esquema propuesto.

### Referencias

1. Beutler E, Collier B, Kipps T, Seligsohn U, Lichtman M. Williams Hematología. España: Marbán. 2008: 1279-1298.
2. Rodríguez A, Saltiel C, Prieto, M, Chiquin D, Gil M, Vizcaino J, et al. Manual de manejo de Mieloma Múltiple. Caracas: Sociedad Venezolana de Hematología; 2013: 11-98.
3. Dutoit JC, Vanderkerken MA, Verstraete KL. Value of whole body MRI and dynamic contrast enhanced MRI in the diagnosis, follow-up and evaluation of disease activity and extent in multiple myeloma. *European Journal of Radiology*. 2013; 82(9):1444-52.
4. Valles F, Lares Y, Figueroa J y Salazar V. Lesiones osteolíticas en paciente joven con Mieloma Múltiple. *Med Interna (Caracas)* 2015; 31 (1): 25.
5. Segovia J, Duarte M, Restrepo J, Saavedra C, Andrade R. Mieloma múltiple en el Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá (1983-2006). *Acta Med Colomb*. 2008; 33(4): 276-281.
6. San Miguel J, García-Sanz R. Prognostic features of multiple myeloma. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005; 18: 569-83.
7. Conte G, Figueroa G, Lois V, Cabrera M, León Á, García H, Rojas H. Valor pronóstico del nuevo sistema de etapificación internacional en mieloma múltiple. Comparación con el sistema de Durie-Salmon. *Rev Méd Chile* 2008; 136: 7-12.
8. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S et al. Revised international staging system for multiple myeloma: a report from international Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2863-2869.
9. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos M, Zamagni E, Avet-Loiseau H, et al. ESMO Guidelines: Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up; 2017: 4-7.
10. Moreau P, Attal M, Facon T. Frontline therapy of multiple myeloma. *Blood* 2015; 125: 3076-3084.