

Mieloma múltiple con metástasis cutáneas y testiculares recurrente después de trasplante autólogo de médula ósea

Multiple myeloma with cutaneous and testicular metastases after autologous bone marrow transplant

Thaís Byanca Brandenburg ¹, Júlio Cesar Zanini ²,
Francisco Schossler Loss ³ y Meide Daniele Urnau ⁴

Brandenburg TB, Zanini JC, Loss FS, Urnau MD. Mieloma múltiple con metástasis cutáneas y testiculares recurrente después de trasplante autólogo de médula ósea. Rev Soc Peru Med Interna. 2019;32(4): 144-147 . <https://doi.org/10.36393/spmi.v32i4.495>

RESUMEN

Varón de 56 años con mieloma múltiple (MM) que presentó plasmocitomas en el subcutáneo y en testículo. Fue tratado con quimioterapia y trasplante autólogo de médula ósea. Después de cuatro años de remisión, presentó recidiva ósea. Fue tratado con quimioterapia e inmunoterapia. Evolucionó sin respuesta satisfactoria a los primeros ciclos del tratamiento con progresión de la enfermedad ósea y surgimiento de nódulos en dorso, puño y testículo sospechosos de recidiva de la enfermedad. La resección de las lesiones y el estudio anatomopatológico e inmunohistoquímica confirmó que se trataba de metástasis de MM. Se continuó el tratamiento hasta completar los 12 ciclos propuestos pero no hubo mejoría de las lesiones además del surgimiento de nuevas lesiones en el subcutáneo y región perianal, con empeoramiento clínico. El paciente falleció después de DOS meses de cuidados paliativos.

Palabras claves: Mieloma múltiple, metástasis, plasmocitomas, subcutáneos, testículo.

ABSTRACT

A 56-year-old male patient with multiple myeloma (MM) with plasmocytomas is reported, with subcutaneous and testicle plasmocytomas. He was treated with chemotherapy and autologous bone marrow transplantation and. After four years of remission, he developed bone relapse. He was treated with chemotherapy and immunotherapy. He evolved without satisfactory response to the early cycles of treatment with progression of bone disease and the emergence of nodules in the back, fist and testicle suspected of relapse of the disease. The resection of the lesions and the anatomopathological and immunohistochemical studies confirmed that it was MM metastasis. Treatment continued until the proposed 12 cycles were completed but there was no improvement in lesions, and, in addition to the emergence of new lesions in the

subcutaneous and perianal region, with clinical worsening. The patient died after two months of palliative care.

Keywords: Multiple myeloma, metastasis, plasmocytomas, subcutaneous, testicle.

INTRODUCCIÓN

El mieloma múltiple (MM) se caracteriza por la proliferación incontrolada y clonal de los plasmocitos en la médula ósea con la producción de inmunoglobulinas anómalas de tipo monoclonal llamadas proteínas M.¹ Es la segunda enfermedad oncohematológica más común en el mundo, representando el 1% de todas las neoplasias malignas y teniendo prevalencia mayor a partir de la quinta década de vida.^{1,2} El MM presenta una incidencia de 5-10 por 100 000 personas por año.³ Acomete más a varones que mujeres, aumentando progresivamente la incidencia con la edad, siendo que el 90% de los casos ocurren a partir de los 50 años y la media de edades al diagnóstico es de 70 años.⁴ La lesión solitaria o plasmocitoma se diagnostica en

- 1 Académica del curso de medicina. Centro Universitario Assis Gurgacz, Cascavel PR, Brasil.
- 2 Médico cirujano oncológico. Hospital del Cáncer Uopecan - Cascavel/PR, Brasil.
- 3 Académico del curso de Medicina- Centro Universitário Assis Gurgacz, Cascavel/PR, Brasil
- 4 Médico hematólogo. Hospital del Cáncer Uopecan - Cascavel/PR, Brasil.

sólo el 10% de estos pacientes. Las complicaciones más comunes del MM son hipercalcemia, dolor óseo y fracturas en huesos del esqueleto apendicular y axial. Cuanto mayor el compromiso del estado general y diseminación de la enfermedad, peor la sobrevida en los portadores de MM.³ Raramente, el MM tiene compromiso cutáneo, ocurriendo en 5 a 10% de los casos y, entre los pacientes con MM, la incidencia de plasmocitoma afectando el testículo está entre el 0,6% y el 2,7% del total.^{5,6} El compromiso de órganos nobles es infrecuente, siendo el hígado el más afectado en 20% de los casos.³ El diagnóstico se basa en la combinación de características clínicas, laboratoriales e imagiológicas.^{4,5} Debido al mal pronóstico de los pacientes con esta patología se están investigando nuevas opciones terapéuticas, incluyendo el trasplante con células progenitoras.² Aunque los tratamientos han mejorado, el mayor problema en el MM es la resistencia a la terapia. La evolución clonal de las células del MM y las alteraciones en el microambiente de la médula ósea contribuyen a la resistencia a los medicamentos.⁷ La supervivencia media del MM es de 24 a 36 meses, pero en casos sintomáticos y con lesión vertebral disminuye a seis meses.³ Describimos el caso de un paciente que presentó un cuadro de MM en la columna vertebral, sometido a quimioterapia y trasplante autólogo de médula ósea presentó remisión completa; y, después de 4 años, presentó recidiva ósea de la enfermedad, además de metástasis en subcutáneo y testículos, con comportamiento agresivo y poco sensible al

tratamiento.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino de 56 años de edad, caucásico, sin antecedentes familiares previos de cáncer, antecedentes de infarto agudo de miocardio. Fue diagnosticado en 2013 con mieloma múltiple (MM) estadio IIIa, después de un internamiento por intenso dolor óseo en la columna vertebral, sin otros síntomas asociados. Se presentó con beta 2-microglobulina: 2 864 ng/ml, médula ósea 60% infiltrada por células plasmáticas y electroforesis de proteínas compatible con MM (pico monoclonal con fracción gamma 9,4 g/dl), además de estudio citogenético e hibridación fluorescente in situ (FISH) de médula ósea que confirmaron el diagnóstico.

El paciente poseía lesiones infiltrante en toda la columna vertebral y fracturas en T12 y L3, orientado a usar chaleco de Jewett en el momento. Recibió tratamiento quimioterápico con cuatro ciclos de bortezomib (Velcade®), ciclofosfamida y dexametasona. A finales de 2013, fue sometido a trasplante autólogo de médula ósea, con excelente respuesta. Presentó una remisión de cuatro años de la enfermedad.

En 2017 inició con múltiples dolores en columna y cadera. Se realizó una investigación con PET CT (Figura 1 y 2), se constató una nueva lesión lítica en sacro y se confirmó la presencia de un plasmocitoma en sacro (S1 - S2) notablemente a la izquierda, con valor de captación estándar máximo de hasta 5,31 y estructura con densidad de partes blandas asociada en la región pre-sacro izquierda midiendo 21 x 32 mm y un valor de captación estándar máximo de hasta 4,46.

El paciente fue sometido a la radioterapia y posterior exéresis de la lesión. Recibió cuatro ciclos de lenalidomida (25mg, ciclo de 21 días).

En 2018 hubo progresión enfermedad ósea, habiendo iniciado con nuevo tratamiento quimioterápico con esquema Krd 12 ciclos, además de daratumumab y corticoterapia. Se observó una evolución desfavorable en los primeros ciclos, con la aparición de nódulos subcutáneos en la región dorsal y en el puño izquierdo, además de nódulos testiculares. Al ultrasonido tanto los nódulos del subcutáneo como los testiculares eran hipocogénicos, sólidos, con contornos



Figura 1: PET CT de 2017 evidenciando lesión lítica en sacro (S1-S2).

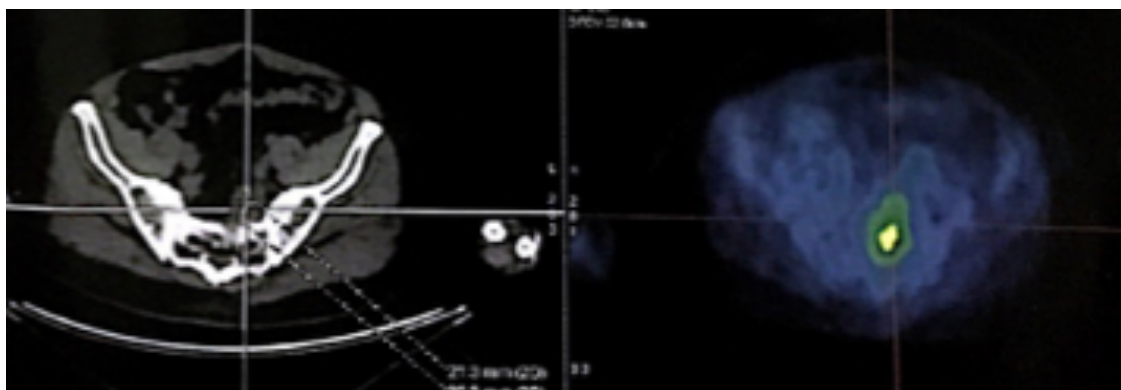


Figura 2: PET CT de 2017 evidenciando lesión lítica en sacro (S1-S2).



parcialmente regulares y con flujo al doppler, compatible con plasmocitoma. Los nódulos testiculares se ubicaban en el tercio medio del testículo izquierdo, midiendo 10,1 x 3,2 x 2,7 cm en el tercio superior del testículo derecho, midiendo 0,8 x 0,3 cm y en el tercio medio del testículo derecho, midiendo 0,7 x 0,5 cm.

Se realizó la resección de los tumores en partes blandas en el dorso (Figura 3-5) y puño (Figura 6), siendo el anatomopatológico compatible con neoplasia maligna e inmunohistoquímica confirmando como metástasis de MM. En virtud que los nódulos testiculares tenían las mismas características de las imágenes de las lesiones resecaadas en el subcutáneo se optó por no hacer la orquectomía.

Se decidió mantener el tratamiento hasta completar los 12 ciclos propuestos ya que la respuesta a ese esquema de tratamiento fue lenta. Sin embargo, no hubo remisión de las lesiones descritas, además del surgimiento de nuevas lesiones en el subcutáneo en miembro inferior izquierdo y región perianal, con empeoramiento clínico del paciente. El paciente falleció después de dos meses de cuidados paliativos.

DISCUSIÓN

En la evolución del MM, inicialmente las lesiones neoplásicas se restringen a la médula ósea y al hueso,

siendo que el compromiso extramedular es tardío.⁶ Las neoplasias de células B presentan implicación preliminar de los ganglios linfáticos y de la médula ósea, con posterior diseminación para la piel y otros órganos.⁹

Raramente el MM tiene compromiso cutáneo, ocurriendo en 5 a 10% de los casos, siendo que las lesiones se clasifican en específicas e inespecíficas.⁵ Las lesiones cutáneas específicas son los plasmocitomas secundarios, los cuales pueden ocurrir por diseminación hematogena, por extensión directa a la piel partir de lesiones óseas subyacentes, como fue el caso del paciente relatado en este artículo.⁵ La cavidad oral, las vías aéreas superiores, el tracto gastrointestinal y los ganglios linfáticos son los lugares más frecuentemente involucrados, representando el 80% de los casos.¹⁰ Estas ocurren generalmente en fases tardías de la enfermedad, como un reflejo de la elevada carga tumoral.^{3,5} Las lesiones cutáneas inespecíficas incluyen amiloidosis, vasculitis leucocitoclásica, crioglobulinemia tipo I, síndrome de Sweet, pioderma gangrenoso, xantomas planos, dermatosis pustulosa subcórnea, escleromixedema y xantogranuloma necrobiótico.^{5,10}

Los plasmocitomas secundarios de origen por extensión directa de la piel son los más comunes, siendo nódulos blandos a la palpación y normocrómicos.⁵ Los plasmocitomas de origen por diseminación hematogena se presentan

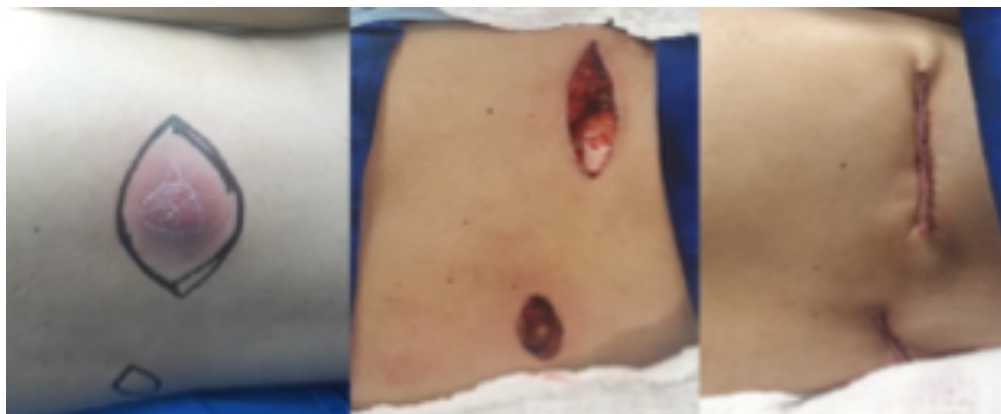


Figura 3: Aspecto macroscópico de las lesiones en dorso: antes, durante y después de la resección de las masas tumorales.



Figura 4: Aspecto macroscópico de la lesión en dorso, lado izquierdo, post-resección.

Figura 5: Aspecto macroscópico de la lesión en dorso, lado derecho, post-resección.

Figura 6: Aspecto macroscópico de la lesión del puño izquierdo post-resección.

como nódulos subcutáneos o intradérmicos violáceos, de consistencia endurecida, ocurriendo tardíamente en el curso de la enfermedad.⁵ Los nódulos cutáneos o subcutáneos del MM son más comunes en tronco, extremidades y cara.⁵ En el paciente en cuestión, se observaron tres lesiones nodulares, siendo una de coloración eritematoviolácea, sin ulceración, dos en el dorso y una en el puño izquierdo, sugiriendo diseminación hematogena.

Además, puede haber plasmocitomas cutáneos primarios, o sin compromiso de la médula, que son raros y ocurren entre 3 y 12% de los casos de plasmocitomas extramedulares, con un pronóstico variable, pudiendo o no ocurrir diseminación de la enfermedad.¹¹

El tratamiento generalmente incluye la combinación de quimioterapia, radioterapia local y / o excisión quirúrgica.¹⁰ Estas lesiones definen un mal pronóstico para la enfermedad, siendo que en el 50% de los casos evoluciona a muerte en hasta 12 meses después del diagnóstico.⁵ En el caso presentado hubo la combinación de quimioterapia y excisión quirúrgica de algunas lesiones. El paciente evolucionó con metástasis en el subcutáneo y el testículo antes de completar el esquema quimioterápico de 12 ciclos, y falleció en un período inferior a 12 meses del surgimiento de las nuevas lesiones.

También puede haber el compromiso de los testículos (plasmocitoma testicular), el cual es raro representando apenas el 2% de todas las neoplasias de células plasmáticas, con un rango de incidencia entre el 0,03% y el 0,1% de todos los tumores primarios y secundarios que afectan el testículo.⁶ Entre los pacientes con MM, la incidencia de plasmocitoma testicular está entre el 0,6% y el 2,7% del total.⁶ Una revisión de 37 casos de plasmocitoma testicular mostró que más del 80% tenían MM concomitante.⁶

El plasmocitoma testicular afecta el parénquima testicular, aunque ocasionalmente también puede aparecer en el epidídimo, y se presenta con hinchazón indolora y algunas veces se ha descrito con hidrocele asociado.⁶ Histológicamente, la infiltración se demuestra por la presencia de células plasmáticas atípicas y las técnicas de inmunohistoquímica muestran la expresión de inmunoglobulinas citoplasmáticas.⁶

El diagnóstico diferencial de un plasmocitoma testicular debe realizarse especialmente con seminomas espermatocíticos y con linfomas.¹² El pronóstico de un plasmocitoma testicular varía cuando está asociado o no al mieloma múltiple; así, el pronóstico de los pacientes con plasmocitoma testicular y MM es malo, con supervivencia postoperatoria que varía de cinco semanas a cuarenta y ocho meses, siendo la supervivencia media de apenas 12 meses.¹³

El tratamiento estándar para el plasmocitoma testicular es la orquectomía radical. Los estudios demostraron que la quimioterapia y la radiación no tuvieron éxito.¹⁴ Sin embargo, la radiación local puede ser considerada en pacientes con resección incompleta o con enfermedad recurrente o refractaria.¹⁵ Algunos pacientes vivieron años

después de la orquectomía, sin evidencia de enfermedad plasmocitaria sistémica.¹³ No se realizó la excisión de la metástasis testicular del paciente relatado, debido al mal pronóstico y surgimiento de múltiples nuevas lesiones provenientes del MM.

En conclusión, presentamos un caso raro de mieloma múltiple con plasmocitomas en subcutáneo y en testículo que fue sometido a todas las formas de tratamiento indicado; sin embargo, presentó recidiva metastásica rara y comportamiento extremadamente agresivo que acabó no respondió adecuadamente a ninguna de las terapias.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Paula e Silva RO, et al. Mieloma múltiple: características clínicas e laboratoriais ao diagnóstico e estudo prognóstico. *Rev Bras Hematologia e Hemoterapia*. 2009;31(2):63-68.
2. Funari Mariana F.A., Guerra João C. C., Ferreira Eurípedes, Pasternak Jacyr, Borovik Cleide L., Kanayama Ruth H. et al. Mieloma múltiple: 50 casos diagnosticados por citometria de fluxo. *Rev Bras Hematologia e Hemoterapia*. 2005;27(1):31-36.
3. Avanzi Osmar, Landim Elcio, Meves Robert, Caffaro Maria Fernanda Silber, Lima Marcos Vaz de.. Fratura na coluna vertebral por mieloma múltiple: correlação entre sobrevida e índices de Tomita e Tokuhashi. *Coluna/Columna, São Paulo*. 2009;8(1):73-79.
4. Magalhães MCP. B2-microglobulina nos doentes com mieloma múltiple, 2012. Tese de o grau de mestre em Análises Clínicas e Saúde Pública. Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Católica Portuguesa. Setembro de 2012.
5. Souza DAF, Freitas THP, Paes RAP, Müller H, Hungria VTM. Mieloma múltiple com plasmocitomas cutáneos. *Na Bras Dermatol*. 2004;79:581-5.
6. Garrido Abad P., Coloma Del Peso A., Bocado Fajardo G., Jiménez Gálvez M., Herranz Fernández L.M., Arellano Gañán R. et al. Plasmocitoma testicular bilateral secundario: Aportación de un caso y revisión de la literatura. *Actas Urol Esp*. 2008; 32(10), 1039-1042.
7. Yang WC, Lin SF. Mechanisms of drug resistance in relapse and refractory multiple myeloma. *BioMed Res Int*. 2015;2015: 341430.
8. Angtuaco EC, Fassas ABT, Walker R, Sethi R, Barlogie B. Multiple myeloma: clinical review and diagnostic imaging. *Radiology*. 2004, 231(1):11-23.
9. Alberts DS, Lynch P. Cutaneous plasmacytoma in myeloma: relationship to tumor cell burden. *Arch Dermatology*. 1978; 114(12):1784-7.
10. Pereira N, Brinca A, Tellechea O, Gonçalo M. Plasmocitoma cutâneo metastático em doente com mieloma múltiple. *Rev Soc Port Dermatol Venereol*. 2012; 70:387-90.
11. Belinchón I, Ramos JM, Onrubia J, Mayol MJ. Primary cutaneous plasmacytoma in a patient with chronic lymphatic leukemia. *J Am Acad Dermatol*. 1996;35:777-8.
12. White J, Chan YF. Solitary testicular plasmacytoma. *Br J Urol*. 1995; Jan;75(1):107-108.
13. Shafqat A, Yum MN, Abanour R, Ganjoo KN. Unusual locations of involvement by malignancies. Case I. Testicular plasmacytoma. *J Clin Oncol*. 2003;21(17):3368-69.
14. Pham TH, Shetty SD, Stone C. H, De Peralta-Venturina M, Menon M. Bilateral synchronous testicular plasmacytoma. *J Urol*. 2000; 164: 781.
15. Tanagho Y, Stovsky M, MacLennan GT. Testicular plasmacytoma. *J Urol*. 2010;184(3):1161-2, 2010.

CORRESPONDENCIA: Thaís Byanca Brandenburg
email: thaisbyanca@gmail.com

FECHA DE RECEPCIÓN: 15-10-2019.
FECHA DE ACEPTACIÓN: 20-12-2019.