

COMPROMISO NODULAR HEPATICO SECUNDARIO A MIELOMA MULTIPLE

FERNANDO J. VAZQUEZ¹, GABRIEL FUNTOWICZ¹, HERNAN GARCIA RIVELLO²,
NATALIA SCHUTZ³, DOROTEA FANTL³, ELSA NUCIFORA³

¹Servicio de Clínica Médica, ²Servicio de Anatomía Patológica, ³Sección de Hematología, Hospital Italiano de Buenos Aires

Resumen El mieloma múltiple (MM) es una enfermedad maligna caracterizada por una proliferación clonal de células plasmáticas atípicas en la médula ósea, que produce una inmunoglobulina (Ig) con estructura homogénea en la sangre y/o en la orina (cadenas livianas). El compromiso del parénquima hepático con masa ocupante en los pacientes con MM es excepcional. Describimos 3 casos clínicos confirmados histológicamente. La ecografía y la tomografía computarizada tienen una sensibilidad intermedia y las imágenes no son patognomónicas, por lo tanto es necesaria la confirmación a través de la biopsia. Se desconoce la implicancia pronóstica de este hallazgo.

Palabras clave: mieloma múltiple, mieloma extramedular, mieloma hepático, compromiso hepático, gammapatía monoclonal

Abstract **Nodular hepatic lesions secondary to multiple myeloma.** Multiple myeloma is characterized by the neoplastic proliferation of a single clone of plasma cells producing a monoclonal immunoglobulin. Myelomatous nodular lesions of the liver are infrequent. We describe 3 cases with histological confirmation and we review the bibliography.

Key words: multiple myeloma, extramedullary myeloma, hepatic myeloma, monoclonal gammopathy

El mieloma múltiple (MM) es una enfermedad maligna caracterizada por la proliferación clonal de células plasmáticas atípicas en la médula ósea, que en general expresa una inmunoglobulina (Ig) homogénea que se encuentra en sangre y/o en la orina (cadenas livianas). Los dolores óseos, la anemia, la hipercalcemia, la plaquetopenia, la afectación renal y las infecciones son manifestaciones habituales y las tres últimas las principales causas de mortalidad relacionada con la progresión o recaída de la enfermedad^{1,2}. El compromiso del parénquima hepático en los pacientes con MM es variable; pero la presencia clínica como masa ocupante es excepcional^{3,9}. Existen distintos tipos de afectación hepática específica en los pacientes portadores de discrasias plasmocelulares: la más frecuente es la amiloidosis (depósito de una proteína amiloide producto de plasmocitos clonales con características peculiares). En raras ocasiones, la amiloidosis puede adoptar formas pseudotumorales, pero lo más frecuente es la afectación difusa¹⁰⁻¹².

La infiltración hepática directa por células neoplásicas del MM con compromiso nodular es una rareza, tanto en el contexto del MM como en el caso del plasmocitoma extramedular hepático primario y existen escasos informes de ambas situaciones^{3,10}. Por este motivo es primordial el estudio en detalle de los nódulos hepáticos en los pacientes con MM.

En este trabajo comunicamos tres casos de compromiso nodular hepático infiltrativo, sospechado por estudios complementarios de imágenes (ecografía, tomografía o resonancia magnética) y finalmente certificados por punción hepática con aguja fina e histología de las lesiones.

Materiales y métodos

Se efectuó un estudio observacional y retrospectivo de cohorte. La sección de Hematología del Hospital Italiano de Buenos Aires posee una base de datos de todos los pacientes diagnosticados y tratados por mieloma múltiple (MM) desde el año 2001. Se realizó una revisión retrospectiva de los casos incluidos entre enero de 2001 y diciembre de 2008, prestando especial interés a las alteraciones en el hepatograma en el momento del diagnóstico de la enfermedad o durante su seguimiento. En los casos en los que se detectó alguna alteración en el hepatograma fueron revisados los estudios por imágenes con el objetivo de detectar lesiones hepáticas nodulares.

Las biopsias hepáticas fueron fijadas en formol tamponado e incluidas en parafina.

Recibido: 27-III-2009

Aceptado: 5-V-2010

Dirección postal: Dr. Fernando Javier Vázquez, Secretaría de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Gascón 450, 1181 Buenos Aires, Argentina

Fax: (54-11) 4958-5560

e-mail: fernando.vazquez@hospitalitaliano.org.ar

Se realizaron cortes histológicos de 4 micrones de espesor y coloraciones de hematoxilina-eosina, PAS y tricrómica de Masson.

Se aplicaron técnicas de inmunohistoquímica con métodos de recuperación antigénica (citrato de sodio 10mM, pH 6.0) con calor (horno de microondas, 5 minutos). Se realizó una incubación de una hora a temperatura ambiente con anticuerpos monoclonales anti-CD138 (Dako, EE.UU., dilución 1:50 en PBS) y anti-CD56 (Dako, EE.UU., dilución 1:100 en PBS). Posteriormente se empleó un sistema de revelado con biotina-estreptavidina-peroxidasa con diaminobencidina como cromógeno (LSAB+, DAB+, Dako, EE.UU.).

Como control positivo de las técnicas de inmunohistoquímica se emplearon muestras de médula ósea con infiltración por mieloma.

Se definió que la bilirrubina estaba alterada cuando la total fue superior a 2 mg%. Las transaminasas oxalacética y oxalpirúvica y la fosfatasa alcalina se consideraron alteradas si el valor hallado era superior al doble del valor máximo normal.

Resultados

De 126 pacientes analizados con diagnóstico de MM atendidos entre enero de 2001 y diciembre de 2008 encontramos algún tipo de alteración significativa en el hepatograma en 36 casos (28.5%). De estos, 16 pacientes (12.6%) presentaron elevación de la bilirrubina total, 31 pacientes (24.6%) aumento de la fosfatasa alcalina hepática, en los 36 casos se encontraba alterada la transaminasa oxalacética (TGO) y en 17 casos (13.5%) la transaminasa oxalpirúvica (TGP).

Los 36 casos con alteración del hepatograma habían sido evaluados con estudios complementarios por imágenes, hallándose sólo en 3 casos (2.3% de la población inicial) imágenes nodulares en el hígado. A continuación describimos las características de esos tres casos.

El primer caso es una mujer de 83 años con antecedente de anemia normocítica y normocromica desde principios del año 2001 y una infección por herpes zoster torácico en ese mismo año. En 2005 se constató hipogammaglobulinemia 0.4 gramos/dl y se diagnosticó enfermedad de cadenas livianas kappa 68.2mg/dl en orina, sin insuficiencia renal ni lesiones óseas. Realizó tratamiento con talidomida, dexametasona y eritropoyetina, con remisión bioquímica (normalización de las gammaglobulinas y negativización de las cadenas kappa). En noviembre de 2006 se internó por anemia grave, dolor abdominal, deterioro del estado general e insuficiencia renal aguda (clearance de creatinina de 20 ml/min) secundaria a deshidratación. Se realizó una ecografía abdominal que informó esteatosis hepática asociada a ecoestructura heterogénea por la presencia de múltiples lesiones nodulares hipoecogénicas, la mayor de ellas de 34 mm en el segmento VI y otras menores de 1 cm. Algunos de estos nódulos presentaban un centro hiperecoico en su interior y un leve refuerzo posterior (Fig. 1).

El resultado de la anatomía patológica de todas las muestras obtenidas por punción-biopsia hepática con

control ecográfico, demostró infiltración plasmocitaria difusa, que reemplazaba al parénquima hepático, formando acúmulos de plasmocitos o infiltrando los sinusoides hepáticos (Fig. 2). Los plasmocitos atípicos fueron CD138 positivos y CD56 negativos.

Los plasmocitos presentaban morfología variable, algunos con aspecto maduro y otros con moderada atipia (irregularidad nuclear y anisocitosis).

La paciente fue tratada con dexametasona, 40mg por día durante 4 días cada 3 semanas, melfalán 6mg/m²/día durante 4 días, cada 28 días, talidomida 100mg por día y eritropoyetina. Recibió 3 ciclos de tratamiento, con evidente mejoría clínica y de laboratorio, normalizando el hepatograma, el hemograma y la función renal. Los estudios de imágenes confirmaron la desaparición de las imágenes nodulares. Estuvo asintomática hasta el año 2008, cuando recayó presentando astenia, presencia de cadenas livianas kappa en orina (58 mg/dl) e hipogammaglobulinemia (0.3 gramos/dl) sin presentar lesiones hepáticas nuevas. Debido al mal estado general de la paciente no se realizó tratamiento quimioterápico. Falleció a los dos meses como consecuencia de una neumonía.

El segundo caso es una paciente de sexo femenino de 56 años que consultó en enero de 2003 por dolor lumbar de varias semanas de evolución secundarias a fractura de vértebras lumbares. Se realizó una cirugía de estabilización de las vértebras L3-L4 obteniéndose una biopsia que confirmó el diagnóstico de MM. Presentaba una IgG-kappa de 1.1 gramo/dl sin insuficiencia renal. Completó cuatro ciclos de tratamiento con VAD (vincristina, doxorubicina y dexametasona) seguido en septiembre de 2003 de altas dosis de ciclofosfamida y posteriormente un autotransplante y altas dosis de melfalán. En junio de 2004 se constató la recaída evidenciada por la elevación de la IgG-kappa a 3 gramos/dl asociada a nuevas lesiones líticas óseas y lumbalgia. Comenzó tratamiento con dexametasona y talidomida con mejoría de la lumbalgia, pero el tratamiento debió suspenderse por intolerancia. En septiembre de 2005 presentó deterioro del estado general, alteración del hepatograma (duplicación del valor de las transaminasas y de la fosfatasa alcalina) y síndrome febril prolongado. Se realizó una tomografía de abdomen que demostró una imagen hepática nodular hipodensa de 30 mm de diámetro que reforzaba con el contraste endovenoso (Fig. 3). La biopsia hepática bajo guía tomográfica confirmó la presencia de infiltración por plasmocitos atípicos (irregularidad nuclear y anisocitosis) y plasmoblastos con reemplazo del parénquima hepático, formando acúmulos de plasmocitos o infiltrando los sinusoides hepáticos. Los plasmocitos atípicos fueron CD 138 positivo y CD56 negativo. Falleció por progresión del MM sin estar relacionada la muerte con la disfunción hepática.

El tercer caso es un varón de 59 años que en abril de 2006 consultó por una intensa lumbalgia, constipación y

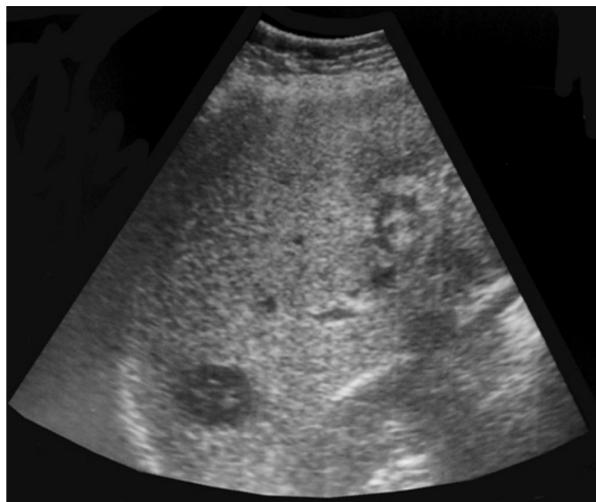


Fig. 1.- Imagen ecográfica que evidencia esteatosis hepática con ecoestructura heterogénea a expensas de múltiples lesiones nodulares hipoeecogénicas, algunas con un centro hiperecoico en su interior y un leve refuerzo posterior (Paciente 1).

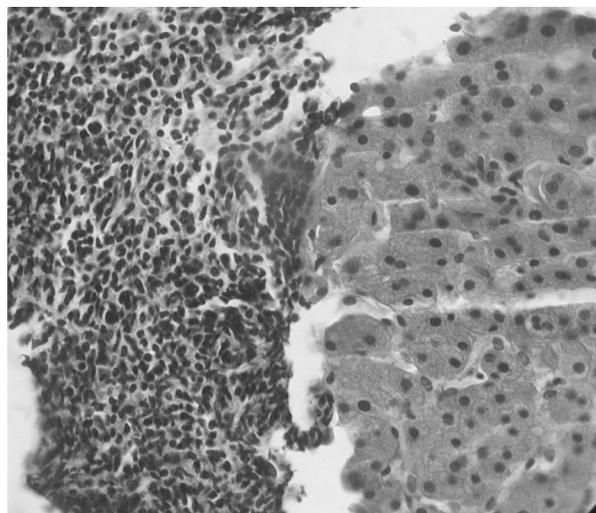


Fig. 2.- Biopsia hepática que demuestra infiltración plasmocitaria difusa, que reemplaza el parénquima hepático, formando acúmulos de plasmocitos e infiltrando los sinusoides hepáticos (Paciente 1).

pérdida de 20 k de peso en 3 meses asociado a hipercalcemia (11.6 mg%), elevación de la fosfatasa alcalina hepática y gammaglutamil transpeptidasa (ambas al doble del valor normal) e hiperproteinemia de 13 gramos/dl con una IgG kappa de 10 gramos/dl asociada a la presencia de cadenas livianas kappa en orina. La resonancia nuclear magnética (RMN) de columna demostró lesiones líticas en todas las vértebras lumbares. Por las alteraciones en el hepatograma se realizó una ecografía abdominal que

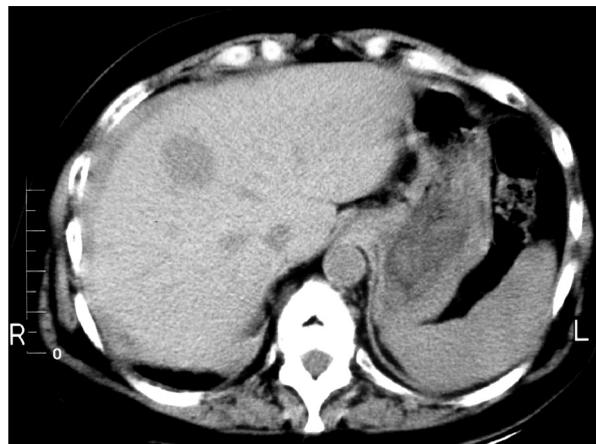


Fig. 3.- Tomografía de abdomen sin contraste que demuestra un nódulo ovoideo hipodenso (Paciente 3).

evidenció una imagen nodular sólida de 27 x 31 mm. La misma fue biopsiada y demostró infiltración plasmocitaria del parénquima hepático, formando acúmulos de plasmocitos que infiltraban los sinusoides hepáticos. Igual que en los casos anteriores, los plasmocitos presentaron morfología variable, algunos con aspecto maduro y otros con moderada atipía (irregularidad nuclear y anisocitosis) y la presencia del marcador CD 138 positivo y la ausencia del CD56. Completó tratamiento con VAD logrando una remisión parcial y luego se realizó un trasplante autólogo de médula ósea. A los 18 meses del trasplante se encuentra asintomático y en remisión completa. La lesión hepática fue reevaluada por ecografía y se demostró su desaparición.

Discusión

La célula mielomatosa ha sido y es objeto de múltiples estudios, en un intento de definir qué la diferencia del plasmocito normal, qué caracteriza su mayor agresividad y cuál es la expresión fenotípica de las distintas formas clínicas. Respecto del "hábitat", es característico que la enfermedad se desarrolle dentro de la médula ósea. La situación extramedular en general está referida a la leucemia de células plasmáticas y sus dos formas: la primaria y la secundaria a la expansión clonal de un mieloma previo. La localización extraesquelética es muy infrecuente y se desconocen su agresividad y evolución^{1-6, 13}. Buscando diferencias fenotípicas, Robillard y col¹⁴ han hallado en el 93% de las recaídas extramedulares la expresión de CD28, mientras que este marcador se detecta en sólo un 53% de los plasmocitos de recaídas intramedulares.

El CD56 ha merecido múltiples estudios en un intento de explicar la presencia de formas leucémicas. La ausencia de CD56 caracteriza poblaciones con comporta-

mientos más agresivos y mayor posibilidad de desarrollar formas leucémicas. Las localizaciones extraesqueléticas tienen en general CD56 negativo y mayor expresión de CD44¹⁵.

El estudio realizado por Rigolin y col¹⁶ demostró la presencia de uPAR (receptor del activador del plasminógeno tipo uroquinasa) en todos los pacientes con MM; correlacionando sus niveles con el estadio. Estos autores consideran que los niveles elevados de CD87 (expresión de uPAR en la membrana del plasmocito) están relacionados con compromiso extramedular y mal pronóstico.

Si bien deben admitirse diferencias en el perfil de las células en distintas localizaciones, está claro que en todos los casos pertenecen al mismo clon. Se trata de selección clonal por diferentes terapéuticas o variadas formas de expansión clonal que confieren diversidad en las características clínicas; no queda claro hasta hoy si estas variaciones entrañan en sí mismas diferencias en el comportamiento frente a diferentes tratamientos.

El grupo español de estudio de MM ha revisado las características de los pacientes que recayeron luego de un autotrasplante de médula ósea. En el grupo de 280 pacientes recaídos (53% de la población original) 40 pacientes (el 14%) tenían localización extraesquelética. Una de las características de los pacientes con recaída es la presencia de manifestaciones extramedulares con múltiples plasmocitomas, a veces combinado con escasa elevación de la paraproteína monoclonal¹⁷.

El compromiso del parénquima hepático en los pacientes portadores de MM es variable, pudiendo ser demostrado entre un 13% y 58% dependiendo de los estudios complementarios utilizados⁵, y asciende a cifras entre 26% y 46% cuando son evaluados por autopsia⁵.

Existen distintos tipos de afectación hepática específica en los pacientes portadores de discrasias plasmocelulares, entre las que se encuentran la amiloidosis, generalmente con infiltración difusa y, aunque raramente, formas pseudotumorales y metaplasia mieloides^{5, 10}.

El síndrome de POEMS podría ser un diagnóstico diferencial a considerar; sin embargo, en los pacientes afectados no pudieron demostrarse los colgajos de células mielomatosas en las biopsias hepáticas y, por otro lado, ninguno de nuestros pacientes presentó endocrinopatías ni polineuropatía, características de este síndrome.

Otro de los diagnósticos diferenciales a tener en cuenta es el plasmocitoma extramedular hepático primario. Para confirmarlo se requiere la confirmación histológica de la infiltración hepática por células plasmáticas con ausencia de infiltración por células atípicas en la médula ósea, asociado a un hemograma normal. El sitio de afectación más frecuente del plasmocitoma primario es el tracto respiratorio superior, principalmente la rinofaringe³. La infiltración hepática directa por células neoplásicas del MM con compromiso nodular es excepcional, tanto en el contexto del MM como en el del plasmocitoma extrame-

dular hepático primario y existen escasos informes de ambas situaciones^{2, 3}.

La sospecha del compromiso directo mielomatoso del parénquima hepático debe tenerse en cuenta cuando un paciente con MM presenta hepatomegalia, ictericia, elevación de las enzimas transaminasas o signos de hipertensión portal⁴. Sin embargo, otros diagnósticos diferenciales como hepatitis tóxicas o virales y abscesos del hígado, que son mucho más frecuentes, deben ser tenidos en cuenta.

En todos los casos el patrón ecográfico de las lesiones fue de nódulos redondeados de aproximadamente 2 a 3 cm, hipocogénicos con un refuerzo periférico hiperecogénico, cuya imagen los hacía muy sospechosos de metástasis de tumores sólidos.

Debido a la falta de especificidad de las imágenes para el diagnóstico de compromiso nodular hepático secundario a MM, las lesiones fueron evaluadas con una biopsia de los nódulos, confirmando en todos los casos que eran secundarios a compromiso mielomatoso.

Cuando la enfermedad se expande, lo que se conoce como mieloma extramedular, en general esto se debería a que ha adquirido y/o perdido algunos determinantes de superficie (proteínas de adhesión)¹⁰. A veces esta situación se relaciona con la fase final de la enfermedad y a escasa respuesta al tratamiento, aunque no siempre es así⁴.

De nuestros tres pacientes, el caso 2 tuvo una recaída luego de un autotrasplante. Presentó fiebre, desmejoramiento del estado general y dolores óseos sin mayor incremento en la infiltración medular ni aumento en el dosaje de IgG-kappa. Falleció por progresión de la enfermedad aunque no por insuficiencia hepática.

La paciente del caso 1, que desarrolló un cuadro agresivo al momento de presentar las lesiones hepáticas, había sido tratada con dexametasona y talidomida en dosis de 100mg diarios. La intensificación del tratamiento y el agregado de melfalán permitieron el control de la enfermedad. En este caso el compromiso hepático no parece haber afectado adversamente el pronóstico. Del mismo modo, en el caso 3, en quien se diagnosticó el compromiso hepático al inicio de la enfermedad, el tratamiento con VAD y autotrasplante produjo una remisión completa sin que la lesión hepática marcara un pronóstico diferente.

En resumen, mostramos que el compromiso nodular hepático en el MM es una situación extremadamente rara y debe ser diferenciada de un plasmocitoma primario de hígado, linfoma hepático, enfermedades infecciosas oportunistas y de tumores sólidos metastáticos.

Las lesiones no son patognomónicas en su aspecto radiológico y la etiología siempre debe ser confirmada a través de una biopsia, que cuando se realiza con punción y aspiración con aguja fina y control ecográfico o tomográfico, es un procedimiento sencillo, rápido y de bajo riesgo. Aún debe determinarse cuál es la implicancia pronóstica y terapéutica de este hallazgo.

Conflictos de interés: No existen conflictos de interés.

Bibliografía

- Jain A, Chakraborty P, Rana SS, et al. Massive hepatomegaly: a presenting manifestation of multiple myeloma. *Indian J Gastroenterol* 2003; 22: 62-4.
- Chemlal K, Couvelard A, Grange MJ, et al. Nodular lesions of the liver revealing multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 1999; 33: 389-92.
- Perez Gil MA, Ruiz Recueto J, Relanzon Molinero S, Martinez Yunta JA. Focal liver lesions in multiple myeloma: ecography, computed tomography, and magnetic resonance findings. A case report. *Radiología* 2006; 48: 251-4.
- Lazure T, Miceli-Richard C, Sellam J, Fabre M, Mariette X, Guettier C. Small hepatic vein involvement in IgG multiple myeloma: a very unusual pattern of liver infiltration. *Virchows Arch* 2007; 450: 127-9.
- Caturelli E, Squillante MM, Castelvetero M, Falcone A, Musto P. Myelomatous nodular lesions of the liver: diagnosis by ultrasound-guided fine-needle biopsy. *J Clin Ultrasound* 1993; 21: 133-7.
- Barth C, Bosse A, Andus T. Severe acute cholestatic hepatitis by infiltration of monoclonal plasma cells in multiple myeloma. *Z Gastroenterol* 2005; 43: 1129-32.
- Kim SH, Han JK, Lee KH et al. Abdominal amyloidosis: spectrum of radiological findings. *Clin Radiol* 2003; 58: 610-20.
- Walz-Mattmuller R, Horny HP, Ruck P, Kaiserling E. Incidence and pattern of liver involvement in haematological malignancies. *Pathol Res Pract* 1998; 194: 781-9.
- Kazama T, Ng CS, Giralt SA. Multiphasic CT and MRI appearances of extramedullary multiple myeloma involving the stomach, pancreas, and bladder. *Clin Imaging* 2005; 29: 263-5.
- del Giglio A, Weinschenker P, Manhani AR, Carbonell AL, Mitteldorf CA. Hepatic plasmacytosis as a manifestation of relapse in multiple myeloma treated with thalidomide. *South Med J* 2005; 98: 238-40.
- Licht A, Maurer R, Oelz O. Myeloma and severe cholestasis. *Schweiz Med Wochenschr* 1999; 129: 1201-4.
- Michopoulos S, Petraki K, Petraki C, Dimopoulos MA. Light chain deposition disease of the liver without renal involvement in a patient with multiple myeloma related to liver failure and rapid fatal outcome. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 730-4.
- González A, Baudagna G, Alfonso G, et al. Mielomatosis meníngea: rara complicación de mieloma múltiple. *Medicina (Buenos Aires)* 2006; 66: 29-63.
- Robillard N, Jego G, Pellat-Deceunynck C, et al. CD28, a marker associated with tumoral expansion in multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 1998; 4: 1521-6.
- Dahl IM, Rasmussen T, Kauric G, Husebekk A. Differential expression of CD56 and CD44 in the evolution of extramedullary myeloma. *Br J Haematol* 2002; 116: 273-7.
- Rigolin GM, Tieghi A, Ciccone M, et al. Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor (suPAR) as an independent factor predicting worse prognosis and extra-bone marrow involvement in multiple myeloma patients. *Br J Haematol* 2003; 120: 953-9.
- Alegre A, Granda A, Martínez-Chamorro C, et al. Different patterns of relapse after autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: clinical results of 280 cases from the Spanish Registry. *Haematologica* 2002; 87: 609-14.

152. *Nunca acompañarse con quien lo pueda deslucir, tanto por más, cuanto por menos: Lo que excede en perfección excede en estimación: hará el otro el primer papel siempre, y él el segundo; y si le alcanzare algo de aprecio serán las sobras de aquel. Campea la Luna mientras una, entre las estrellas; pero en saliendo el Sol o no parece o desaparece; nunca se arrime a quien le eclipse, sino a quien le realce. De esta suerte pudo parecer hermosa la discreta Fábula de Marcial, y lució entre la fealdad, o el desaliño de sus doncellas; tampoco ha de peligrar de mal de lado, ni honrar a otros a costa de su crédito, para hacerse vaya con los eminentes, para hecho entre los medianos.*

[Baltasar] Lorenzo Gracián (1601-1658)

Oráculo Manual y Arte de Prudencia (1647). Impresión facsimilar de la edición príncipe (Huesca), por Jorge M. Furt. Buenos Aires: Coni, 1958. Con ligeras modificaciones ortográficas.