

> NOTA CLÍNICA

Masas pleurales en el contexto de mieloma múltiple

Iria Vidal García¹, Sara Muñiz Lobato², Ana Souto Alonso³, Pilar Sanjuán López⁴, Sergio Varela Vales⁵

¹ Servicio de Neumología. Hospital El Bierzo

² Servicio de Hematología. Hospital San Agustín de Avilés

³ Servicio de Neumología. Hospital Arquitecto Marcide

⁴ Servicio de Neumología. C.H.U de A Coruña

⁵ Servicio de Anestesia. C.H.U de Santiago de Compostelao

RESUMEN

El mieloma múltiple es una neoplasia que consiste en la proliferación monoclonal de células plasmáticas. Es una enfermedad que puede afectar a múltiples órganos y sistemas, además de producir síntomas en relación con el aumento y disfunción de las inmunoglobulinas. La afectación del sistema respiratorio puede ocurrir por infiltración de la pared torácica y esqueleto óseo, por la infiltración del parénquima pulmonar, o bien como manifestaciones en relación con hiperproteinemia o disfunción de las inmunoglobulinas, como son el desarrollo de neumonía o infecciones respiratorias graves. Las lesiones costales y vertebrales son frecuentes, pero la presencia de múltiples masas pleurales con derrame pleural es una manifestación poco frecuente al inicio de la enfermedad. Aportamos un caso de mieloma múltiple cuya primera manifestación clínica fue la presencia de una infección respiratoria y múltiples lesiones costales con afectación pleural.

PALABRAS-CLAVE: Mieloma, derrame pleural, infección respiratoria, lesiones osteolíticas costales.

INTRODUCCIÓN

El mieloma múltiple (MM) es un proceso neoplásico hematológico de etiología desconocida que se caracteriza por la proliferación monoclonal de células plasmáticas. Es una enfermedad que puede afectar a múltiples órganos y sistemas y se asocia a una susceptibilidad aumentada a infecciones bacterianas por disfunción de inmunoglobulinas. La afectación del sistema respiratorio puede deberse a una infiltración de la pared torácica y del esqueleto óseo, infiltración del parénquima pulmonar, o el desarrollo de neumonía o infecciones respiratorias graves por disfunción de las inmunoglobulinas y del sistema del complemento. El derrame pleural y la

presencia de múltiples lesiones líticas costales con efecto masa es una manifestación poco frecuente al inicio de la enfermedad y, puede derivar en un retraso diagnóstico y un manejo erróneo, si no tenemos en cuenta la posibilidad de un mieloma.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Mujer de 60 años, sin hábitos tóxicos ni alergias conocidas, que acude al Servicio de Urgencias del C.H.U de A Coruña por presentar en los últimos 3 – 4 días fiebre de 38°C, tos con expectoración purulenta y disnea de esfuerzo moderado. Refería también astenia progresiva de 3 meses de evolución por lo

Correspondencia: Iria Vidal García. Servicio de Neumología
Hospital El Bierzo
C/ Médicos sin fronteras, nº7 - 24411 Ponferrada, León

Correo electrónico: iriavidgar@hotmail.com

que había sido estudiada de forma ambulatoria con el hallazgo de anemia normocítica normocrómica, y se realizaron los siguientes estudios: hemograma (Hb 9 g/dl, Hto 26%, VCM 90.6, HCM 31 pg, CHCM 34.6 g/dl, VSG 91 mm/h), frotis sangre periférica (sin alteraciones), bioquímica completa (iones, función renal, transaminasas, LDH y ferrocínica dentro de normalidad), estudio de coagulación (normal), hormonas tiroideas (normales), vitaminas (ácido fólico y vitamina B12 normales) y EDA que detectó una gastritis antral crónica leve por lo que se instauró tratamiento con hierro oral e inhibidores de la bomba de protones. Asimismo refería dolores óseos desde hace meses por lo que estaba pendiente de consulta en Reumatología.

En la exploración física presentaba regular estado general, taquipnea en reposo y sus constantes eran TA 120/65 y Tª 37,8°C. Destacaba la palidez mucocutánea, las existencia de un bultoma de consistencia dura y fija en región frontal y, a la auscultación pulmonar la presencia de crepitantes basales izquierdos. A su ingreso se realizó radiografía de tórax (Figura 1) que evidenciaba varias opacidades pseudonodulares bilaterales, engrosamiento pleural en región axilar derecha e infiltrado en LII. Además presentaba alcalosis respiratoria con hipoxemia en la gasometría arterial (pH 7,50 / pO₂ 76 mmHg / pCO₂ 28 mmHg / HCO₃ 22 mEq/L). El hemograma objetivó anemia grave (Hb 6.7 g/dl, Hto 20.5%, resto de parámetros dentro de la normalidad) con velocidad de sedimentación globular elevada (VSG 101 mm/h). En la bioquímica la función renal y hepáticas estaban conservadas, la albúmina se encontraba disminuída (2,5 g/dl), el calcio dentro de límites normales (8,2 mEq/L) y el proteinograma mostró un aumento de la fracción gamma y se realizó inmunofijación que confirmó una banda monoclonal IgG lambda, presenta cadenas ligeras en orina con una relación kappa/lambda muy disminuida (k:1.59, l:128.2) y en la inmunofijación en orina se objetiva una banda monoclonal IgG lambda e IgG libre, además presenta niveles de beta2 microglobulina elevados (5,57 mg/L). Para ampliar el estudio se realizó una TAC torácico-abdominal-pélvico (Figura 2 y 3) que puso de manifiesto la existencia en el tórax de múltiples masas pleurales asociadas en su mayoría a osteolisis costal, una masa paravertebral inferior izquierda, áreas osteolíticas en cuerpos vertebrales y esternón y derrame pleural bilateral de pequeña cuantía. A

nivel pélvico había zonas líticas a nivel de huesos ilíacos y sacro acompañadas de masas homogéneas de tejidos blandos. Con todos estos datos se realizó un aspirado de médula ósea que resultó seco, por lo que hubo que realizar una biopsia de médula ósea que confirmó el diagnóstico de sospecha de mieloma múltiple IgG lambda, encontrándose al diagnóstico en un estadio IIIA.

La paciente durante su estancia recibió tratamiento antibiótico con amoxicilina-clavulánico y azitromicina por el cuadro de neumonía en LII que había precipitado el ingreso con evolución clínica y radiológica favorable. Posteriormente se trasladó al Servicio de Hematología para recibir tratamiento específico para el mieloma múltiple subyacente.

Figura 1.

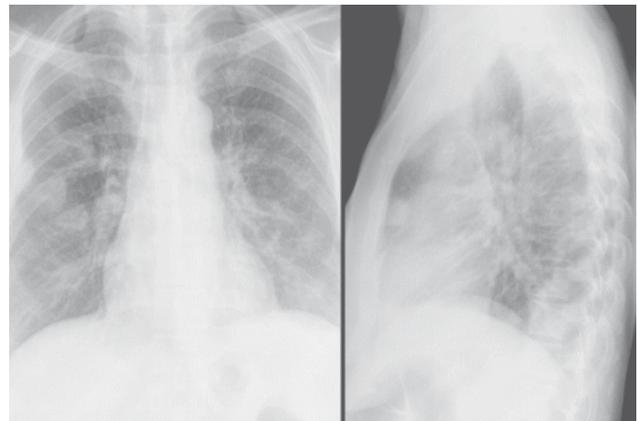
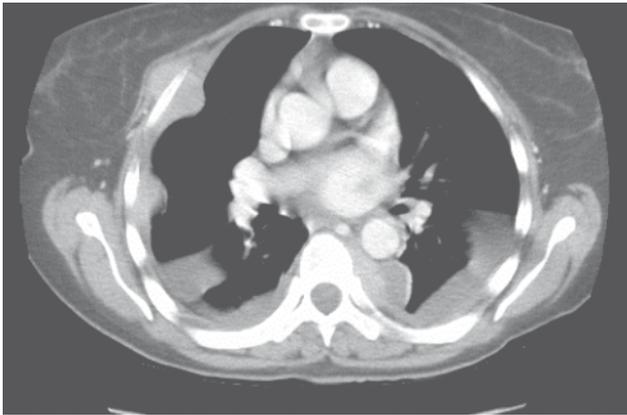


Figura 2.



Figura 3.



DISCUSIÓN

El MM es una dolencia frecuente que supone el 13% de todas las neoplasias hematológicas en pacientes caucásicos y el 33% en raza negra. Justifica aproximadamente el 1% de todos los tumores malignos en personas de raza blanca y el 2% en individuos de raza negra. Su incidencia aumenta con la edad con una edad media al diagnóstico de 68 años, siendo una enfermedad rara en personas menores de 40 años. Es algo más común en varones y en personas de raza negra.^{1,2,3,4}

Con respecto a la patogenia, el primer paso en el desarrollo del MM es la aparición de un número limitado de un clon de células plasmáticas que se conoce como gammapatía de significado indeterminado (MGUS), con una proteína monoclonal sérica <3g/dL y <10% de células plasmáticas en médula ósea y sin evidencia de daño orgánico, pero tienen un riesgo aumentado (aproximadamente de un 1% anual) de progresión a mieloma. Aproximadamente un 50% de los pacientes tienen alguna alteración cromosómica que confiere un valor pronóstico en la evolución de la enfermedad.^{1,2,3,21}

La anemia es la manifestación más frecuente y aparece en el 80% de los pacientes. Suele ser normocítica - normocrómica y está en relación con la infiltración de la médula ósea y con la inhibición de la hematopoyesis por los factores producidos por las células tumorales.

El dolor óseo es el síntoma más común, referido aproximadamente por el 70% de los pacientes. La

afectación ósea del MM es debida a la proliferación de las células tumorales y a la activación de osteoclastos que destruyen el hueso, así se moviliza el calcio del hueso a la sangre y se produce hipercalcemia. Dada la naturaleza lítica de estas lesiones la radiografía simple es más útil para su detección que la gammagrafía ósea.

Otro problema asociado al MM es una mayor susceptibilidad a las infecciones bacterianas, especialmente neumonías y pielonefritis. Los patógenos más comúnmente asociados son *S.Pneumoniae*, *K.Pneumoniae*, *S.Aureus* y *E.Coli*. La susceptibilidad aumentada a las infecciones en estos pacientes se debe a varios factores como la hipogammaglobulinemia difusa (que es causada tanto por una disminución de la producción como por el aumento de la destrucción de anticuerpos normofuncionantes), el desarrollo por parte de algunos enfermos de una población de células circulantes reguladoras en respuesta al mieloma que suprimen la síntesis de anticuerpos normales y la alteración en las funciones del complemento.

La insuficiencia renal se produce en un 25% de los casos y se han identificado varios factores desencadenantes como la hipercalcemia, el depósito glomerular de amiloide, la infiltración renal, la hiperuricemia o las infecciones recurrentes. Casi siempre existe una lesión tubular asociada a la excreción de cadenas ligeras.

También se pueden producir anomalías de la coagulación por un mal funcionamiento de las plaquetas y por la interacción con los factores de coagulación. Estos pacientes pueden desarrollar fenómeno de Raynaud en relación con la hiperviscosidad sanguínea.

Los síntomas neurológicos son poco frecuentes y su origen es múltiple: hipercalcemia, hiperviscosidad, compresión medular por lesiones óseas vertebrales, depósito de amiloide en nervios periféricos, etc.

La afectación pleuropulmonar es rara (<5%) y se debe a la proliferación monoclonal de células plasmáticas que afectan a tejidos blandos y sin afectación medular (plasmocitoma extramedular, PE). Se han descrito casos en la literatura de derrame pleural, masas o nódulos pulmonares, engrosamiento pleural,

infiltrados pulmonares reticulonodulares y adenopatías mediastínicas.^{7,8,9,10,11,12,13} El PE se asienta con mayor frecuencia en el tejido linfoide de nasofaringe y senos paranasales, aunque también se ha descrito la afectación esplénica y hepática.^{7,13,14} Esta predisposición por el tejido linfoide de las vías aéreas superiores podría explicarse por la riqueza en células plasmáticas de la submucosa del tracto respiratorio superior y la exposición continua a estímulos antigénicos. El PE de vías aéreas superiores predomina en el sexo masculino. La edad de presentación más frecuente es entre los 50-60 años. En las vías respiratorias inferiores este tumor (plasmocitoma pulmonar primario) puede afectar al árbol traqueobronquial, las estructuras hiliares^{15,16,17,18} y, menos frecuentemente, al parénquima pulmonar.¹⁹ Las manifestaciones clínicas están en relación con la localización, cuando se localizan en el árbol bronquial es frecuente la presencia de tos y expectoración hemoptoica, también se han descrito casos de estridor en relación con afectación traqueal.²⁰ La manifestación radiológica más frecuente es en forma de masa o lesión nodular perihiliar, de forma excepcional se han descrito casos de infiltrados lobares y difusos bilaterales.¹⁹ Los hallazgos endoscópicos son poco conocidos, pero se han notificado casos de masas endobronquiales e infiltración mucosa con estenosis bronquial secundaria. Menos común es la afectación cutánea, genitourinaria, del SNC y de las glándulas mamarias.

El diagnóstico del MM sintomático se confirma con en el hallazgo de componente monoclonal (M) en suero y/u orina, plasmocitosis en MO (>10%) y daño orgánico relacionado con el mieloma.

Hay que realizar diagnóstico diferencial con las diferentes entidades que quedan englobadas dentro de las gammapatías monoclonales. Las primeras serían la MGUS y el MM asintomático, que no presentan daño orgánico y presentan una evolución indolente con una progresión muy lenta de la enfermedad. En estos casos se aconseja realizar controles periódicos y no requiere un tratamiento específico salvo que la enfermedad progrese. Después está el MM no secretor cuya diferencia es la ausencia de componente monoclonal, tanto en suero como en orina. Existen otros tres tipos de neoplasias de células plasmáticas con ausencia de componente monoclonal, ausencia de infiltración de médula ósea y ausencia de daño tisular, que son el plasmocitoma óseo solitario, plasmocitoma extramedular y plasmocitomas óseos múltiples, que

presenta lesiones de diferentes localizaciones según el tipo con infiltración por células plasmáticas. Por último no hay que olvidar la leucemia de células plasmáticas, que se caracteriza por presentar células plasmáticas en sangre periférica (>20% o >2.0x10⁹/L), y que además presenta un pronóstico infausto.^{21,22}

Existen dos sistemas de clasificación del MM, el clásico de Durie-Salmon y el reciente sistema internacional de estadiaje pronóstico (ISS). Ambos permiten predecir el pronóstico de estos pacientes al valorar distintas variables clínicas y de laboratorio.^{1,5,23}

La MGUS es muy frecuente, afectando a un 3% de la población mayor de 50 años, incrementándose su prevalencia con la edad. Existe una progresión a MM del 1% anual. El MM asintomático es una forma de presentación que abarca el 15% de los pacientes con MM, con una progresión a MM sintomático de un 10% en los 5 primeros años. El POS afecta al 3% de los pacientes con discrasias plasmocelulares, la mediana de supervivencia es superior a 10 años y la progresión a MM ocurre dentro de los 3-4 años tras el diagnóstico. El plasmocitoma pulmonar primario parece que se trata de un tumor de supervivencia prolongada, aunque debido a que es muy infrecuente no permite conocer con exactitud su pronóstico, aunque parece que menos del 30% progresará a MM. Parece que la presencia de gammapatía monoclonal en suero se asocia con un pronóstico más desfavorable y una mayor masa tumoral. El tratamiento del plasmocitoma pulmonar sin metástasis no está estandarizado, la resección quirúrgica puede considerarse curativa cuando es completa. Es un tumor muy radiosensible, con lo que estaría indicado el tratamiento con radioterapia de la lesión, así como de los ganglios adyacentes si existe sospecha de que están afectados. En ningún caso está indicada la administración de quimioterapia adyuvante.^{16,24}

El tratamiento del MM requiere dos escenarios: uno es el tratamiento específico de la enfermedad y el otro es el tratamiento de los síntomas y complicaciones que la enfermedad produce, con intención de mejorar la calidad de vida del paciente. El tratamiento del MM ha sufrido muchos cambios en los últimos años en relación con la aparición de nuevos fármacos. El tratamiento específico del MM lo podemos dividir en dos grandes grupos, los pacientes candidatos a trasplante autólogo

de MO y los pacientes no candidatos a trasplante, en función de la edad y comorbilidades.^{5,25,26}

El caso presentado tiene el interés de ilustrar además de los hechos clínicos, analíticos y evolutivos más típicos del mieloma múltiple, otros menos frecuentes como la afectación pleural asociada a una intensa afectación de la pared costal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dispenzieri A, Kyle R.A. Multiple myeloma: clinical features and indications for therapy. *Best Practice & Research Clinical Haematology* 2005; 18(4):553-568.
2. Kyle R.A., Rajkumar V.S. Multiple myeloma. *The New England Journal of Medicine* 2004;351:1860-73.
3. Sirohi B, Powles R. Multiple myeloma. *The Lancet* 2004;363:875-87.
4. Bataille R, Housseau J-L. Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine* 1997; 336(23): 1657-1664.
5. Boccadoro M, Pileri A. Diagnosis, prognosis and standard treatment of multiple myeloma. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 1997; 11(1): 111-131.
6. Angtuaco E.J, Fassas A.B.T, Walker R, Barlogie B. Multiple myeloma: clinical review and diagnostic imaging. *Radiology* 2004; 231:11-23.
7. Monolopoulos L.A, Granfield C.A.J, Dimopoulos M.A, Kim E.E, Alexanian R, Libshitz H.I. Extracranial multiple myeloma: imaging features. *AJR* 1993; 161:1083-1087.
8. Myung S.S, Carcelen M.F, Kang-Jey H. Diverse roentgenographic manifestations of the rare pulmonary involvement in myeloma. *CHEST* 1992; 102:946-48.
9. Conesa B.C, Pascual L.I.F, Calvo B.J. Pulmonary involvement in IgA multiple myeloma. A case report and review of the literature. *Arch Bronconeumol* 1999;35(1):54-5.
10. Dhingra K.K, Singhai N, Nigam S, Jain S. Unsuspected multiple myeloma presenting as bilateral pleural effusion, a cytological diagnosis. *Cytojournal* 2007; 4:17.
11. Schelle M, Schreiber C, Knolle J, Florschütz A, Kachel R, Schreiber J. Pulmonary and pleural manifestations of multiple myeloma. *Pneumologie* 2006; 60(12):743-8.
12. O'Sullivan P, Müller N.L. Pulmonary and nodal multiple myeloma mimicking lymphoma. *The British Journal of Radiology* 2006;79:e25-e27.
13. Duggal R.K, Ramachandran K.A. Multiple myeloma with extramedullary dissemination in the lung. *JACM* 2002;3(1):93-5.
14. Wiltshaw E. The natural history of extramedullary plasmacytoma and its relation to solitary myeloma of bone and myelomatosis. *Medicine (Baltimore)* 1976;55:217-238.
15. Joseph G, Pandit M, Korfhage L. Primary pulmonary plasmacytoma. *Cancer* 1993;71:721-724.
16. Koss MN, Hochholzer L, Moran CA. Pulmonary plasmacytomas: a clinicopathologic and immunohistochemical study of five cases. *Ann Diagn Pathol* 1998;2:1-11.
17. Wise J, Schaefer R, Read R. Primary pulmonary plasmacytoma. *Chest* 2001;120:1405-1407.
18. Terzi A, Furlan G, Zannoni M, Adovasio A, Gorla A. Endobronchial extramedullary plasmacytoma. Report of one case. *Lung Cancer* 1996;16:95-100.
19. Horiuchi T, Hirokawa M, Oyama Y, Kitabayashi A, Satoh K, Shindoh T et al. Diffuse pulmonary infiltrates as a roentgenographic manifestation of primary pulmonary plasmacytoma. *Am J Med* 1998;105:72-74.
20. Kairalla R, Carvalho C, Parada A, Alves V, Saldiva P. Solitary plasmacytoma of the trachea treated by laser loop resection and laser therapy. *Thorax* 1988;43:1011-1012.
21. The International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematology* 2003 Jun; 121(5): 749-57.
22. Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, Dispenzieri A, Kurtin PJ, Hodnefield JM, Larson DR, Plevak MF, Jelinek DF, Fonseca R, Melton LJ 3^o, Rajkumar SV. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2007 Jun 21;356(25):2582-90.
23. Greipp PR, San Miguel J, Durie B, Crowley J, Barlogie B, Bladé J, Boccadoro M, Child JA, Avet-Loiseau H, Kyle RA, Lahuerta J, Ludwig H, Morgan G, Powles R, Shimizu K, Shustik C, Sonneveld P, Tosi P, Tureson I, Westin J. International Staging System for Myeloma Multiple. *J Clin Oncol*. 2005; 23:3412-3420.
24. Soutar R, Lucraft H, Jackson G, Reece A, Bird J, Low E, Samson D, Working Group of the UK Myeloma Forum; British Committee for Standards in Haematology; British Society for Haematology. Guidelines on the diagnosis and management of solitary plasmacytoma of bone and solitary extramedullary plasmacytoma. *Clin Oncol* 2004 Sep;16(6):406-13.
25. San Miguel J, Mateos MV. How to treat a newly diagnosed young patient with multiple myeloma. *Hematology*. 2009; 555-565.
26. Palumbo A, Gay F. How to treat elderly patients with multiple Myeloma: combination of therapy or sequencing. *Hematology*. 2009; 566-577.