



Reporte de Caso

Presentación histopatológica atípica en médula ósea de mieloma múltiple

Atypical histopathological presentation in bone marrow of multiple myeloma

DOI

Rolig A. Aliaga-Chávez^{1,a}, Luis E. Bendezú-Huwasquiche^{2,b}, Diego A. Crisol-Deza^{3,4,c}<https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2022.151.1016>

RESUMEN

Objetivo: Describir la presentación histopatológica atípica en médula ósea de mieloma múltiple. **Reporte de Caso:** Presentamos el caso de un varón de 75 años, quien manifiesta lumbalgia de intensidad variable asociada a disminución del flujo urinario, por lo que acude a emergencia. Al examen físico se encuentran funciones vitales dentro de parámetros normales, disminución generalizada del tejido adiposo y palidez terrosa, el resto del examen no contributorio. En estudios de médula ósea se reporta 13% de células plasmáticas, observándose células neoplásicas tetranucleadas con 1 y 2 nucleolos, citoplasma basófilo con presencia de vacuolas; es corroborado en citometría de flujo con fenotipo patológico en relación a neoplasia de células plasmáticas. Paciente recibe esquema terapéutico con ciclofosfamida, dexametasona y talidomida. **Conclusión:** La presentación tetranucleada es una variante histopatológica del mieloma múltiple poco frecuente; por lo que este hallazgo peculiar, debe ser valorado en el diagnóstico microscópico de la entidad clínica.

Palabras Clave: Mieloma múltiple; células plasmáticas; proteínas de mieloma; médula ósea (Fuente: DeCS-BIREME).

ABSTRACT

Objective: To describe the atypical histopathologic presentation in bone marrow of multiple myeloma. **Case Report:** We present the case of a 75-year-old male who manifested low back pain of variable intensity associated with decreased urinary flow, for which he went to the emergency room. On physical examination, vital functions were within normal parameters with generalized decrease in adipose tissue and earthy pallor, the rest of the examination being non-contributory. Bone marrow studies showed 13% of plasma cells with tetranucleated neoplastic cells with 1 and 2 nucleoli, basophilic cytoplasm with presence of vacuoles, which was corroborated in flow cytometry with pathological phenotype in relation to plasma cell neoplasia. The patient receives a therapeutic regimen with cyclophosphamide, dexamethasone and thalidomide. **Conclusion:** Tetranucleated presentation is a rare histopathologic variant of multiple myeloma, so this peculiar finding should be appreciated in the microscopic diagnosis of this clinical entity.

Keywords: Multiple myeloma; plasma cells; myeloma proteins; bone marrow. (Source: DeCS-BIREME).

FILIACIÓN

1. Servicio de Onco-Hematología Clínica, Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Lima, Perú.
2. Departamento de Emergencia, Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Lima, Perú.
3. Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina de la Universidad Privada San Juan Bautista, Universidad Privada San Juan Bautista, Lima, Perú.
4. Red de Eficacia Clínica y Sanitaria, REDECS, Lima, Perú.
 - a. Médico oncólogo.
 - b. Médico internista.
 - c. Estudiante de medicina humana.

ORCID

1. Rolig A. Aliaga-Chávez / [0000-0002-1218-8261](https://orcid.org/0000-0002-1218-8261)
2. Luis E. Bendezú-Huwasquiche / [0000-0002-4886-8023](https://orcid.org/0000-0002-4886-8023)
3. Diego A. Crisol-Deza / [0000-0001-7872-3901](https://orcid.org/0000-0001-7872-3901)

CORRESPONDENCIA

Diego André Crisol Deza
Teléfono: +51 988883085

EMAIL

dcrisoldeza@gmail.com

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no existe conflictos de interés.

FINANCIAMIENTO

Autofinanciado.

REVISIÓN DE PARES

Recibido: 08/08/2021
Aceptado: 01/10/2021

COMO CITAR

Aliaga-Chávez RA, Bendezú-Huwasquiche LE, Crisol-Deza DA. Presentación histopatológica atípica en médula ósea de mieloma múltiple. Rev. Cuerpo Med. HNAAA [Internet]. 20 de junio de 2022 [citado 20 de junio de 2022];15(1):141-4. DOI: <https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2022.151.1016>



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional.
Versión Impresa: ISSN: 2225-5109
Versión Electrónica: ISSN: 2227-4731
Cross Ref. DOI: 10.35434/rcmhnaaa
OJS: <https://cmhnaaa.org.pe/ojs>

INTRODUCCIÓN

El mieloma múltiple es una neoplasia de células plasmáticas que representa el 1 % de los tipos de cáncer y el 10 % de las neoplasias hematológicas^(1,2). Cada año se reportan alrededor de 20000 casos en Estados Unidos, siendo la tasa anual de 4 por 100.000 habitantes, son más comunes en hombres que en mujeres y más comunes en afroamericanos que en caucásicos. La edad de presentación promedio es la sexta década de la vida⁽³⁾.

El International Myeloma Working Group define criterios para el diagnóstico de mieloma múltiple, se requiere la presencia de uno o más eventos definitorios de mieloma además de evidencia de 10 % o más de células plasmáticas clonales en el examen de médula ósea o plasmacitoma comprobado por biopsia. Los eventos que identificaron la presencia de mieloma se caracterizaron por hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia o lesiones osteolíticas, y 3 biomarcadores específicos: células plasmáticas de médula ósea ≥ 60 %, relación de cadenas ligeras libres en suero ≥ 100 y más de una lesión en resonancia magnética focal (RM). Cada uno de los nuevos biomarcadores está asociado con aproximadamente un 80% de riesgo de progresión a daño sintomático del órgano terminal en dos o más estudios independientes. Los criterios actualizados representan un cambio de paradigma; ya que, permiten el diagnóstico temprano e inicio de la terapia antes del daño al órgano terminal⁽⁴⁾.

Con respecto a los hallazgos de médula ósea, existen algunas variantes histopatológicas. La mayoría de los tumores de células plasmáticas están compuestos por células plasmáticas fácilmente reconocibles y se pueden diagnosticar sin ninguna dificultad en sesiones ininterrumpidas. Sin embargo, algunos de estos tumores pueden plantear un problema de diagnóstico considerable, ya que exhiben características inusuales de arquitectura. La mayoría de las variantes morfológicas han sido documentadas en la literatura, pero no son ampliamente conocidas⁽⁵⁾. La variante con células escindidas, multilobuladas y monocitoides se puede confundir con carcinoma mal diferenciado, linfoma y leucemia mieloide o monocítica. Las células multilobuladas pueden parecerse a los neutrófilos o histiocitos. La variante pleomórfica se presenta en raras ocasiones, los tumores de células plasmáticas muestran células con marcado pleomorfismo y multi-nuclearidad⁽⁶⁾. Estas neoplasias simulan un carcinoma anaplásico o linfoma de células grandes anaplásico⁽⁷⁾.

El tratamiento del mieloma múltiple ha mejorado en los últimos 15 años, con la aparición de talidomida, bortezomib y lenalidomida⁽⁸⁾. Más recientemente, carfilzomib, pomalidomide, panobinostat, ixazomib, elotuzumab y daratumumab han sido aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento del mieloma múltiple recurrente, los cuáles prometen mejorar los resultados⁽⁹⁻¹²⁾.

Presentamos el caso de un paciente varón de 75 años que acude por lumbalgia crónica y se le diagnostica mieloma múltiple posteriormente. Este caso tiene la particularidad de manifestarse como una variante anatomopatológica de células tetranucleadas, poco frecuente en la literatura médica.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino de 75 años de Cusco, Perú, con antecedente de hipertensión arterial tratada irregularmente con captopril oral 25 mg. Refiere un curso de enfermedad de 2 semanas caracterizado por dolor lumbar de baja intensidad (3/10). En ocasiones se automedica con paracetamol, sin embargo, el dolor persiste, pero no impide la actividad. Después de una semana, el dolor lumbar aumentó (7/10) y caminar era difícil. Además, también se incrementaron la hiporexia y la polaquiuria. Con el tiempo, la intensidad del dolor fue aumentando hasta llegar a ser limitado, salvo disminución del flujo de orina, por lo que acudió a emergencia del Hospital Nacional Arzobispo Loayza (Lima-Perú). También informó una pérdida de peso de aproximadamente 8 kg en 3 meses y sufría de falta de alimentos e insomnio debido al dolor lumbar.

Al examen físico: Presión arterial: 140/80 mmHg; Frecuencia cardíaca: 88 latidos por minuto; Frecuencia respiratoria: 16 respiraciones por minuto; Temperatura: 37,2 °C. Piel pálida 2+. No se palpan adenopatías. Limitación funcional para la flexión a nivel lumbar. Murmullo vesicular pasa bien en ambos campos pulmonares. No rales. Ruidos cardíacos rítmicos de buena intensidad, no soplos. Abdomen plano, blando, depresible, no hepatoesplenomegalia, no dolor a palpación, ruidos hidroaéreos presentes. No signos meníngeos, no signos de focalización. Fuerza muscular y Sensibilidad conservadas. Dandy positivo a nivel de L3-L5. Lasègue positivo bilateral. Test de Schober positivo.

En la analítica se observó Hemoglobina: 6,9 g/dL, Leucocitos: 7983/mm³ (Bastones: 2 %, Segmentados: 58 %, Eosinófilos: 1 %, Basófilos: 3 %, Monocitos: 9 %, Linfocitos: 27 %, Mielocitos: 0%), Plaquetas: 70000/mm³. Anisocitosis 1+, Macrocitosis 1+, Microcitosis 1+. Creatinina: 7.07 mg/dl, Proteínas totales: 10,59 mg/dl, Albúmina: 2,93 mg/dl, Globulina: 7,66 mg/dl. DHL: 474 mg/dl, Beta 2 microglobulina: 13,1. Serología antígeno de superficie de la hepatitis B (Ag-HBs), Prueba serológica para la sífilis (VDRL), virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), Virus linfotrópico humano de células T tipo 1 (HTLV-1) negativas. Calcio iónico: 1.66 mmol/l. Calcio sérico: 13 mg/dl. Se le realizó aspirado de médula ósea concluyente en infiltración por células de aspecto neoplásico con células tetranucleadas (13 %) para descartar mieloma múltiple versus síndrome linfoproliferativo (Figura 1); por lo que, se solicitó cariotipo evidenciándose fenotipo compatible con infiltración de células plasmáticas en relación con mieloma múltiple, además de Inmunofijación sérica asociada a Gammapatía monoclonal IgG Lambda, y Dosaje de IgG: 4375 (700-1600) mg/dl. En la biopsia de médula ósea se constató con celularidad del 80% con respecto al tejido adiposo con predominio de células mononucleares pequeñas y ausencia de megacariocitos. En la radiografía de cráneo se observaron lesiones en sacabocado múltiples (Figura 2 A, B). Además de lesiones líticas en cuerpos vertebrales lumbares (Figura 2 C, D).

Con dichos resultados paciente inició terapia para mieloma múltiple con esquema de ciclofosfamida 1000 mg EV (1 vez mensual), dexametasona 4 mg. 10 amp EV los días 1 al 4 del ciclo, y talidomida 100 mg VO c/24 h por 28 días; teniendo

buena respuesta clínica y es dado de alta para seguimiento ambulatorio.

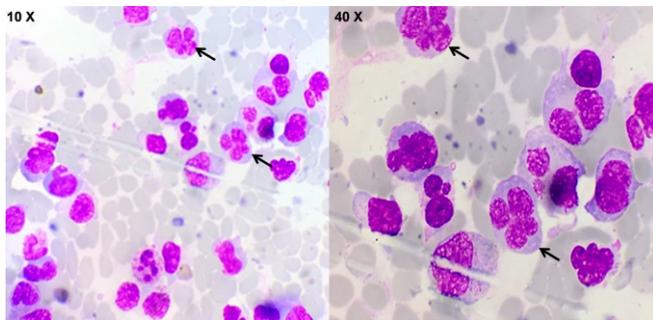


Figura 1.

Aspirado de médula ósea con células plasmáticas tetranucleadas a 10X y 40X.

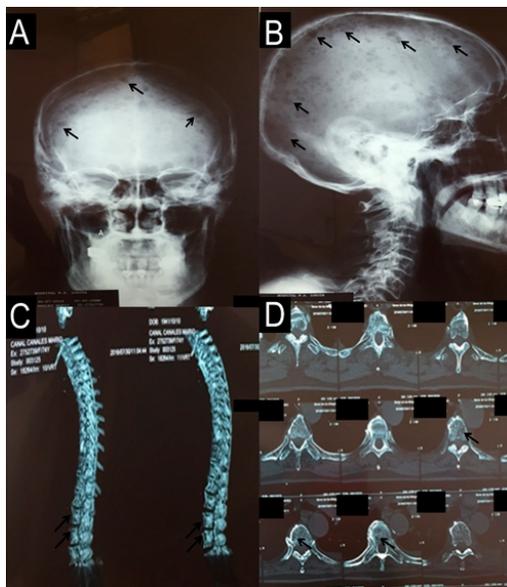


Figura 2.

Lesiones en sacabocado en cráneo anteroposterior (A) y cráneo lateral (B). Lesiones osteolíticas de vértebras lumbares en corte sagital (C) y corte transversal (D).

DISCUSIÓN

El mieloma múltiple es un tumor de células plasmáticas raro, y la presentación atípica de células plasmáticas multinucleadas en estudios de médula ósea es aún más rara. En nuestro paciente, el motivo de ingreso fue dolor lumbar, que es una manifestación clínica frecuente de afectación ósea en este tipo de pacientes. A diferencia de otras neoplasias malignas que metastatizan al hueso, las lesiones osteolíticas en el mieloma múltiple no muestran formación de hueso nuevo. La enfermedad ósea es la causa principal de morbilidad y puede detectarse en radiografías esqueléticas de rutina, imágenes de RM o fluoro-desoxiglucosa (FDG), tomografía por emisión de positrones/exploraciones por tomografía computarizada (PET / CT)⁽¹³⁾. Otras manifestaciones clínicas importantes; que también las presentó el paciente, son anemia, hipercalcemia, insuficiencia renal y un mayor riesgo de infecciones.

Aproximadamente del 1% al 2% de los pacientes tienen enfermedad extramedular en el momento del diagnóstico inicial, mientras que el 8% se desarrolla más tarde en el curso de la enfermedad. Cuando se sospecha clínicamente de mieloma múltiple, la presencia de proteína M debe evaluarse mediante un ensayo completo que incluye electroforesis de proteínas séricas, inmunofijación sérica y análisis de cadenas ligeras libres; el protocolo seguido en este caso encontró datos que sugieren la enfermedad⁽¹⁴⁾. Alrededor del 2% de los pacientes con mieloma múltiple tienen una verdadera enfermedad no secretora y no hubo evidencia de proteína M en ninguno de los estudios anteriores⁽¹⁵⁾.

Los estudios de médula ósea en el momento del diagnóstico inicial deben incluir sondas fluorescentes de hibridación in situ (FISH) diseñado para detectar t (11; 14), t (4; 14), t (14; 16), t (6; 14), t (14; 20), trisomías y del cromosoma (17p)(14); pero debido al alto costo, en nuestro caso, no se pudieron efectivizar. Sin embargo, si se realizó el cariotipo convencional. Aunque las radiografías simples por lo general brindan buen correlato clínico, las pruebas indicadas que presentan mayor sensibilidad para evaluar la extensión de la enfermedad ósea son la tomografía computarizada en todo el cuerpo, PET / TC y RM. Una o más de ellas se deben realizar cuando las áreas sintomáticas no muestran anomalías en las radiografías de rutina, cuando hay dudas de la verdadera extensión de la enfermedad ósea en las radiografías simples, y cuando se sospecha un plasmocitoma solitario.

La presentación atípica de células tetranucleadas son una variante histopatológica poco común en el diagnóstico de mieloma múltiple como lo reporta Zukerberg et al.⁽⁶⁾ en su estudio sobre células multinucleadas compatibles con mieloma múltiple. Es importante que los patólogos identifiquen estas variantes morfológicas de las células plasmáticas neoplásicas para evitar diagnósticos erróneos y poder informar al médico tratante sobre el mieloma agresivo asociado con un mal pronóstico. Sin embargo, en nuestro caso fueron claves para el diagnóstico y el tratamiento oportuno. El manejo de mieloma múltiple incluye una variedad de fármacos con distintos mecanismos, algunos de los cuales no se comprenden completamente. La talidomida, lenalidomida y pomalidomida se denominan agentes inmunomoduladores (ImiD), los cuales tienen propiedades anti-angiogénicas, inmunomoduladoras e inhibidor del factor de necrosis tumoral alfa. De este grupo, al paciente se siguió con un tratamiento combinado de dexametasona como se estila usar dentro de los múltiples esquemas terapéuticos existentes obteniendo buena respuesta clínica⁽¹⁶⁾.

Por lo mencionado el presente caso clínico trata de exponer una de las tantas variantes histopatológicas de esta entidad clínica, para ser tenida en cuenta en los diagnósticos diferenciales de patologías que involucren médula ósea con manifestaciones clásicas de mieloma múltiple.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos M-V, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014;15:e538-e548. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5.
2. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2014 Update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2014;89:999-1009.

- doi: 10.1002/ajh.23810.
3. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1,027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clinic Proc.* 2003;78:21-33. doi: 10.4065/78.1.21.
 4. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2016;91(7):719-34. doi: 10.1002/ajh.24402.
 5. Banerjee SS, Verma S, Shanks JH. Morphological variants of plasma cell tumours. *Histopathology.* 2004;44(1):2-8. doi: 10.1111/j.1365-2559.2004.01763.x.
 6. Zuberberg LR, Ferry JA, Conlon M, Harris NL. Plasma cell myeloma with cleaved, multilobated, and monocytoid nuclei. *Am J Clin Pathol.* 1990;93:657-61. doi: 10.1093/ajcp/93.5.657.
 7. Cano-Muñoz I, Escobar-Prieto A, Isassi-Chapa A, Treviño M, Vásquez Nández J. Linfomas, nueva clasificación y tratamiento. Incidencia de las lesiones en el Hospital San José de 1990 a 2004. *Correlación clínico-radiológica. Anales de Radiología México.* 2006 [citado 29 dic 2021];2:117-36. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=14854>
 8. Roodman GD. Pathogenesis of myeloma bone disease. *Leukemia.* 2009;23:435-41. doi: 10.1038/leu.2008.336.
 9. Singhal S, Mehta J, Desikan R, Ayers D, Roberson P, Eddlemon P, et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med.* 1999;341(21):1565-71. doi: 10.1056/NEJM199911183412102.
 10. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2005;352(24):2487-98. doi: 10.1056/NEJMoa043445.
 11. Rajkumar SV, Hayman SR, Lacy MQ, Dispenzieri A, Geyer SM, Kabat B, et al. Combination therapy with lenalidomide plus dexamethasone (Rev/Dex) for newly diagnosed myeloma. *Blood.* 2005;106:4050-3. doi: 10.1182/blood-2005-07-2817.
 12. Richardson PG, Blood E, Mitsiades CS, Jagannath S, Zeldenrust SR, Alsina M, et al. A randomized phase 2 study of lenalidomide therapy for patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood.* 2006;108(10):3458-64. doi: 10.1182/blood-2006-04-015909.
 13. Regelink JC, Minnema MC, Terpos E, et al. Comparison of modern and conventional imaging techniques in establishing multiple myeloma-related bone disease: a systematic review. *Br J Haematol.* 2013;162(1):50-61. doi: 10.1111/bjh.12346.
 14. Short KD, Rajkumar SV, Larson D, Buadi F, Hayman S, Dispenzieri A, et al. Incidence of extramedullary disease in patients with multiple myeloma in the era of novel therapy, and the activity of pomalidomide on extramedullary myeloma. *Leukemia.* 2011;25(6):906-8. doi: 10.1038/leu.2011.29.
 15. Alvarado-Ibarra M, Álvarez-Vera JL, Anaya-Cuéllar I, de la Peña-Celaya A, García-Fernández L, Hernández-Ruiz E, et al. Primer Consenso Nacional de Mieloma Múltiple por hematólogos del ISSSTE. *Rev Hematol Mex [Internet].* 2015 [citado 29 dic 2021];16:306-32. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/hematologia/re-2015/re154i.pdf>.
 16. Kumar SK, Mikhael JR, Buadi FK, Dingli D, Dispenzieri A, Fonseca R, et al. Management of Newly Diagnosed Symptomatic Multiple Myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Consensus Guidelines. *Mayo Clin Proc.* 2009;84(12):1095-110. doi: 10.4065/mcp.2009.0603.