

Fractura vertebral en una paciente con gammopatía monoclonal y neuropatía periférica

Vertebral fracture in a patient with monoclonal gammopathy and peripheral neuropathy

Fuente L¹, Ochoa P²

¹Fellow Oncohematología Instituto Médico Alexander Fleming

²Médica de planta de Hematología de Instituto Médico Alexander Fleming

paolaocho@gmail.com

Fecha recepción: 03/04/2018
Fecha aprobación: 11/04/2018



ATENEO

HEMATOLOGÍA
Volumen 22 n° 1: 66-74
Enero - Abril 2018

Palabras claves: MGUS,
fractura osteoporótica,
neuropatía.

Keywords: MGUS,
osteoporotic fracture,
neuropathy.

Resumen

La detección de una fractura vertebral en un paciente con gammopatía monoclonal requiere una evaluación multidisciplinaria a fin de tomar decisión terapéutica adecuada. Presentamos el caso de una paciente derivada con diagnóstico reciente de discrasia de células plasmáticas para su tratamiento oncológico.

Abstract

The detection of a vertebral fracture in a patient with monoclonal gammopathy requires a multidisciplinary evaluation, in order to make an adequate therapeutic decision. Here we present the case of a female patient with a diagnosis of plasma cell dyscrasia referred to oncological treatment.

Introducción

Los desórdenes de células plasmáticas (CP) incluyen un amplio espectro evolutivo iniciado con una fase premaligna, denominada “gammapatía monoclonal de significado incierto” (MGUS), caracterizada por la aparición de una población clonal de CP con secreción de gammaglobulina clonal, que puede evolucionar posteriormente a una fase denominada “mieloma múltiple indolente o asintomático” (MMA) y, finalmente, al “mieloma múltiple sintomático” (MMS)⁽¹⁾.

El plasmocitoma solitario, una forma infrecuente de presentación del mieloma múltiple, se caracteriza por la presencia de una lesión ósea o extraósea, con infiltración de células plasmáticas clonales demostrada por biopsia, con ausencia de CRAB y de compromiso de médula ósea. Los criterios diagnósticos actualizados en 2014 incorporaron una nueva entidad: el plasmocitoma solitario con compromiso

mínimo de médula ósea, donde se admite una infiltración en MO menor al 10%⁽²⁾.

El hallazgo de infiltración plasmocitaria clonal en el material de biopsia ósea obliga al diagnóstico diferencial entre estas entidades a fin de orientar el tratamiento adecuado.

Caso clínico

Paciente de sexo femenino de 71 años con antecedente de nefrectomía a los 46 años de edad por carcinoma renal. Neuropatía de tipo axonal sensitivo motora de miembros inferiores de 20 años de evolución. Lobectomía parcial por metástasis tardía a nivel pulmonar (metástasis tardía 23 años después de la nefrectomía).

Enfermedad actual. La paciente presentaba fractura vertebral a nivel de D12 luego de traumatismo leve (caída desde su propia altura por trastorno de la marcha) (**Imágenes 1 y 2**).

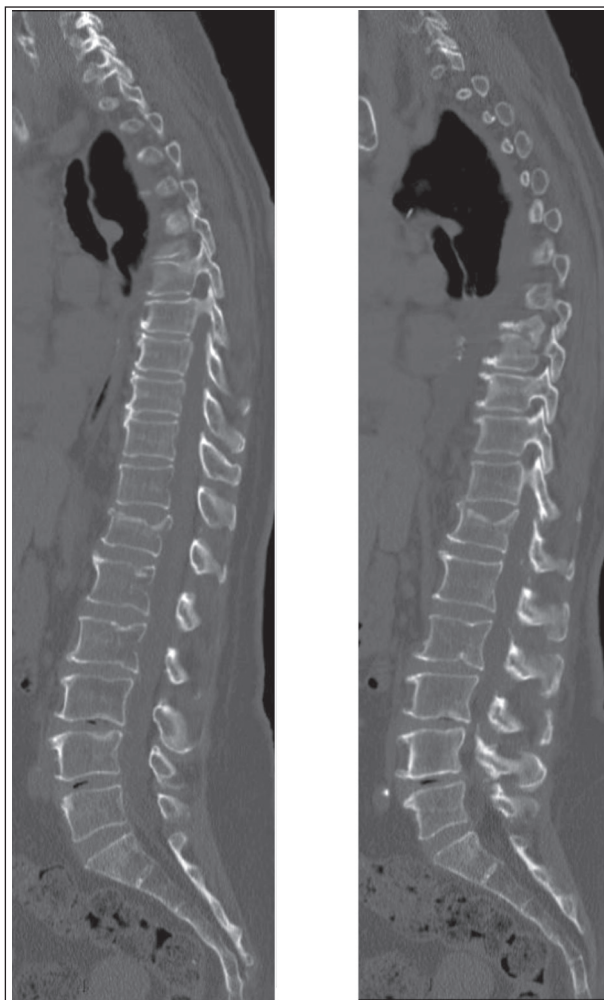


Imagen 1. TAC de columna dorso lumbar. Fractura de carilla articular superior de D12. No se observan lesiones osteolíticas en el cuerpo de D12 u otras vértebras.

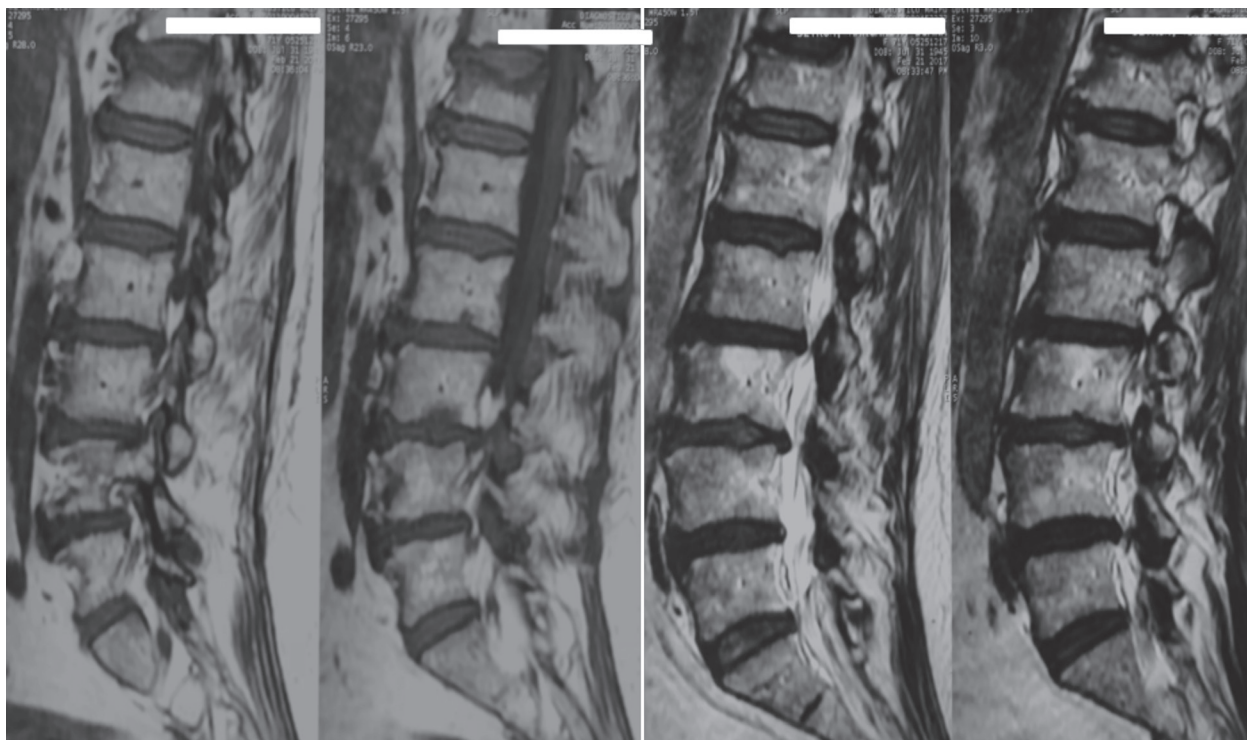


Imagen 2. RMN DE COLUMNA: D12 colapso parcial a expensas de la plataforma superior con resto de patrón trabecular conservado en TC sin compromiso del muro posterior ni pedículo por lesiones osteolíticas y banda hipointensa debajo de la plataforma colapsada en T1 en RM e hiperintensa en T2 y STIR (edema).

Se le realizó biopsia vertebral más xifoplastia en D12 y L1.

La anatomía patológica del material de biopsia informó: discrasia de células plasmáticas kappa.

La paciente fue derivada en consulta al Servicio de Hematología para iniciar el tratamiento quimioterápico o radiante de la lesión en columna.

La anatomía patológica de la biopsia vertebral informó: celularidad del 70%, elementos mieloides con preservación de su maduración, relación mielóeritroide 6:1, trabéculas óseas sin alteraciones. La inmunotinción con CD138 reveló una población plasmocitaria morfológicamente sin alteraciones, que representa el 10% de la celularidad medular, observándose una restricción para cadenas kappa y negatividad para lambda. La inmunotinción para queratina fue negativa. Diagnóstico: discrasia de células plasmáticas (**Imagen 3**).

Se realizó laboratorio proteico que reveló una gammapatía monoclonal a cadenas livianas kappa, siendo las inmunofijaciones en suero y orina negativas (ver **tabla 1**).

La biopsia de médula ósea reveló infiltración plasmocitaria menor al 10%.

el informe de citometría de flujo de la médula ósea

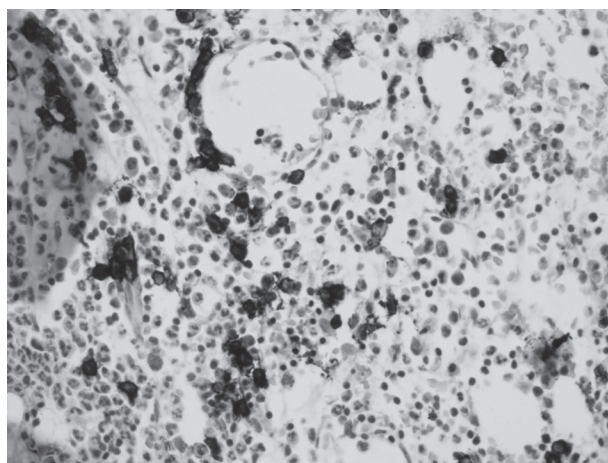


Imagen 3. Biopsia vertebral. Tinción de CD138. 40x La inmunotinción CD 138 reveló una población plasmocitaria morfológicamente sin alteraciones, que representa el 10% de la celularidad medular.

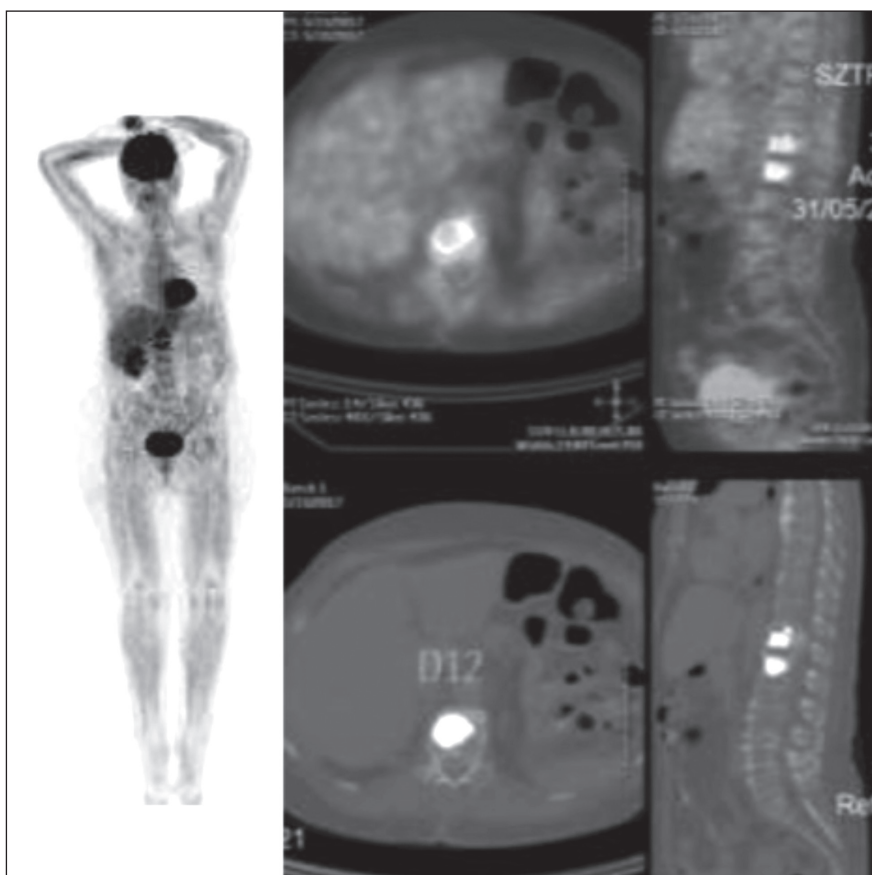
informó: plasmocitos 0.47% de la celularidad, observando en la muestra que el 20% de los mismos (0.1% de la celularidad total) eran policlonales (fenotípicamente normales). El 79,6% restante (0,38% de la celularidad total), mostraba restricción en la expresión citoplasmática de las inmunoglobulinas (cadena liviana kappa+).

Se realizó PET-TC corporal total (**Imagen 4**).

Tabla 1. Datos de laboratorio

Laboratorio (rango referencia)	Datos de la paciente
Hb g/dl	13,1
GB mil/mm ³	6,4
Plaquetas mil/mm ³	170
Urea mg/dl (15-40)	45
Creatinina mg/dl (0.57-1.1)	0,8
Albúmina g/dl (3.5-5.2)	3,54
VSG mm	30
B2MG mg/l (0.7-3.4)	2,37
Ca i mmol/l (1.12-1.32)	1,2
LDH U/L (230-460)	420
Comp M g/dl	-
IgG mg/dl (552-1630)	897
IgM mg/dl (33-293)	290
IgA mg/dl (101-645)	149
Inmunofijación en suero	Ausencia de gammapatía monoclonal
Inmunofijación en orina	Ausencia de gammapatía monoclonal
CLLs kappa mg/L (9.8-27.84)	75,61
CLLs lambda mg/L (6.96-20.76)	14,13
Relación K/L (0.26-1.65)	5,35

Imagen 4. PET-TC corporal total (luego de xifoplastía en D12 y L1). Se mencionan focos hipermetabólicos en relación a los cuerpos vertebrales de D12 y L1, donde se observa material de alta densidad. Dichos focos no son evidentes en las imágenes “sin atenuación”, por lo que corresponden a artificios por sobrecorrección de atenuación (sin valor patológico). Sin evidencia de lesiones óseas líticas.



Se mencionaban focos hipermetabólicos en relación a los cuerpos vertebrales de D12 y L1, donde se observaba material de alta densidad. Dichos focos no eran evidentes en las imágenes “sin atenuación”, por lo que correspondían a artificios por sobrecorrección de la atenuación (sin valor patológico).

Sin evidencia de lesiones óseas líticas.

Se revisó la imagen de la RMN realizada al momento del traumatismo (**Imagen 2**).

Discusión del caso

El primer aspecto a definir es si la paciente presentaba una fractura vertebral por infiltración vinculable a una discrasia de células plasmáticas: mieloma múltiple sintomático o plasmocitoma vertebral.

La biopsia de médula ósea mostraba una infiltración menor al 10%, valor por debajo del porcentaje necesario para el diagnóstico de MM. Para valores bajos de infiltración resulta muy útil la información que brinda la citometría de flujo. Cuando analizamos el compartimiento de las células plasmáticas y se discrimina entre fenotípicamente normales (policlonales residuales) o aberrantes (clonales), en los pacientes con MM se observa una marcación aberrante predominante ($\geq 95\%$) en la distribución de las dos poblaciones, mientras que en los pacientes con MGUS habitualmente es más balanceada (mediana de 76% CP aberrantes)⁽³⁾.

La presencia de $>5\%$ de plasmocitos policlonales residuales (20,4% en el caso de la paciente) apoya el diagnóstico diferencial de MGUS por sobre el de MM. Tanto el estudio TC realizado al momento de la caída como PET-TC realizado luego de la xifoplastia no mostraba otras lesiones óseas (líticas) que sugirieran MM o la presencia de algún plasmocitoma óseo o extraóseo.

Resultó de gran importancia realizar algún tipo de estudio tomográfico para definir la extensión de la enfermedad ósea de la paciente, ya que el estudio radiográfico de huesos largos (conocido como espinograma) tiene baja sensibilidad para detectar lesiones líticas.

Los métodos como la tomografía (TC, PET-TC o tomografía corporal total de baja dosis) son de 2 a 74 veces superiores a la radiología convencional, ya que ésta última sólo revela lesión cuando se ha perdido el 30% de hueso trabecular⁽⁴⁾.

Numerosas guías han establecido a la tomografía corporal de baja dosis como el método de elección para la detección de lesiones líticas en MM. Según

el consenso de expertos del International Myeloma Working Group (IMWG) sobre el rol del PET-TC, los nuevos métodos de imágenes deben ser incorporados en la evaluación inicial de los pacientes por una mayor sensibilidad y habilidad para detectar el daño óseo en fases más tempranas que la radiología convencional (recomendación de nivel 1, grado A). Con respecto al PET-TC su uso se debe considerar como parte de las evaluaciones iniciales en los pacientes con MM (recomendación de nivel 2, grado B), y constituye el método de elección para monitorear la respuesta al tratamiento (recomendación nivel 1, grado A)⁽⁵⁾.

La revisión de la RMN del momento de la caída fue de singular importancia para interpretar el tipo de lesión ósea que presentaba la paciente. La fractura vertebral detectada por la tomografía no mostraba lesiones líticas en el cuerpo vertebral fracturado u otros huesos, pero ese método no puede brindar información respecto a la presencia de infiltración de la médula ósea.

El estudio por RMN puede informar la presencia de alguna otra lesión que revele compromiso de médula ósea antes del desarrollo de osteolisis. Los distintos patrones de compromiso de médula ósea en MM son: normal, focal (lesiones ≥ 5 mm de diámetro, hipointensas en T1 e hiperintensas en T2), difuso, focal y difuso, y variegata (o parcheado)⁽⁶⁾.

Las características de la fractura vertebral orientaron el diagnóstico hacia el de fractura osteoporótica: fractura de platillo superior vertebral con edema limitado al área de fractura. Por el contrario, la presencia de una alteración de la señal difusa afectando todo el cuerpo vertebral, habría orientado hacia un origen maligno.

En las **imágenes 5 y 6** vemos TAC y RMN de una fractura vertebral en un paciente con MM activo. Nótese el edema de todo el cuerpo vertebral fracturado y la presencia de lesiones focales en sacro.

El consenso de expertos de la IMWG recomienda a la RMN en los pacientes con MM como el procedimiento de elección para evaluar una lesión dolorosa (en el esqueleto axial fundamentalmente) y poder detectar compresión de la médula espinal (recomendación de grado A). También este método es especialmente útil para evaluar vértebras colapsadas en pacientes con MM aún no activo y en el cual es alta la posibilidad de fractura osteoporótica (recomendación grado B)⁽⁶⁾.

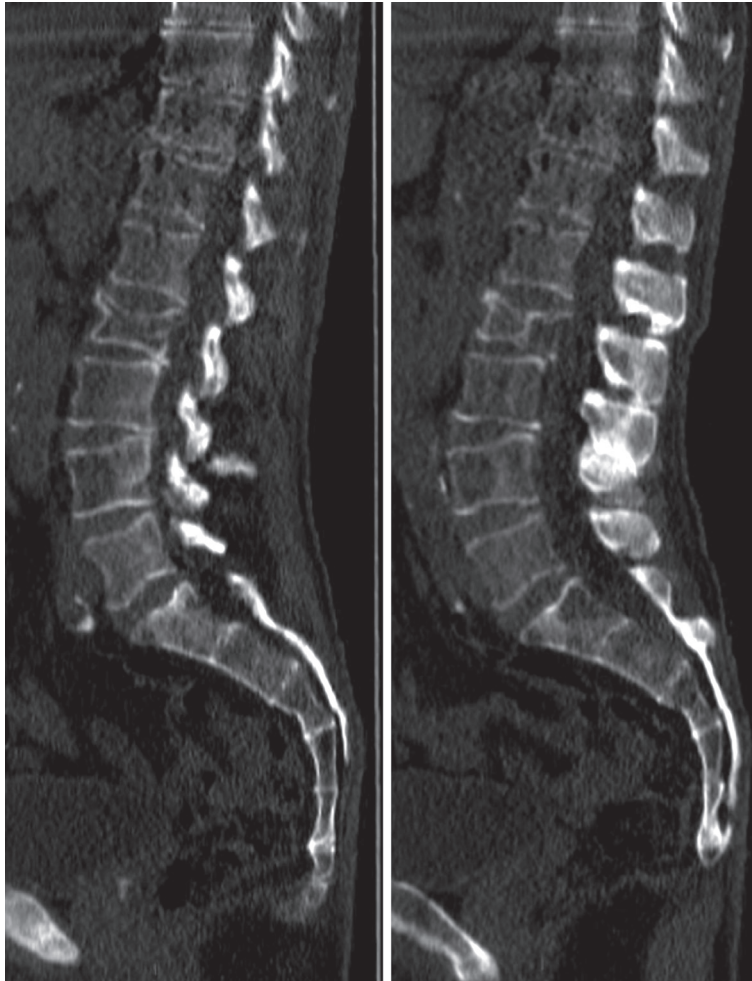


Imagen 5. TAC de columna lumbosacra de varón con mieloma múltiple sintomático. Fractura y aplastamiento en L4. Presencia de lesión lítica en L4 generando el aplastamiento, lesiones líticas en L2 y vértebras sacras

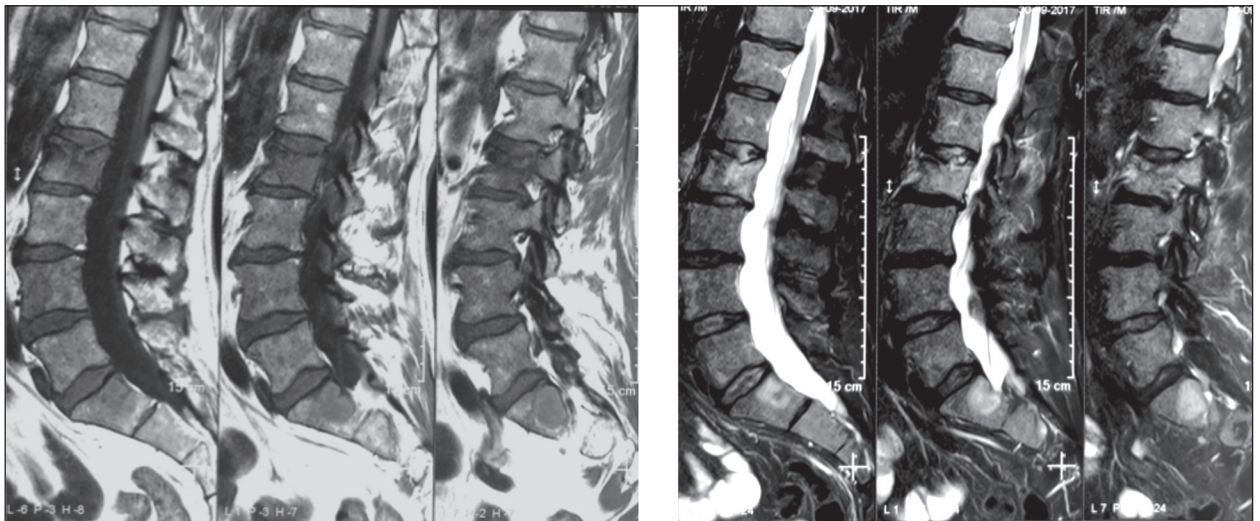


Imagen 6. RMN de columna lumbosacra de paciente varón con MM sintomático. Fractura aplastamiento de L4. Edema de todo el cuerpo L4. Lesiones focales en L2 y vertebras sacras

Con los datos obtenidos de los estudios proteicos, por imágenes y de médula ósea, se llegó a la conclusión de que la paciente tenía diagnóstico de fractura

vertebral osteoporótica en el contexto de un MGUS de cadena liviana kappa (**Tabla 2**).

Tabla 2. Criterios diagnósticos de MGUS-CL

Relación kappa/lambda anormal (< 0,26 o > 1,65)
Niveles aumentados de la cadena libre involucrada
Ausencia de expresión de cadenas pesadas en la inmunofijación
Ausencia de daño de órgano atribuible a discrasia de células plasmáticas
Plasmocitos clonales en MO < 10%
Proteína monoclonal en orina < 500 mg en 24 hs

MGUS-CL: gamapatía monoclonal de origen incierto de cadenas livianas

La presencia de una gamapatía monoclonal en una paciente con una neuropatía periférica (NP) obligaron a pensar los siguientes diagnósticos diferenciales:

* Amiloidosis sistémica AL

* POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, proteína M, cambios cutáneos)

* NP asociada a MGUS

Tabla 3. Presentación clínica de la neuropatía periférica en las discrasias de células plasmáticas*

Gamapatía monoclonal asociada a NP**
• MGUS IgM No IgM: IgG e IgA
• Mieloma múltiple
• Macroglobulinemia de Waldenström
Síndrome POEMS***
Amiloidosis sistémica por cadenas livianas (AL)
NO relacionado (neuropatía coincidente en pacientes con gamapatía monoclonal)

*Adaptado de (7), ** NP: neuropatía periférica,

*** POEMS: polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, proteína M, cambios cutáneos.

Para descartar la presencia de amiloidosis se realizó tinción de rojo Congo en la biopsia de médula ósea, de tejido intestinal y en la grasa subcutánea periumbilical siendo negativa en los tres tejidos. El pro-BNP y la troponina I se encontraron en valores normales.

La paciente no presentaba diagnóstico de enfermedad de Castleman, alteraciones óseas lítico/blásticas (criterios mayores), endocrinopatía, organomegalia, cambios cutáneos, edemas (criterios menores) que apoyaran el diagnóstico de POEMS⁽⁸⁾.

El tipo de proteína monoclonal presente en la NP asociada a MGUS es mayormente la IgM, mientras que las IgG o IgA son menos comunes (en un estudio

la proporción fue IgM 60%, IgG 30% e IgA 10%)⁽⁹⁾. La fisiopatología de la NP asociada a MGUS no es del todo bien conocida. Los estudios anatomopatológicos de pacientes con MW y NP asociada a MGUS IgM identificaron desmielinización y ensanchamiento de la vaina de mielina. Se han podido demostrar depósitos de IgM monoclonal en esos engrosamientos de la mielina y en los detritus de tejido neuronal dentro de macrófagos y células de Schwann. Un estudio también encontró desmielinización en 5 pacientes con NP asociada a MGUS IgG y en 3 formación de “catáfilas de cebolla”⁽¹⁰⁾. En un 40 a 50% de los pacientes con NP asociada a IgG se detecta unión de la proteína monoclonal a la

glicoproteína asociada a la mielina (MAG)⁽⁷⁾.

Un estudio reciente encontró que, del grupo de pacientes con anticuerpos anti-MAG negativos, un 35% presentaban anticuerpos antigangliósidos⁽¹¹⁾.

Una revisión reciente del grupo de la Mayo Clinic menciona que en los casos de NP asociada a MGUS no IgM, descartados amiloidosis y POEMS, es poco probable que se encuentre relacionada a la gammapatía, e interpreta que posiblemente sea una asociación casual. Recomienda que esos casos, cuando la presentación clínica es similar a CIDP (polirradiculopatía desmielinizante inflamatoria crónica), debes ser tratados como CIDP⁽⁷⁾.

Se solicitaron títulos de anticuerpos anti-MAG y anticuerpos antigangliósidos GM1. Ambas determinaciones fueron negativas.

En el caso de esta paciente, una causa probable de la neuropatía podría ser su origen paraneoplásico, dada la gran latencia en recaída con metástasis pulmonar a los 23 años del tumor primario.

DIAGNÓSTICO DEL ATENEO: *fractura vertebral osteoporótica en contexto de un MGUS de cadena liviana kappa, en una paciente portadora de neuropatía periférica no relacionada a la gammapatía monoclonal.*

Conclusiones

El hallazgo de gammapatía monoclonal no es infrecuente durante una evaluación de osteoporosis o fractura. En la mayoría de los casos el diagnóstico es MGUS, cuya prevalencia aumenta con la edad. La incidencia de MGUS es del 3 al 4 % en la población de más de 50 años y más del 10% en los mayores de 70 años.

Las fracturas osteoporóticas, aunque probablemente sean comunes en pacientes con MGUS y mieloma, tienen menos probabilidades de ser reconocidas.

Si bien el impacto de MGUS en la densidad mineral ósea, la remodelación ósea y el riesgo de fractura aún no está claro, este trastorno hematológico asintomático puede constituir un factor de riesgo para la osteoporosis. Además, cada año, el 1% de los pacientes con MGUS progresa a mieloma múltiple, una enfermedad cuya fisiopatología y asociación con la pérdida ósea y las fracturas patológicas se conocen cada vez mejor.

Un estudio publicado recientemente, que incluyó más de 5300 pacientes diagnosticados con MGUS,

encontró que los pacientes varones con MGUS presentaban un riesgo incrementado comparado con otros varones. Los pacientes con MGUS y fracturas no tuvieron un aumento en el riesgo a la progresión a MM sintomático.

El estudio encontró que los pacientes con MGUS no presentaban disminución de la densidad mineral ósea, sin embargo, y llamativamente, el volumen óseo se encontraba incrementado en la columna lumbar, cuello femoral, trocánter y cadera. Este incremento del volumen óseo fue más marcado en los pacientes varones con MGUS, en los cuales sí se detectó un riesgo incrementado de fracturas. Estos hallazgos, hipotetizan los autores, pueden deberse a un mecanismo compensador del metabolismo óseo en el paciente con MGUS, el cual debe enfrentar cambios patológicos en la médula ósea por la presencia de los plasmocitos clonales⁽¹²⁾.

Los hallazgos de este estudio son similares a otros trabajos en los que, si bien se ha encontrado un riesgo incrementado de fracturas osteoporóticas en los pacientes con MGUS, no se detectó disminución de la densidad mineral ósea⁽¹³⁾.

Los pacientes con MGUS presentan incrementos del riesgo 1,4 a 2,5 veces mayor que la población control para fracturas en general, con un incremento de hasta 6,3 veces en localizaciones como la vertebral. Algunos autores advierten la necesidad de acuñar el término “gammapatía monoclonal de significado ESQUELÉTICO”⁽¹⁴⁾, para enfatizar el riesgo esquelético incrementado asociado a esta condición y que estudios de rutina como la densitometría ósea pueden subestimar.

Declaración de conflictos de interés:

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Sociedad Argentina de Hematología. Guías de diagnóstico y tratamiento. Edición 2017. Gammapatías monoclonales. Pág 127-147.
2. Rajkumar S et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014; 14 (12): e538-e458.

3. Perez-Persona E et al. New criteria to identify risk of progression in monoclonal gammopathy of uncertain significance and smoldering multiple myeloma based on multiparameter flow cytometry analysis of bone marrow plasma cells. *Blood*. 2007; 110: 2584-2592.
4. Pianko et al. Whole body low dose CT vs whole body X ray. *Clin Cancer Res*. 2014; 20(23): 5888-97.
5. Cavo et al. Role of the 18F-FDG PET/TC in the diagnosis and management of multiple myeloma and other plasma cell disorders: a consensus statement by the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol*. 2017; 18: e206-17.
6. Dimoupoulos et al. Role of Magnetic Resonance Imaging in the management of patients with multiple myeloma; a consensus statement. *J Clin Oncol*. 2015; 33:657-664.
7. Chaudhry et al. Monoclonal gammopathy associated peripheral neuropathy: diagnosis and management. *Mayo Clin Proc*. 2017; 92(5): 838-850.
8. Dispenzieri A et al. POEMS syndrome: definitions and long-term outcome. *Blood*. 2003; 101: 2496-2501.
9. Yeung et al. The clinical spectrum of peripheral neuropathies associated with benign monoclonal IgM, IgG and IgA paraproteinaemia, comparative clinical, immunological and nerve biopsy findings. *J Neurol*. 1991; 238(7):383-391.
10. Bleasel et al. IgG monoclonal paraproteinaemia and peripheral neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1993; 56(1):52-57.
11. Stork et al. Prevalence, specificity and functionality of anti-ganglioside antibodies in neuropathy associated with IgM monoclonal gammopathy. *J Neuroimmunol*. 2014; 268(1) 89-94.
12. Sigrun Thorsteinsdottir. Bone disease in monoclonal gammopathy of undetermined significance: results from a screened population-based study. *Blood Adv*. 2017 Dec 26; 1(27): 2790-2798.
13. J M Piot. Factors associated with an increased risk of vertebral fracture in monoclonal gammopathies of undetermined significance. *Blood Cancer J*. 2015 Aug; 5(8): e345.
14. DrakenM. Unveiling skeletal fragility in patients diagnosed with MGUS: no longer a condition of undetermined significance?. *J of Bone and Mineral Research*. 2014; 29(12) 2529-2533.