

Mieloma múltiple con afectación de leptomeninges: presentación de dos casos

Multiple myeloma with involvement of leptomeninges: presentation of two cases

Annalia González Betancourt¹ <https://orcid.org/0000-0002-0533-4697>

Julio Dámaso Fernández Águila^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-1944-443X>

Masleidy Valladares Valle¹ <https://orcid.org/0000-0002-8242-5100>

Eduardo Espinosa Méndez¹ <https://orcid.org/0000-0003-4289-6979>

Liam Lain Pérez Valladares¹ <https://orcid.org/0000-0001-7000-3045>

Flora A. Fernández Villares¹ <https://orcid.org/0000-0001-6656-7665>

¹Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos. Cuba.

*Autor para correspondencia: juliohemato@gmail.com

RESUMEN

Introducción: la afectación del sistema nervioso central en pacientes con mieloma múltiple es poco frecuente. Puede diagnosticarse por la presencia de una inmunoproteína monoclonal o de células plasmáticas en el líquido cefalorraquídeo, por lesiones intraparenquimatosas o por engrosamiento de leptomeninges, demostrados por técnicas de imagen y por estudio histológico de los tejidos.

Objetivos: presentar a la comunidad médica dos casos de pacientes con mieloma múltiple y afectación de leptomeninges. Debatir aspectos relacionados con el diagnóstico y tratamiento de esta forma de enfermedad extramedular

Presentación de los casos: en el primer caso, la participación extramedular ocurrió durante una recaída de la enfermedad: sistémica y en el sistema nervioso central. Para el diagnóstico se utilizaron la resonancia magnética y el estudio del líquido cefalorraquídeo por citometría de flujo. La paciente fue tratada con cuatro ciclos de DT-PACE y dexametasona intratecal con resultado favorable. En el segundo caso, con diagnóstico de leucemia de células plasmáticas *de novo*, los síntomas neurológicos fueron más evidentes, la resonancia y el estudio citoquímico del líquido cefalorraquídeo comprobaron el diagnóstico y fue tratada con C-VAD, dexametasona en dosis altas como monoterapia y por vía intratecal. La paciente falleció debido a la progresión de síntomas neurológicos y a neumonía intrahospitalaria.

Conclusión: el mieloma en leptomeninges, aunque es una entidad poco frecuente, debe considerarse en pacientes con síntomas neurológicos. Los estudios de imagen y del líquido cefalorraquídeo son útiles para confirmar el diagnóstico.

Palabras clave: mieloma múltiple, leptomeninges, mieloma extramedular

ABSTRACT

Introduction: involvement of the central nervous system in patients with multiple myeloma is rare. It can be diagnosed by the presence of a monoclonal immunoprotein or plasma cells in cerebrospinal fluid, by intraparenchymal lesions or thickening of leptomeninges demonstrated by imaging techniques, and by histological study of the tissues.

Objectives: to present to the medical community two cases of patients with multiple myeloma and leptomeningeal involvement. To discuss aspects related to the diagnosis and treatment of this form of extramedullary disease

Presentation of the cases: the first case, extramedullary involvement occurred during a relapse of the disease: systemic and in the central nervous system. Magnetic resonance imaging and cerebrospinal fluid flow cytometry were used for diagnosis. The patient was

treated with four cycles of DT-PACE and intrathecal dexamethasone with favorable results. In the second case, with a diagnosis of de novo plasma cell leukemia, the neurological symptoms were more evident, the MRI and the cytochemical study of the cerebrospinal fluid confirmed the diagnosis, and she was treated with C-VAD, dexamethasone in high doses as monotherapy, and by intrathecal route. The patient died with progression of neurological symptoms and hospital-acquired pneumonia.

Conclusion: Myeloma in the leptomeninges, although rare, should be considered in patients with neurological symptoms. Imaging and cerebrospinal fluid studies are useful to confirm the diagnosis.

Keywords: multiple myeloma, leptomeninges, extramedullary myeloma

Recibido: 17/01/2024

Aprobado: 08/05/2024

Introducción

El mieloma múltiple (MM) es la segunda neoplasia hematológica en orden de frecuencia; representa entre el 10 % y el 15 % de las hematopatías malignas y el 1 % de todos los tipos de cáncer. ⁽¹⁾ Se caracteriza por la proliferación de células plasmáticas en la médula ósea y, en la mayoría de los casos, por la producción de una inmunoglobulina monoclonal y/o sus fragmentos en suero o en orina. Entre 6 y 8% de los pacientes al diagnóstico y entre 10 y 30 % de los que tiene enfermedad avanzada o en recaída, pueden presentar enfermedad extramedular (MM-E). ⁽²⁾

La participación del sistema nervioso central (SNC) es poco frecuente y representa un reto diagnóstico, ya que presenta manifestaciones clínicas similares a otras

complicaciones que pueden presentarse en pacientes con MM. Se presentan dos casos con afectación de leptomeninges y se debaten aspectos relacionados con el diagnóstico y tratamiento de esta forma de MM-E.

Presentación de casos

Caso A

Paciente femenina de piel negra, de 49 años, que acude a consulta por disnea a los esfuerzos, dolores óseos leves y pérdida de peso. Se detectaron anemia y lesiones líticas en la bóveda craneal, que condujeron al diagnóstico de mieloma múltiple IgA/ λ , estadio IIIa (Durie y Salmon). Recibió tratamiento con seis ciclos de ciclofosfamida-bortezomib-dexametasona (CyBorD), además de talidomida y ácido zoledrónico. Se obtuvo respuesta completa e inició tratamiento de mantenimiento con talidomida. Diez meses después se detectó un aumento de proteínas totales (81,5 g/L), de globulinas (43,5 g/L) y de IgA (4,35 g/L; rango normal: 0,93-2,42 g/L). En el aspirado medular se observó el 50 % de células plasmáticas, algunas con aspecto inmaduro (proplasmoblastos). El estudio del cariotipo por técnica de bandas no resultó útil, y la citometría de flujo evidenció un fenotipo celular que combinaba características de MM y de leucemia de células plasmáticas (LCP).

Inició tratamiento de la recaída con DT-PACE (dexametasona, talidomida-cisplatino, doxorrubicina, ciclofosfamida, etoposide). Tuvo un episodio de neutropenia febril post-quimioterapia y se quejaba de cefalea persistente, sin hallazgos positivos al examen físico neurológico. En la resonancia magnética (RM) de cráneo, se informó la presencia de lesiones nodulares, hiperintensas de localización periférica, yuxtacortical mostrando patrón nodular en relación con mielomatosis leptomeníngea. (Figura 1)

El estudio citológico del líquido cefalorraquídeo (LCR) fue normal y por citometría de flujo se informó la presencia de células CD38+, CD 45+, CD 27+, CD19-, CD20-, CD 56-,

CD117. Se concluyó el caso como MM en recaída medular y extramedular (leptomeninges)

Se continuó con la quimioterapia y se inició terapia intratecal (TIT) con 8 mg de dexametasona una vez por semana. Se obtuvo una segunda respuesta completa y, en los estudios evolutivos de imágenes, desaparecieron las lesiones en el sistema nervioso.

La paciente fue sometida a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos con fallo del injerto. Falleció por infecciones bacterianas y micóticas asociadas a un prolongado período de citopenias.

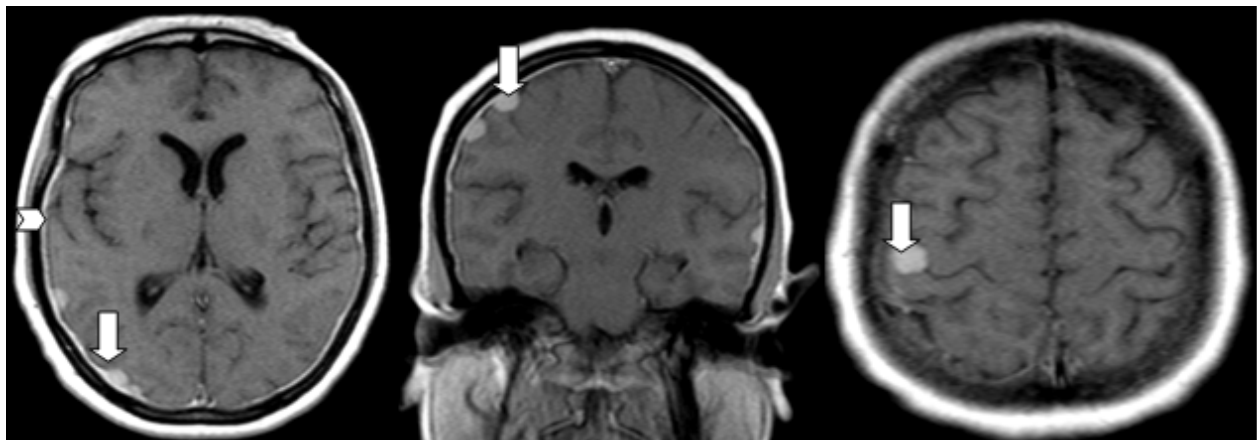


Fig.1. Resonancia magnética de cráneo caso A. Secuencias T1 con gadolínio, axial, coronal y sagital. Las flechas muestran lesiones nodulares y la cabeza de flecha engrosamiento de leptomeninges

Caso B

Mujer de 69 años de piel blanca, con antecedentes de hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2. Fue internada por decaimiento y por trastornos del lenguaje. En la tomografía axial computarizada (TAC) de cráneo se observaron lesiones líticas. En los exámenes de laboratorio se constató anemia grave, presencia de células plasmáticas en la sangre periférica (23%), hiperuricemia, aumento de la creatinina (224 $\mu\text{mol/L}$) e

hipercalcemia. En el aspirado medular se observó infiltración de células plasmáticas. El estudio del inmunofenotipo respaldó el diagnóstico de LCP.

Recibió quimioterapia con C-VAD más talidomida (ciclofosfamida-vincristina-doxorrubicina-dexametasona). Después del primer ciclo, presentó neutropenia febril y edema pulmonar agudo. Fue internada en la Unidad de Cuidados Intensivos, con evolución favorable. La paciente presentó recuperación hematológica, pero tuvo deterioro del estado de conciencia, cefalea, inestabilidad a la marcha y convulsiones. En RM se detectaron múltiples imágenes osteolíticas la mayor en la región parietal derecha, e infiltración leptomenínea (Figura 2). El estudio del LCR mostró pleocitosis con linfocitos y células plasmáticas. Se indicó tratamiento con altas dosis de dexametasona como monoterapia y TIT con este fármaco. Presentó empeoramiento del cuadro neurológico y neumonía intrahospitalaria por la cual falleció.

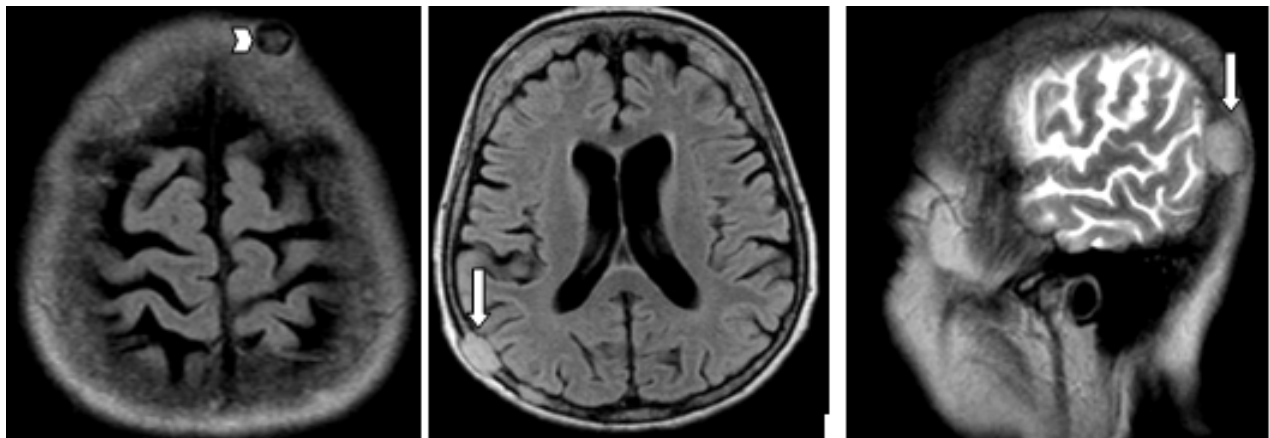


Fig. 2. Resonancia magnética de cráneo, caso B. Secuencias axiales en Flair y T2 sagital. Las flechas muestran lesiones nodulares en meninges y la cabeza de flecha, lesión osteolítica.

Discusión

En el MM-E, generalmente se asocia con la disminución de la supervivencia y la resistencia a la quimioterapia convencional. ⁽³⁾ Al diagnóstico, es común la afectación

de la piel y de las partes blandas; durante la recaída, puede aparecer en el hígado, los riñones, los ganglios linfáticos, el SNC, las mamas y las serosas. ⁽⁴⁾

En este fenómeno, una clona de células plasmáticas puede crecer fuera del microambiente medular. En su patogénesis se describe la disminución de la expresión de receptores de citoquinas y de moléculas de adhesión, como CD56 o NCAM1 (Neuronal Cell adhesion molecule 1), y el aumento de la expresión de promotores de tumor. También se ha vinculado con algunas alteraciones genéticas, como la t(4;14), t(14;16), +1(q21) y del (17p), la delección de la p53, la sobreexpresión de MAFB y de MYC, así como con niveles séricos elevados de la enzima deshidrogenasa láctica y de β 2-microglobulina. ^(5,6)

El MM del SNC puede diagnosticarse por la presencia de una inmunoproteína monoclonal o de células plasmáticas en LCR, demostradas por estudios citológicos convencionales o por citometría de flujo. También mediante técnicas de imagen se confirma la existencia de lesiones intraparenquimatosas o de engrosamiento de leptomeninges, y por biopsia estereotáxica puede realizarse el estudio histológico de los tejidos. ⁽⁷⁾ Este proceder no siempre es posible debido a la localización de la infiltración, a limitaciones propias de los pacientes o a la urgencia del inicio del tratamiento; no obstante, debe considerarse.

La incidencia del MM del SNC se calcula en 1% de los pacientes, y la supervivencia es inferior a siete meses. Algunos estudios sugieren mayor prevalencia en pacientes jóvenes y otros, que en los ancianos es un problema subdiagnosticado. ⁽⁸⁾

La no expresión de CD56 por las células plasmáticas malignas en el LCR, se considera un sello distintivo de la afectación del SNC por el MM. ⁽⁹⁾ En el caso A, las células plasmáticas en LCR no expresaban este antígeno.

Algunas series asumen que la LCP, es un factor de riesgo para tener infiltración del SNC.

⁽¹⁰⁾ El caso B, cumplía los criterios diagnósticos de esta entidad y en el estudio del inmunofenotipo en médula ósea del caso A, se encontraron hallazgos de MM y de LCP.

Las manifestaciones clínicas generalmente son inespecíficas y heterogéneas, como cefalea y disfunción cognitiva, síntomas que presentaron ambas pacientes. Cuando en la anamnesis o en el examen físico se detectan alteraciones que sugieran extensión de la enfermedad al SNC, deben realizarse investigaciones para comprobar esta posibilidad y diferenciarla de dolencias neurológicas comunes o de eventos adversos relacionados con la quimioterapia. ⁽¹⁰⁾ El diagnóstico diferencial incluye: hiperviscosidad, hipercalcemia, uremia, neuropatías, infarto cerebral e infecciones oportunistas. ⁽⁶⁾

La RM contrastada con gadolínico es superior a la TAC en la evaluación de los pacientes con sospecha de MM del SNC. En el caso B, primero se realizó una TAC de cráneo y sólo se definieron imágenes osteolíticas, la toma de leptomeninges fue demostrada por RM. Se describen el 10 % de casos falsos negativos por técnicas de imagen, por lo que se recomienda la evaluación concurrente del LCR o el estudio histológico cuando es posible. ⁽⁷⁾

El estudio citológico del LCR puede confirmar la presencia de células plasmáticas, y la citometría de flujo puede confirmar el fenotipo característico CD38+/CD138+. La presencia de proteína monoclonal o de cadenas livianas libres en el LCR, permite ratificar la infiltración leptomeníngea. Estas alteraciones estarán ausentes en pacientes con lesiones parenquimatosas o con cambios aislados en la duramadre. ^(11, 12)

A pesar de los grandes progresos alcanzados en los últimos años en el tratamiento del MM, no existe una terapia estándar para el MM del SNC, debido a la baja incidencia y a la carencia de estudios aleatorizados que brinden evidencias al respecto. Las modalidades existentes incluyen la terapia sistémica, la TIT, la radioterapia (RT) y la combinación de varias de ellas.

Es importante seleccionar agentes que atraviesen la barrera hematoencefálica (BH-E). Los agentes alquilantes, penetran poco la BH-E, mientras que las dosis altas de metotrexate y de citarabina, no son efectivas en el MM. ⁽⁶⁾

Los inhibidores de proteasomas, tampoco pasan la BH-E, con excepción de marizomib, mientras que los inmunomoduladores, (talidomida, lenalidomida y pomalidomida), si son capaces de atravesarla. ^(13, 14, 15) Elhassadi y col. reportaron la eficacia de daratumumab en el tratamiento del plasmocitoma del SNC. Existen evidencias de que el anticuerpo monoclonal humanizado anti CD38, puede atravesar la BH-E, también se ha demostrado su actividad en el tratamiento de lesiones parenquimatosas de MM del SNC, en combinación con TIT y RT. ^(16, 17)

Existen controversias de la susceptibilidad de las células del mieloma a agentes como metrotexate y citarabina, cuando son administrados por vía intratecal, así como de la capacidad de estos fármacos de penetrar a lesiones parenquimatosas. Se ha demostrado una mayor supervivencia global en pacientes que recibieron TIT que en quienes no la usaron. ⁽⁷⁾

Las células plasmáticas malignas son radiosensibles. Con técnicas modernas de RT, se pueden obtener buenos resultados con toxicidad mínima. Su efectividad es mayor cuando se combina con la quimioterapia. ⁽¹⁸⁾

Algunos autores recomiendan la combinación de varias terapias. Hotta y colaboradores en 2021 realizaron una revisión de las drogas que pueden difundirse al LCR y sugirieron tratamiento con pomalidomida-dexametasona, junto a radioterapia craneoespinal y TIT. ⁽¹⁹⁾

El trasplante de progenitores hematopoyéticos puede revertir el pronóstico desfavorable del MM-E. Sin embargo, en pacientes con MM del SNC no se considera la terapia estándar debido a la corta supervivencia observada con el proceder en la mayoría de los casos. ⁽⁷⁾

Otros agentes con eficacia demostrada en el tratamiento de pacientes con MM, como isatuximab, elotuzumab y venetoclax, deben explorarse en el contexto de MM del SNC. También está por esclarecerse el rol de nuevas modalidades de inmunoterapia en este contexto: terapia de células T con receptores quiméricos de antígenos (CAR-T, por sus

siglas en inglés), anticuerpos monoclonales bispecíficos [BiTE (*bifunctional T-cell engagers* o captadores funcionales de célula T)] y anticuerpos conjugados a fármacos.

(6)

El mieloma en leptomeninges, aunque es una entidad poco frecuente, debe tenerse en cuenta en pacientes con síntomas neurológicos y diferenciarse de la hiperviscosidad, la hipercalcemia, la uremia, las neuropatías, el infarto cerebral y las infecciones oportunistas. Los estudios de imagen y del líquido cefalorraquídeo son útiles para confirmar el diagnóstico.

Referencias bibliográficas

1. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2022; 97(8):1086-107. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajh.26590>
2. Jagosky MH, Usmani SZ. Extramedullary Disease in Multiple Myeloma. *Curr Hematol Malig Rep.* 2020; 15(2):62-71. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11899-020-00568-3>
3. Li Y, Sun Z, Qu X. Advances in the treatment of extramedullary disease in multiple myeloma. *Transl Oncol.* 2022; 22:101465. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2022.101465>
4. Bladé J, Beksac M, Caers J, Jurczyszyn A, von Lilienfeld-Toal M, Moreau P, et al. Extramedullary disease in multiple myeloma: a systematic literature review. *Blood Cancer J.* 2022; 12(3):45. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41408-022-00643-3>
5. Bansal R, Rakshit S, Kumar S. Extramedullary disease in multiple myeloma. *Blood Cancer J.* 2021; 11(9):161. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41408-021-00527-y>
6. Sammartano V, Cerase A, Venanzi V, Mazzei MA, Vangone BE, Gentili F, et al. Central Nervous System Myeloma and Unusual Extramedullary Localizations: Real Life

-
- Practical Guidance. Front Oncol. 2022; 12:934240. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.934240>
7. Egan PA, Elder PT, Deighan WI, O'Connor SJM, Alexander HD. Multiple myeloma with central nervous system relapse. Haematologica. 2020; 105(7):1780-1790. DOI: <https://doi.org/10.3324/haematol.2020.248518>
 8. Jurczynski A, Grzasko N, Gozzetti A, Czepiel J, Cerase A, Hungria V, et al. Central nervous system involvement by multiple myeloma: A multi-institutional retrospective study of 172 patients in daily clinical practice. Am J Hematol. 2016; 91(6):575-80. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajh.24351>
 9. Li L, Li X, Shang A, Zhao Y, Jin L, Zhao M, et al. Prognostic significance of CD56 antigen in newly diagnosed multiple myeloma: A real-world retrospective study. Medicine (Baltimore). 2022; 101(40):e30988. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000030988>
 10. Bergantim R, Bastos J, Soares MJ, Carvalho B, Soares P, Marques C, et al. Aggressive Central Nervous System Relapse after Autologous Stem Cell Transplant in Multiple Myeloma: Case Reports and Literature Review. Case Rep Hematol. 2020; 2020:8563098. DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/8563098>
 11. Bommer M, Kull M, Teleanu V, Schwarzwälder P, Feuring-Buske M, Kroenke J, et al. Leptomeningeal Myelomatosis: A Rare but Devastating Manifestation of Multiple Myeloma Diagnosed Using Cytology, Flow Cytometry, and Fluorescent in situ Hybridization. Acta Haematol. 2018; 139(4):247-254. DOI: <https://doi.org/10.1159/000489484>
 12. Ren H, Zou Y, Zhao Y, Li J, Han X, He J, et al. Cerebrospinal Fluid Cytological Diagnosis in Multiple Myeloma with Leptomeningeal Involvement: A Report of Two Cases. Diagn Cytopathol. 2017; 45(1):66-68. DOI: <https://doi.org/10.1002/dc.23600>

13. Badros A, Singh Z, Dhakal B, Kwok Y, MacLaren A, Richardson P, et al. Marizomib for central nervous system-multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2017; 177(2):221-225. DOI: <https://doi.org/10.1111/bjh.14498>
14. Nguyen A, Nguyen A, Dada OT, Desai PD, Ricci JC, Godbole NB, et al. Leptomeningeal Metastasis: A Review of the Pathophysiology, Diagnostic Methodology, and Therapeutic Landscape. *Curr Oncol.* 2023; 30(6):5906-5931. DOI: <https://doi.org/10.3390/curroncol30060442>
15. Di L, Huang K, Kesayan T, Kroll D, Baz RC, Macaulay RJ, et al. Multiple myeloma presenting as an intramedullary spinal cord tumor: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep.* 2020; 14(1):189. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13256-020-02496-5>
16. Elhassadi E, Murphy M, Hacking D, Farrell M. Durable treatment response of relapsing CNS plasmacytoma using intrathecal chemotherapy, radiotherapy, and Daratumumab. *Clin Case Rep.* 2018; 6(4):723-728. DOI: <https://doi.org/10.1002/ccr3.1451>
17. Vercruyssen M, El Hachem G, Maerevoet M. The daratumumab crosses the blood brain barrier. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2018; 18:S289. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clml.2018.07.229>
18. Kauffmann G, Buerki RA, Lukas RV, Gondi V, Chmura SJ. Case Report of Bone Marrow-Sparing Proton Therapy Craniospinal Irradiation for Central Nervous System Myelomatosis. *Cureus.* 2017; 9(11):e1885. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.1885>
19. Hotta M, Ito T, Konishi A, Yoshimura H, Nakanishi T, Fujita S, et al. Multiple Myeloma with Central Nervous System Relapse Early after Autologous Stem Cell Transplantation: A Case Report and Literature Review. *Intern Med.* 2021; 60(3):463-8. DOI: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.5646-20>

Contribución de autoría

Conceptualización: Julio Dámaso Fernández Águila

Curación de datos: Annalia González Betancourt, Flora A. Fernández Villares

Análisis formal: Annalia González Betancourt, Julio Dámaso Fernández Águila

Investigación: Masleidy Valladares Valle, Eduardo Espinosa Méndez, Liam Lain Pérez Valladares, Flora A. Fernández Villares

Metodología: Annalia González Betancourt, Julio Dámaso Fernández Águila, Masleidy Valladares Valle

Administración del proyecto: Julio Dámaso Fernández Águila

Software: Eduardo Espinosa Méndez, Liam Lain Pérez Valladares, Flora A. Fernández Villares

Supervisión: Annalia González Betancourt, Julio Dámaso Fernández Águila,

Validación: Annalia González Betancourt, Julio Dámaso Fernández Águila

Visualización: Julio Dámaso Fernández Águila

Redacción – borrador original: Annalia González Betancourt

Redacción – revisión y edición: Julio Dámaso Fernández Águila