

Biomédica 2010;30:478-81

PRESENTACIÓN DE CASO

Lesiones hepáticas nodulares por mieloma IgA como causa de fiebre de origen desconocido

Guido Ricardo González¹, Ana María Navarro¹, Ángela Regina Zambrano², Ana María Arrunátegui³¹ Departamento de Medicina Interna, Fundación Valle del Lili, Universidad CES, Cali, Colombia² Departamento de Hemato-Oncología, Fundación Valle del Lili, Universidad CES, Cali, Colombia³ Departamento de Patología, Fundación Valle del Lili, Universidad CES, Cali, Colombia

Se presenta el caso de un paciente de 45 años de edad, de sexo masculino, con antecedentes de mieloma múltiple IgA y trasplante autólogo de células progenitoras, que consultó un cuadro de seis semanas de fiebre asociada a sintomatología constitucional.

Las pruebas hepáticas mostraron compromiso por infiltración celular. En la ecografía hepática se evidenciaron múltiples lesiones nodulares, identificadas como focos circunscritos de mieloma en la biopsia por laparoscopia.

Éste podría ser el primer caso informado de fiebre de origen desconocido secundaria a lesiones hepáticas nodulares por mieloma.

Palabras clave: fiebre de origen desconocido, mieloma múltiple, hígado, inmunoglobulina A.

Nodular hepatic lesions secondary to myeloma IgA presenting as fever of unknown origin

A 45 year old male presented with IgA multiple myeloma s/p (status post) autologous hematopoietic stem cell transplantation; and with a history of six weeks of fever and constitutional symptoms. Liver tests showed an infiltrative pattern, with ultrasound evidence of multiple nodular lesions. A laparoscopic biopsy identified circumscribed myeloma foci. This is the first reported case of myeloma nodular liver lesions causing a fever of unknown origin.

Key words: Fever of unknown origin, multiple myeloma, liver, immunoglobulin A.

El mieloma múltiple es una neoplasia de células plasmáticas que corresponde aproximadamente a 10% de todas las neoplasias malignas hematológicas (1). En los Estados Unidos tiene una incidencia anual de 19.920 casos, con una tasa anual de mortalidad de 10.690 (2). En las estadísticas colombianas ocupa el quinto lugar como causa de muerte por neoplasias hematológicas malignas, con una tasa de mortalidad de 0,6 por 100.000 habitantes (3).

Aunque la infiltración hepática por células plasmáticas ocurre en 40% de los casos de mieloma múltiple (4), en la mayoría de ellos se encuentra como una infiltración difusa que, usualmente, se reporta de esta forma en las autopsias. Las lesiones nodulares en el hígado por mieloma múltiple son infrecuentes.

Se presenta el caso de un paciente con fiebre de origen desconocido secundaria a las lesiones hepáticas nodulares por mieloma múltiple, identificadas con biopsia.

Correspondencia:

Guido Ricardo González, Instituto de Investigaciones Clínicas, Fundación Valle del Lili, Carrera 98 N° 18-49, Cali, Colombia.
Teléfono: 331 9090, extensión 4030
mdguidrg79@hotmail.com

Recibido: 08/02/10; aceptado: 07/07/10

Reporte de caso

Se trata de un paciente de 45 años de edad, de sexo masculino, previamente sano, a quien se le hizo diagnóstico de mieloma múltiple IgA (inmunoglobulina A) kappa, en el año 2005. Fue manejado con radioterapia y quimioterapia, con el esquema de vincristina, doxorubicina y dexametasona. Posteriormente, se sometió a trasplante autólogo de células progenitoras, mediante esquema de inducción con mefalán, prednisona, talidomida y bortezomib, en el 2006. El paciente continuó con terapia de mantenimiento con talidomida.

En mayo de 2009 se evidenció actividad de la enfermedad, y se indicó manejo con bortezomib y dexametasona. Tres meses después del último ciclo, el paciente consultó por un cuadro clínico de tres semanas de fiebre, escalofríos, sudoración, astenia y dolores osteomusculares. Durante las dos semanas en las que estuvo hospitalizado, fue evaluado por el Servicio de Enfermedades Infecciosas, pero no fue posible aclarar el origen de la fiebre. Diez días después consultó por la misma sintomatología.

En el examen físico, el paciente lucía agudamente enfermo, con presión arterial de 103/58 mm de

Hg, frecuencia cardíaca de 134 por minuto, frecuencia respiratoria de 28 por minuto y temperatura de 39,3°C. No se palparon adenopatías ni visceromegalias, y no hubo otros hallazgos relevantes.

Los exámenes de laboratorio mostraron leucopenia, linfocitopenia y anemia normocítica: leucocitos, 3,12 por $10^3/\mu\text{l}$ (rango normal, 4,1-10,9); conteo absoluto de neutrófilos, 2,3 por $10^3/\mu\text{l}$ (rango normal, 2,5-7,5); conteo absoluto de linfocitos, 0,45 por $10^3/\mu\text{l}$ (rango normal, 1-4); hemoglobina, 7,3 g/dl (rango normal, 14-16 g/dl); hematocrito, 22,7% (rango normal, 42%-48%); volumen corpuscular medio, 85,3 fl (rango normal, 80-94 fl).

La proteína C reactiva estaba elevada, 27,64 mg/dl (rango normal, 0-1 mg/dl) y el calcio sérico era de 8,44 mg/dl. Las pruebas hepáticas fueron sugestivas de compromiso por infiltración. Las aminotransferasas fueron normales, la fosfatasa alcalina de 484 U/L (rango normal, 38-126 U/L) y la γ -glutamilttransferasa de 887 U/L (rango normal, 15-73 U/L).

Se le practicó una ecografía hepática, en la cual se observó gran aumento del tamaño del hígado, lesiones hiperecogénicas con área central hipoecoica en el lóbulo hepático izquierdo y pequeñas lesiones de iguales características en el lóbulo hepático derecho (figura 1).

En la laparoscopia diagnóstica se describieron lesiones blanquecinas con borde eritematoso de aproximadamente 0,2 a 0,5 cm de diámetro en ambos lóbulos hepáticos. En la biopsia de las lesiones hepáticas se encontró infiltración nodular por células con apariencia plasmocitoide. Por

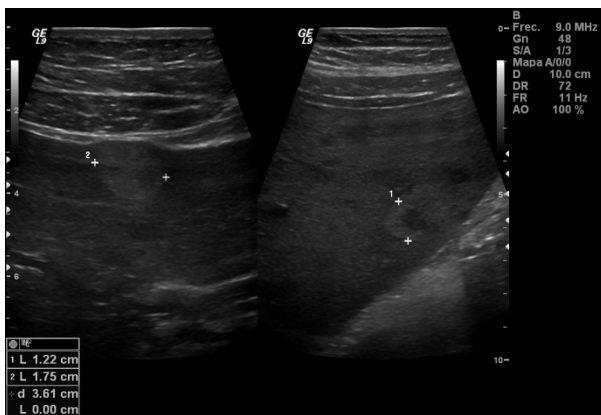


Figura 1. Estudio ecográfico que muestra múltiples lesiones hepáticas ecogénicas de variado tamaño. Algunas de las lesiones tienen centro hipoecoico; las más superficiales deforman los contornos del órgano.

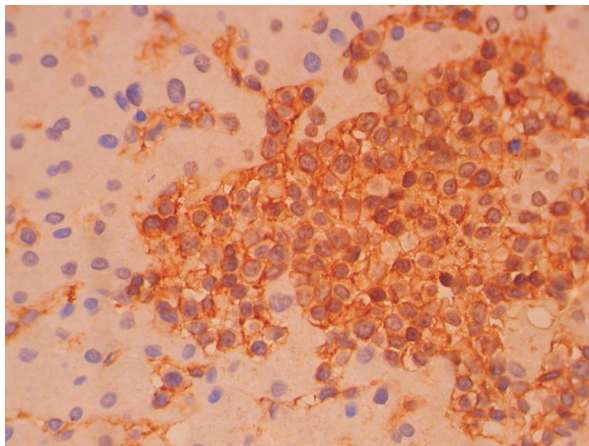


Figura 2. Infiltración de células plasmáticas en un hígado con ligeros cambios esteatósicos. Hematoxilina eosina, 40X.

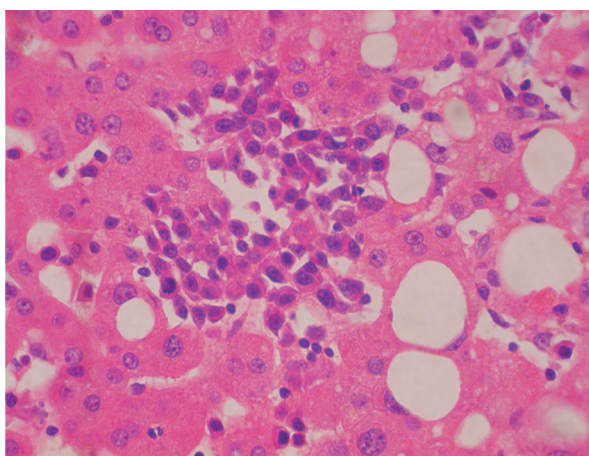


Figura 3. Coloración positiva para CD38 en el hígado. Inmunohistoquímica, 40X.

inmunohistoquímica, la línea celular plasmática fue positiva para los anticuerpos CD79, CD38 y expresó CD56 (figuras 2 y 3).

Luego de obtener el resultado histológico, se obtuvieron los siguientes resultados de los exámenes de laboratorio: niveles de inmunoglobulina A, 21,33 g/L (rango normal, 0,7-4 g/L); biopsia por aspiración de médula ósea, hipoplasia medular leve; citometría de flujo, número de células (*cellularity*) de 93% y 78% de plasmocitos aberrantes; electroforesis de proteínas séricas, con pico monoclonal en la región beta.

Se le administraron en el hospital dos ciclos de quimioterapia con doxiliposomal y bortezomib. Presentó mejoría de su condición clínica con resolución de la fiebre. Se dio de alta para continuar el manejo quimioterapéutico de forma ambulatoria.

Discusión

Se presenta el caso de un paciente con fiebre prolongada, con antecedentes de mieloma múltiple de tipo IgA y trasplante autólogo de células progenitoras, en quien se demostraron lesiones focales circunscritas en el hígado secundarias al mieloma. Éste podría ser el primer caso de fiebre de origen desconocido que se reporta por esta etiología.

El mieloma es una causa inusual de fiebre prolongada y se debe tener en cuenta que, al enfrentarse a un paciente febril con mieloma múltiple como enfermedad subyacente, la infección es causa significativa de morbilidad y la primera de mortalidad para este grupo (5).

Existen varias series descritas con hallazgos post mórtem de compromiso hepático en pacientes con mieloma múltiple, principalmente infiltración con patrones sinusoidal, portal y mixto (6-8). El mieloma múltiple es principalmente una neoplasia ósea maligna. Las masas mielomatosas extraóseas son raras y se encuentran en menos de 5% de los casos de mieloma múltiple (9). Las vías aero-digestivas son la localización más común, pero también se han encontrado en órbitas, canal auditivo, recto y, raramente en hígado, bazo y riñones (10).

La mayoría de los casos reportados se presentan en forma aislada (11-15). Pérez-Soler *et al.* (16) reportaron 128 pacientes con mieloma múltiple, con hallazgos histológicos disponibles del hígado en 21 y observaron infiltración difusa en 10 de ellos, sin compromiso hepático nodular. En una

base de datos de 2.584 pacientes con mieloma múltiple (17), sólo se reportaron nueve casos de compromiso hepático en forma de masas o nódulos macroscópicos. Sin embargo, en un estudio retrospectivo de 52 autopsias de pacientes con mieloma múltiple (18), se encontró invasión hepática en 15 (28,8%), con nódulos tumorales circunscritos en 7 casos (13,4%) y compromiso tumoral difuso en 8 casos (15,4%).

Las células de mieloma proliferan en la médula ósea y circulan en el torrente sanguíneo. Al igual que las células plasmáticas benignas, éstas se encuentran en el sistema linfático y retículo-endotelial. Es por esto que el hallazgo más frecuente es la infiltración difusa del bazo, el hígado y los ganglios linfáticos (19). Las lesiones hepáticas por mieloma múltiple pueden presentarse clínicamente con hepatomegalia, ictericia, ascitis, falla hepática fulminante o ser totalmente asintomáticas y encontrarse incidentalmente en autopsias y estudios de imágenes. La hepatomegalia puede hallarse en 58% de los casos de mieloma múltiple y se confirma infiltración hepática en 48% (4).

El tipo de proteína M más común es la IgG (55%), seguida de IgA (22%), cadena liviana solamente (18%), IgD o IgE (2%), biclonal (2%) e IgM (<1%) (2). La asociación entre el tipo de paraproteína y la incidencia de tumores extraóseos en pacientes con mieloma múltiple es incierta. Edwards *et al.* (20) sugirieron que el compromiso extraóseo puede ser mayor en casos de mieloma IgA. Oshima *et al.* (18) encontraron que las lesiones extramedulares que comprometen el hígado son más frecuentes en el

Cuadro 1. Lesiones nodulares hepáticas en pacientes con mieloma IgA.

| Casos | Año | Edad/sexo | Manifestaciones clínicas | Pruebas hepáticas | Compromiso extrahepático | Hallazgos radiológicos | Tipo de cadena | Referencia |
|------------------|------|-------------|--|--|--------------------------|---|----------------|------------|
| 1 | 1995 | 61/M | Dolor lumbar, pérdida de peso, hepatomegalia | Fosfatasa alcalina y GGT ^a elevadas | No | Múltiples lesiones hipoecoicas por US ^b | Kappa | 12 |
| 2-9 ^c | 2001 | 46-82/(...) | (...) | (...) | (...) | (...) | (...) | 18 |
| 10 | 2009 | 62/F | Dolor lumbar | Normales | Sí (óseo) | Múltiples lesiones nodulares por US y TC | Kappa | 19 |
| 11 | 1992 | 69/M | Dolor abdominal, hepatomegalia | Normales | No | Masa hipodensa por TC ^d múltiples nódulos hipoecoicos por US; | (...) | 21 |
| 12 | 2008 | 70/M | Dolor abdominal | (...) | Sí (vesícula) | nódulos hipodensos por TC | Lambda | 22 |
| 13 | 1986 | 72/M | Hepatomegalia | Normales | No | Masa hipoecoica única | Kappa | 23 |
| 14 | 2003 | 54/M | Choque séptico, disfunción renal y hepática | (...) | No | Múltiples lesiones hipodensas por US | Lambda | 24 |
| 15 | 2010 | 45/M | Fiebre, astenia, dolores osteo-musculares | Fosfatasa alcalina y GGT elevadas | Sí (óseo) | Lesiones hiperecogénicas con área central hipoecoica | Kappa | El nuestro |

^a: gamma glutamiltransferasa; ^b: ultrasonido; ^c: número no precisado en la referencia; ^d: tomografía computadorizada
M: masculino; F: femenino; GGT: gamma-glutamyl-transferasa; US: ultrasonido; TC: tomografía computadorizada

mieloma de tipo IgA que en otros tipos de mieloma, desconociéndose la razón.

Tanto en los reportes individuales, incluyendo el nuestro, como en las series de autopsias, es repetitivo el hallazgo de mieloma de tipo IgA en el compromiso nodular hepático (cuadro 1). También, llama la atención que en la mayoría de estos casos existe una relación entre la presentación nodular hepática y el mieloma de tipo cadena liviana.

No se puede desconocer la importancia de las infecciones como causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple. Sin embargo, ante una fiebre de origen desconocido en casos de mieloma de tipo IgA de cadenas livianas, debe tenerse en cuenta la presencia de lesiones extramedulares hepáticas como parte del diagnóstico diferencial.

Es motivo de interés que en próximos estudios se pudiera conocer el mecanismo que explique el posible tropismo de la IgA y las cadenas livianas hacia los sistemas extraóseos, especialmente el hepatobiliar.

Agradecimientos

A Francisco José Medina Valencia, Departamento de Radiología, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia, por la interpretación de las imágenes; a Francisco Falabella Falabella, Departamento de Hemato-Oncología, por sus valiosos aportes.

Conflicto de intereses

Los autores declaramos que no existe ningún tipo de interés que pueda influir en los resultados de este artículo.

Financiación

Ninguno de los participantes en la publicación de este estudio recibimos financiación.

Referencias

- Rajkumar SV, Kyle RA.** Multiple myeloma: Diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc.* 2005;80:1371-82.
- Lin P.** Plasma cell myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2009;23:709-27.
- Ochoa LF, Montoya LP.** Mortalidad por cáncer en Colombia 2001. *Revista CES Medicina.* 2004;18:19-36.
- Thomas FB, Clausen KP, Greenberger NJ.** Liver disease in multiple myeloma. *Arch Intern Med.* 1973;132:195-202.
- Nucci M, Anaissie E.** Infections in patients with multiple myeloma in the era of high-dose therapy and novel agents. *Clin Infect Dis.* 2009;49:1211-25.
- Hayes DW, Bennet WA, Heck FJ.** Extramedullary lesions multiple myeloma. *Arch Pathol.* 1952;53:262-72.
- Churg J, Gordon AJ.** Multiple myeloma: Lesions of the extraosseous hemopoietic systems. *Am J Clin Pathol.* 1950;20:934-45.
- Pasmantier MW, Azar HA.** Extraskelatal spread in multiple cell myeloma: A review of 57 autopsied cases. *Cancer.* 1969;23:167-74.
- Innes J, Newall J.** Myelomatosis. *Lancet.* 1961;1:239-45.
- Goel S, Ghesani M, Cohen S, Maslin P, Meka M, Chang A.** Multiple myeloma presenting with [¹⁸F] fluorodeoxyglucose avid liver lesions diagnosed on positron emission tomography scan. *J Clin Oncol.* 2007;25:5319-20.
- Thiruvengadam R, Penetrante RB, Goolsby HJ, Silk YN, Bernstein ZP.** Multiple myeloma presenting as space occupying lesions of the liver. *Cancer.* 1990;65:2784-6.
- Curtis JM, Pellegrini V, Tappin JA.** Case report: multiple myeloma—a rare presentation. *Clin Radiol.* 1995;50:63-4.
- Kelekis NL, Semelka RC, Warshauer DM, Sallah S.** Nodular liver involvement in light chain multiple myeloma: appearance on US and MRI. *Clin Imaging.* 1997;21:207-9.
- Fernandez-Florez A, Fortes J, Smucler A, Orduna M, Pol A.** Involvement of the liver by multiple myeloma as nodular lesions: a case diagnosed by fine-needle aspiration and immunocytochemistry. *Diagn Cytopathol.* 2003;29:280-2.
- Invernizzi R, Maffe GC, Travaglino E, Pagani E, Pieresca C.** Nodular lesions of the liver in multiple myeloma. *Haematologica.* 2007;92:e81.
- Pérez-Soler R, Esteban R, Allende E, Tornos-Salomo C, Julia A, et al.** Liver involvement in multiple myeloma. *Am J Hematol.* 1985;20:25-9.
- Talamo G, Cavallo F, Zangari M, Barlogie B, Lee CK, Pineda-Román M et al.** Clinical and biological features of multiple myeloma involving the gastrointestinal system. *Haematologica.* 2006;91:964-7.
- Oshima K, Kanda Y, Nannya Y, Kaneko M, Hamaki T, Suguro M, et al.** Clinical and pathological findings in 52 consecutively autopsied cases with multiple myeloma. *Am J Hematol.* 2001;67:1-5.
- Wu XN, Zhao XY, Jia JD.** Nodular liver lesions involving multiple myeloma: A case report and literature review. *World J Gastroenterol.* 2009;15:1014-7.
- Edwards GA, Zawadzki ZA.** Extraosseous lesions in plasma cell myeloma. A report of six cases. *Am J Med.* 1967;43:194-205.
- Wajima T, Teague OE.** IgA-multiple myeloma presenting as plasmacytoma of the liver. *J Clin Gastroenterol.* 1992;15:270-1.
- Heckmann M, Uder M, Grgic A, Adrian N, Bautz W, Heinrich M.** Extraosseous manifestation of multiple myeloma with unusual appearance in computed tomography-case report. *Roentgenpraxis.* 2008;56:249-53.
- Mathieu D, Elouaer-Blanc L, Diviné M, René E, Vasile N.** Hepatic plasmacytomas: Sonographic and CT findings. *J Comput Assist Tomogr.* 1986;10:144-5.
- Nozza A, Castagna L, Rahal D, Magagnoli M, Santoro A.** Massive liver involvement in a patient with multiple myeloma during thalidomide treatment. *Haema.* 2003;6:230-2.