

Tumoración orbitaria como debut de un mieloma múltiple secretor de inmunoglobulina A. A propósito de un caso

Orbital tumor as the debut of immunoglobuline A secretor multiple myeloma. Case report

RODRÍGUEZ GIL R¹, DELGADO MIRANDA JL², ACOSTA ACOSTA B¹,
AFONSO RODRÍGUEZ A¹, MARTÍNEZ DE MUNNO J²

RESUMEN

Caso clínico: Presentamos el caso de un paciente varón de 68 años de edad con clínica de ptosis y exoftalmos de 15 días de evolución en su ojo derecho. En la exploración oftalmológica presentó una ptosis de 3 mm, un exoftalmos de 16 mm con hipotropía en posición primaria de la mirada y limitación en la abducción y supraducción. Los hallazgos radiológicos e histológicos demostraron la existencia de un plasmocitoma orbitario a nivel del cuadrante súpero-externo de la órbita, que se extirpó quirúrgicamente. Mediante el estudio sistémico se diagnosticó de mieloma múltiple secretor de IgA en estadio IA de mal pronóstico, que se encuentra en tratamiento quimioterápico y radioterápico.

Discusión: El mieloma múltiple es una neoplasia maligna de células plasmáticas cuya presentación orbitaria es muy poco frecuente, aunque en ocasiones esta tumoración orbitaria puede constituir la primera manifestación de esta enfermedad. El tratamiento de esta tumoración suele ser multidisciplinar, combinando la extirpación local con la radioterapia y la quimioterapia.

Palabras clave: Tumor intraorbitario, mieloma múltiple, plasmocitoma, inmunoglobulina A.

Servicio de Oftalmología. Sección de Órbita, Oculoplástica y Vía Lagrimal. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria.

¹ Licenciado en Medicina.

² Doctor en Medicina.

Correspondencia:

Ruymán Rodríguez Gil

Servicio de Oftalmología Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria

Ctra. Rosario, 145

38010 Santa Cruz de Tenerife

gilorio_79@hotmail.com

ABSTRACT

Case report: We report the case of a 68-year-old male patient with clinic of ptosis and exophthalmos of 15 days of evolution in his right eye. The ophthalmological exploration showed ptosis of 3 mm, exophthalmos of 16 mm with hipotropia in primary position of the look and limitation in abduction and supraduction. The radiological and histological finds demonstrated the existence of an orbital plasmacytoma in the upper-external part of the orbit with, which was removed surgically. Through the systemic study, IgA secretor multiple myeloma was diagnosed in stadium IA, with poor prognosis, which is in chemotherapy and radiotherapy treatment.

Discussion: Multiple myeloma is a plasma cells malignancy neoplasm whose orbital presentation is rare, but sometimes the orbital tumor can be the first manifestation of this disease. The treatment of this tumor tends to be multidisciplinary, combining local removal with radiotherapy and chemotherapy.

Key words: Intraorbital tumor, multiple myeloma, plasmacytoma, immunoglobulin.

INTRODUCCIÓN

Las neoplasias derivadas de las células plasmáticas representan aproximadamente el 1-2% de las neoplasias malignas, resultando el segundo tumor hematológico en frecuencia tras el linfoma no Hodgkin.

En función de su origen se pueden clasificar en multicéntricos (como el mieloma múltiple) y localizados (originándose en hueso –como ocurre con los plasmocitomas óseos solitarios– o en tejidos blandos –como el plasmocitoma extramedular primario o solitario–). La afectación orbitaria de las neoplasias de células plasmáticas resulta muy infrecuente y en algunos casos puede representar la primera manifestación de una forma diseminada de esta enfermedad, como es el mieloma múltiple. Así, la afectación orbitaria puede conducir al diagnóstico de mieloma múltiple hasta en un 25-35% de los casos.

El tratamiento consiste habitualmente en la administración de quimioterapia, con agentes alquilantes, y corticoides, pudiendo asociar extirpación quirúrgica y radioterapia local. El pronóstico de esta entidad es sombrío y el fallecimiento se suele deber a cuadros infecciosos o insuficiencia renal.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de un varón de 68 años de edad que fue remitido a nuestra con-

sulta remitido con el diagnóstico de sospecha de tumoración de glándula lagrimal, por presentar un cuadro de ptosis palpebral y exoftalmos en su ojo derecho de aproximadamente 15 días de evolución. En la anamnesis el paciente no refería antecedentes personales de interés salvo cefalea y náuseas inespecíficas de 6 meses de evolución no filiadas.

En la exploración inicial se constató una agudeza visual (AV) sin corrección de 0,2 (estenopeico 0,4) en su ojo derecho (OD), y de 0,4 (estenopeico 0,4) en su ojo izquierdo (OI). A la inspección se apreció una leve ptosis palpebral en su OD de 3 mm, no pudiendo palpase masa alguna. El tamaño de la hendidura palpebral en su OD fue de 6 mm y de 9 mm en su OI (fig. 1). Se cuantificó una leve proptosis del OD con exoftalmómetro de Hertel de 16 mm, en relación a los 12 mm de su OI. En el examen de lámpara de hendidura únicamente se apreció la existencia de una



Fig. 1: Discreta ptosis palpebral superior de OD de 2 mm con disminución del tamaño de la hendidura palpebral.

catarata subcapsular posterior poco evolucionada, resultando la presión intraocular y el estudio de fondo de ojo normales.

La exploración de la motilidad extrínseca del ojo derecho evidenció la existencia de una hipotropía en posición primaria de la mirada, con limitación a la supraducción y a la abducción en su OD (fig. 2), reconociendo



Fig. 2: Limitación de la motilidad extrínseca: limitación en la supraducción.

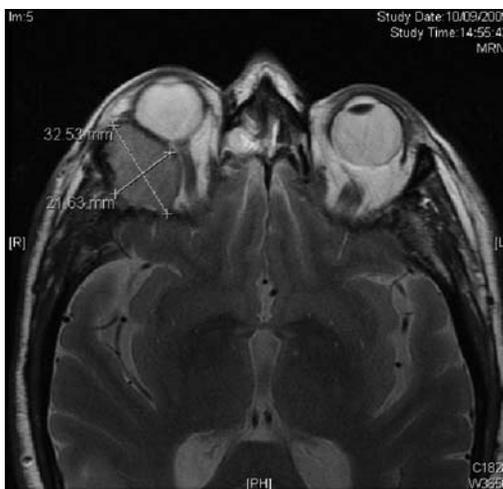


Fig. 3: Imagen de RMN en la que se aprecia masa ocupante de espacio en cuadrante súpero-externo de la órbita de 27 x 26 mm con marcado efecto expansivo.

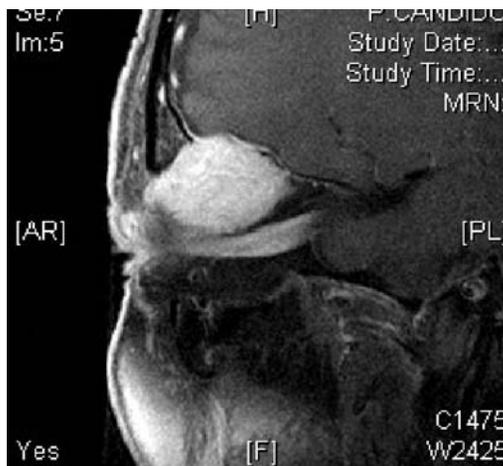


Fig. 4: Imagen de RMN que muestra lesión hiperintensa en T2 degradación del techo de la órbita, con realce dural, aunque respetando las estructuras cerebrales de la fosa craneal anterior.

el paciente una diplopía binocular horizontal. La exploración de la motilidad intrínseca demostró la existencia de anisocoria, con midriasis media reactiva en su OD.

Se solicitó una resonancia magnética nuclear (RMN) con gadolinio apreciando una lesión ocupante de espacio de 27 x 26 mm a nivel de la región súpero-externa de la órbita derecha, con desplazamiento anterior y caudal de la glándula lagrimal y con marcado efecto expansivo sobre la musculatura extrínseca ocular sin signos de invasión de la misma. Esta lesión era isointensa respecto a la musculatura en T1 e hiperintensa en T2, con intenso realce tras contraste intravenoso y con realce dural adyacente (figs. 3 y 4). Se pudo apreciar que la lesión erosionaba el techo de la órbita, originando un engrosamiento de la duramadre adyacente, sin generar lesión sobre estructuras cerebrales a nivel de la fosa craneal anterior. Estos hallazgos morfológicos sugirieron como principal posibilidad diagnóstica un tumor solitario fibroso de la órbita con afectación ósea y dural de la fosa craneal anterior.

Por este motivo se decidió intervenir quirúrgicamente, efectuando para ello una orbitotomía anterior subperióstica, usando como vía de acceso el surco palpebral en la región temporal. Se realizó osteotomía del reborde orbitario temporal para obtener un mejor acceso a la tumoración. Tras disecar cuidadosamente todos los tejidos anteriores de la órbita, se identificó y aisló la glándula lagrimal y se visualizó la masa ocupante de espacio. Se correspondía con una tumoración rojiza, de consistencia friable y muy mal delimitada, en la que al realizar la exéresis no se pudo evitar su fragmentación, obteniéndose diversas muestras que se enviaron para estudio anatómo-patológico intraoperatorio.

El resultado de la biopsia fue descrito como cuatro pequeños fragmentos blandos, rojizos y otro fragmento decalcificado que presentaban una importante infiltración de células plasmáticas, inmunofenotípicamente CD 138 y EMA positivos, con predominio de cadenas ligeras lambda y un factor de proliferación Ki67 de 6-8%. Así, el servicio de Anatomía Patológica diagnosticó esta lesión como Plasmocitoma orbitario.

Se procedió a la exploración intraoperatoria del techo de la órbita, que mostraba escasa consistencia, apreciándose infiltración de estructuras adyacentes óseas aunque las estructuras cerebrales se mostraban íntegras y no afectadas por la tumoración. Posteriormente, se realizó el cierre de todas las estructuras colocando un drenaje de Penrose. El curso postoperatorio resultó muy favorable desde el punto de vista oftalmológico, sin mostrar ningún tipo de complicaciones.

Dado que se diagnosticó al paciente de Plasmocitoma orbitario, una tumoración de células plasmáticas, se remitió al paciente al servicio de Hematología para descartar afectación de médula ósea.

Se detectó en el hemograma una anemia normocítica (hemoglobina 11,5 g/dl, hematocrito 34%, VCM 95,4), con fórmula leucocitaria y plaquetaria normal. En el frotis sanguíneo no se detectó existencia de células plasmáticas. El estudio bioquímico fue normal.

Se efectuó un proteinograma que mostró una elevación en los niveles de IgA de 1170 mg/dl (valores normales: 70-400) y descenso en los de IgG de 342 mg/dl (valores normales: 723-1685), con predominio en cadenas ligeras lambda, con valores de 300 mg/dl (valores normales: 90-210) sobre las kappa, que alcanzó valores de 98 mg/dl (valores normales: 170-370). No se detectaron cadenas ligeras en orina. En el estudio con inmunofijación se apreció un componente monoclonal homogéneo en la región beta2, de tipo IgA-lambda.

Teniendo en cuenta esta anomalía en el proteinograma con el componente monoclonal IgA se postuló la existencia de un posible mieloma múltiple secretor de IgA. Por ello se efectuó un mapeo radiológico óseo en el que no se observó otras lesiones líticas. Por último, se realizó un aspirado de médula ósea, la cual mostró una infiltración > 30% de células plasmáticas. Finalmente, se diagnosticó de Mieloma Múltiple IgA estadio IA con un plasmocitoma orbitario y se instauró tratamiento quimioterápico en dos ciclos, usando Melfalan, Prednisolona, Bortezomib y Ácido Zoledrónico, con regular tolerancia a los mismos.

Posteriormente fue remitido al Servicio de Oncología Radioterápica, quienes llevaron a cabo un plan de radiación con acelerador lineal sobre el área afecta, incluyendo órbita derecha con campo oblicuo y lateral derecho directo conformado, con protección sobre estructuras oculares (como el cristalino y nervio óptico) o la hipófisis. Se irradió con una dosis total de 34 Gy, fraccionado en 2 Gy por sesión, con una duración de 10 minutos.

En la actualidad, tras 3 meses de haber finalizado el tratamiento quirúrgico y radioquimioterápico, la evolución desde el punto de vista oftalmológico ha resultado satisfactoria, desapareciendo la proptosis, el exoftalmos y la diplopía, manteniendo una visión aceptable. A pesar de ello el tipo de tumoración determina un mal pronóstico vital.

DISCUSIÓN

Las neoplasias de células plasmáticas representan el 1-2% del total de las neoplasias malignas (1). En función de su origen se pueden clasificar en multicéntricas (mieloma múltiple) o localizadas (a partir de hueso –como ocurre con el plasmocitoma solitario óseo–, o a partir de tejidos blandos –como el plasmocitoma solitario extramedular–).

El mieloma múltiple representa el 10% de las neoplasias hematológicas, resultando la segunda neoplasia hematológica más frecuente, tras el linfoma no Hodgkin (2). Posee una incidencia de 5,5 casos/100000 habitantes (3), con cierto predominio en varones, resultando la edad media en el momento del diagnóstico de 70 años, siendo extraña su aparición antes de los 40 años (4).

En aproximadamente el 30% de los casos su diagnóstico se establece de forma casual, al estudiar a los pacientes por otro motivo. El dolor óseo en el esqueleto axial es la principal forma clínica de presentación, aunque otros síntomas frecuentes son malestar general, anorexia, astenia, pérdida de peso e infecciones de repetición. El hallazgo fundamental de laboratorio para su diagnóstico (aunque está ausente en el 15% de los casos) es una hipergammaglobulinemia monoclonal, detectando el exceso de producción de componen-

te monoclonal, ya sea de cadenas pesadas (IgA, IgD, IgG, IgE o IgM) o de cadenas ligeras (kappa o lambda), el cual se puede detectar en suero o en orina. El mieloma más frecuente es el secretor de IgG, seguido del secretor de IgA (2). Otras anomalías detectables en laboratorio suelen ser aumento de la velocidad de sedimentación globular (VSG), anemia, hipercalcemia, hiperuricemia y aumento de fosfatasa alcalina. En el 90% de los casos los mielomas muestran afectación ósea en forma de pequeñas lesiones líticas a nivel de pelvis, columna vertebral, fémur, cráneo, etc. Las complicaciones renales son frecuentes, por la incapacidad de los túbulos renales para reabsorber el exceso de proteínas, resultando una importante proteinuria.

Las manifestaciones oculares del mieloma múltiple afectan a conjuntiva, córnea, iris, cuerpo ciliar, esclerótica, musculatura extraocular (5), etc. La afectación orbitaria es rara y sólo existen 40 casos de 52 ojos publicados en la literatura desde 1972 (2). Una revisión de la literatura muestra que el mieloma múltiple puede presentarse de 3 formas a nivel de la órbita:

a) Plasmocitoma: tumor óseo solitario de células plasmáticas monoclonales en ausencia de otras lesiones esqueléticas. Buena respuesta a radioterapia localizada. Evolución a mieloma múltiple en el 50% de los casos.

b) Plasmocitoma extramedular primario/solitario: neoplasia de células plasmáticas que se desarrolla en tejidos blandos. Se suelen localizar en el tracto respiratorio superior y se suelen extender a órbita a través de los senos paranasales.

c) Xantogranuloma necrobiótico: rara enfermedad histiocítica que cursa con infiltrados cutáneos en forma de nódulos que infiltra piel y estructuras periorbitarias. El 10% de estos pacientes desarrollan un mieloma múltiple.

La presentación de una lesión orbitaria como primera manifestación de un mieloma múltiple se da hasta en un 35% de los casos. En la mayoría de los pacientes evaluados en la bibliografía los síntomas se instauraron de forma insidiosa, siendo la proptosis la forma principal de presentación (81% de los casos) (6). Otros síntomas comunes fueron

disminución de la agudeza visual, diplopia, ptosis, inflamación conjuntival, limitación de la motilidad (abducción), etc. Otros hallazgos oculares asociados estudiados fueron depósitos corneales cristalinos, microhemorragias retinianas, hemorragias en llama o exudados algodonosos, etc. La extensión intracraneal de esta lesión puede producir lesión de pares craneales o papiledema (7).

Los hallazgos radiográficos suelen ser muy importantes a la hora del diagnóstico y de su localización. La mayoría de las lesiones se localizaron en el cuadrante temporal superior (en el 75% de los casos), en la región posterior de la órbita (69% de los casos), siendo en su gran mayoría extraconales (90%) (2). La tomografía computerizada (TAC) suele mostrar adelgazamiento del hueso alrededor de la lesión y masas de tejido blando que surgen en el hueso causando un efecto expansivo y de destrucción ósea marcada. La RMN suele mostrar una señal hipointensa en T1 e hiperintensa en T2, aunque estos hallazgos pueden ser variables.

En la bibliografía sólo se documentó el subtipo de inmunoglobulina secretada en 37 de los 52 casos, siendo el más frecuente el aumento de IgG (51% de los casos). Sólo existen 7 casos documentados en toda la literatura de mieloma orbitario secretor de IgA (19%) (2).

Se consideran importantes efectuar estudios de citometría de flujo de cara a descartar entidades como los linfomas de células B (marginales extranodales, linfoplasmocíticos...). Así, la mayoría de mielomas múltiples son CD19 y CD45- y CD38 y CD138+ (8).

El tratamiento de elección es la quimioterapia y consiste en la administración de alquilantes (como el Melfalan) combinado con corticoides y otras sustancias como bifosfonatos (Ácido Zoledrónico). Progresivamente se han ido incorporando otros agentes orientados a otras dianas terapéuticas como el Bortezomib, un inhibidor del proteosoma, que actúa regulando el proceso de crecimiento y proliferación celular, cuya incorporación, en combinación con los anteriores, ha mostrado resultados alentadores (9). En algunos casos como los plasmocitomas se puede asociar radioterapia local con o sin extirpación quirúrgica.

La supervivencia media desde el momento de la presentación es de 23 meses para los casos de mieloma múltiple. En los casos de plasmocitoma óseo o de plasmocitoma extramedular el pronóstico es mejor y posee una supervivencia media de 8 años (2).

CONCLUSIÓN

Como se ha descrito en el artículo, la afectación de la órbita resulta bastante poco frecuente en el contexto de un mieloma múltiple. De hecho, sólo existen publicados en la literatura 52 casos en la actualidad. Ahora bien, si nos centramos concretamente en los mielomas múltiples secretores de IgA esta presentación es aun más infrecuente, ya que sólo se han publicado 7 casos. Así, debe considerarse este caso como una entidad altamente infrecuente en la que el oftalmólogo puede desempeñar un papel esencial en el diagnóstico. Por ello, el oftalmólogo debe considerar la posibilidad de esta tumoración, haciendo especial énfasis ante síntomas como proptosis, exoftalmos, diplopia, etc., que nos permitirían un diagnóstico precoz y un mejor abordaje intervencional dentro de un equipo multidisciplinar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Castro M, Cañones R, Vlemin EN, Drake P, Pérez C. Exoftalmos unilateral como debut de mieloma múltiple no secretor. Arch Soc Esp Oftalmol, 2009; 84: 631-634.
2. Burkat C, Van Buren J, Lucarelli M. Characteristics of orbital multiple myeloma: a case report and literature review. Survey of Ophthalmology. Vol 54, Issue 6, Nov-Dec 2009: 697-704.
3. Sharma A, Kaushal M, Chaturvedi NK, Yadav R. Cytodiagnosis of multiple myeloma presenting as orbital involvement: a case report. Cytology 2006; 10: 3-19.
4. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG. International staging system for multiple myeloma. J Clin Oncol 2005; 23(15): 3412-3420.
5. Rodman HI, Font RL. Orbital involvement in multiple myeloma. Review of literature and report of three cases. Arch of Ophthalmol 1972; 87: 30-35.
6. Thouzamet F, Donnio A, Ayeboua L, Brebion A, Diedhou A, Merle H. Orbital and muscle involvement in multiple myeloma. Can J Ophthalmol 2006; 41: 733-736.
7. Clarke E. Plasma cell myeloma of the orbit. Br J Ophthalmol 1953; 37: 543-554.
8. Lin P, Owens R, Tricot G, Wilson CS. Flow cytometric immunophenotyping analysis of 306 cases of multiple myeloma. Am J Clin Pathol 2004; 121: 482-488.
9. Mateos MV, San Miguel J. Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: results of a multicenter phase I/II study. Blood 2006 June, 12.