

## Metástasis cutánea de mieloma múltiple, reporte de un caso

### Cutaneous metastasis of multiple myeloma, a case report

Leticia Paulina Alfaro-Orozco<sup>1</sup>, Jesús Sebastián Rodríguez-Gutiérrez<sup>1</sup>, Helen Dayani Caballero-Montes<sup>2</sup>, David de Jesús Moran-Portela<sup>3</sup>, Leslie Yubel Escalante-López<sup>4,\*</sup>, Irma Natalia López-Moreno<sup>5</sup>

1. Médico adscrito al servicio de dermatología, Hospital Civil de Culiacán. Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud (CIDOCS).
2. Médico adscrito al servicio de hematología, ISSSTE, Hospital general "Dr. Manuel Cárdenas de la Vega". Culiacán, Sinaloa, México.
3. Médico adscrito al servicio de anatomía patológica, Hospital Civil de Culiacán. Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud (CIDOCS).
4. Residente de dermatología, Hospital Civil de Culiacán. Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud (CIDOCS), Universidad Autónoma de Sinaloa
5. Residente de anatomía patológica, Hospital Civil de Culiacán. Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud (CIDOCS), Universidad Autónoma de Sinaloa

\***Autor de correspondencia:** Escalante-López Leslie Yubel

Dirección: Eustaquio Buelna 91, Colonia Burócrata, Culiacán, Sinaloa, C.P 80030

Correo electrónico: [leslie\\_escalante@hotmail.com](mailto:leslie_escalante@hotmail.com) Teléfono: 6681162770.

DOI <http://dx.doi.org/10.28960/revmeduas.2007-8013.v13.n4.008>

Recibido 03 de agosto 2023, aceptado 18 de noviembre 2023

#### RESUMEN

El mieloma múltiple (MM) es una hiperplasia clonal y desorganizada de células plasmáticas en médula ósea y está acompañado por una producción de inmunoglobulinas anómalas monoclonales, nombradas proteínas M. Se reporta el caso de paciente femenina de la sexta década de la vida con diagnóstico de mieloma múltiple plasmablástico plasmacítico diagnosticado mediante biopsia de lesión lítica y tumoral en columna lumbar, la cual desarrolla lesiones cutáneas constituidas por múltiples nódulos eritematosos que confluyen formando placas adheridas a planos profundos. Se realiza estudio histopatológico de las lesiones, mostrando diferenciación inmunoblástica y plasmablástica con positividad nuclear a MUM1 y tinción membranal citoplasmática en las células neoplásicas de CD138, confirmando el diagnóstico de metástasis cutánea secundaria a mieloma múltiple.

**Palabras clave:** mieloma múltiple, plasmocitoma cutáneo, metástasis.

#### ABSTRACT

Multiple myeloma (MM) is a clonal and disorganized hyperplasia of plasma cells in the bone marrow and is accompanied by abnormal monoclonal immunoglobulin production, named M proteins. We report the case of a female patient in her sixth decade of life with a diagnosis of plasmacytic plasmablastic multiple myeloma diagnosed by biopsy of a lytic and tumor lesion in the lumbar spine, which develops skin lesions consisting of multiple erythematous nodules that converge to form plaques adhered to deep planes. A histopathological study of the lesions was performed, showing immunoblastic and plasmablastic differentiation with nuclear positivity for MUM1 and cytoplasmic membrane staining of CD138 in neoplastic cells, confirming the diagnosis of cutaneous metastasis secondary to multiple myeloma.

**Keywords:** *multiple myeloma, cutaneous plasmacytoma, metastasis.*

#### INTRODUCCIÓN

Se han descrito cuatro formas de neoplasias malignas de células plasmáticas, a saber: mieloma múltiple clásico, plasmocitoma extramedular sin mieloma, plasmocitoma solitario de hueso y leucemia de células plasmáticas<sup>1</sup>. El

mieloma múltiple (MM) corresponde a una hiperplasia clonal y desorganizada de células plasmáticas en médula ósea y está acompañado por una producción de inmunoglobulinas anómalas monoclonales, nombradas proteínas M<sup>2</sup>. Corresponde a la segunda enfermedad oncohematológica más frecuente a nivel mundial

y representa el 1% de todas las neoplasias malignas, es más prevalente en varones de la sexta década de la vida en adelante<sup>2,3</sup> con una incidencia de 5-10/100.000 personas por año<sup>4</sup> la cual aumenta de forma progresiva con la edad, siendo 70 años la media de edad al momento del diagnóstico<sup>5</sup>.

La afectación cutánea específica puede presentarse en pacientes con cualquiera de los cuatro procesos malignos de células plasmáticas, pero se trata de un hecho clínico poco frecuente que usualmente se presenta en estadios avanzados de la enfermedad e indican un comportamiento invasivo y corta sobrevida<sup>1</sup>. Clínicamente se manifiesta con lesiones únicas o múltiples, que aparecen como nódulos cutáneos o subcutáneos entre 1 y 5 cm de diámetro que pueden ulcerarse, con una coloración eritemato-violácea o del color de la piel, de superficie lisa y la topografía más frecuente suele ser tronco, extremidades y cara<sup>6-7</sup>. Solamente del 5 a 10% de los casos de MM cursarán con una manifestación cutánea<sup>8</sup> y esto se observa más comúnmente como una extensión directa de un foco óseo de la enfermedad e incluso como la manifestación inicial del padecimiento<sup>9</sup>. Por otra parte, podemos encontrar lesiones cutáneas en zonas de trauma repetido como inyecciones o en la cicatriz del muñón de amputación de una extremidad<sup>6</sup>.

Se presenta un caso clínico de una paciente con MM que manifestó lesiones cutáneas como signo de progresión de su enfermedad.

### **Caso clínico:**

Se trata de paciente femenino de 69 años, con antecedente de fractura de columna en abril del 2020 manejada quirúrgicamente con colocación de material de osteosíntesis y toma de biopsia de una lesión tumoral en vertebras a nivel torácico con reporte de mieloma múltiple (MM) plasmoblástico plasmacítico, kappa positiva. Se realiza resonancia magnética en la cual se observa lesión lítica y tumoral a nivel lumbar. Por lo anterior se concluye el diagnóstico de mieloma múltiple III-A más plasmocitoma en columna lumbar. Inicialmente tratada con 10 sesiones de radioterapia por acelerador lineal más quimioterapia con esquema CyBorD (ciclofosfamida, bortezomib y dexametasona) y neublastin. Posteriormente se inicia manejo con lenalidomida y dexametasona debido a falta de respuesta a terapia CyBorD. Siete meses después del diagnóstico es enviada al servicio de dermatología por lesiones cutáneas en tórax de 7 días de evolución, asintomáticas y sin tratamiento previo.

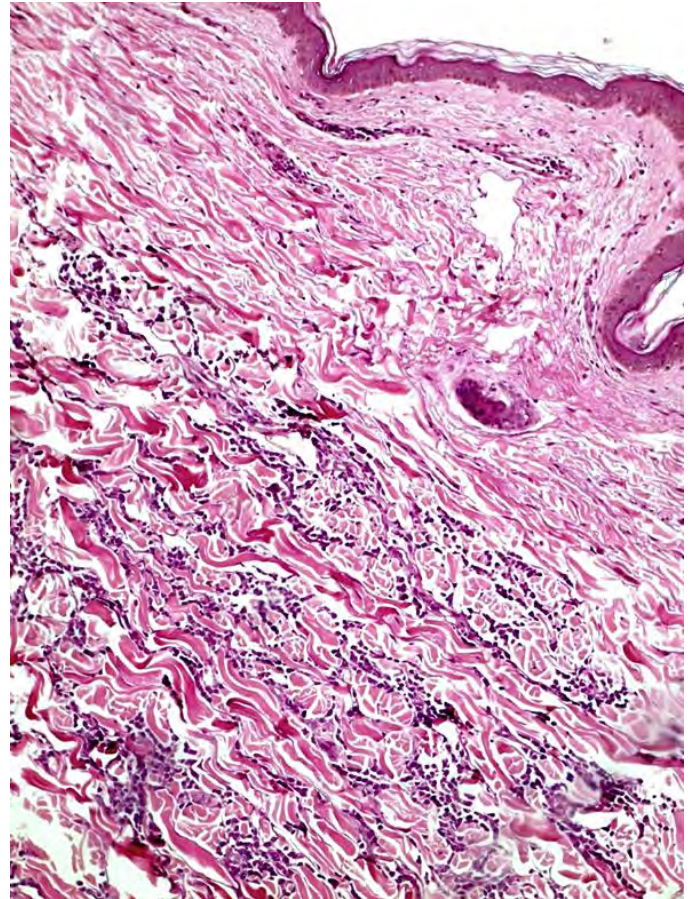
A la exploración física encontramos dermatosis localizada a tronco de la que afecta cara lateral izquierda del tórax, de forma unilateral, asimétrica y monomorfa, constituida por múltiples lesiones de aspecto nodular y con una coloración eritemato-violácea, que confluyen formando una placa de aproximadamente 7 cm de diámetro, de consistencia firme, adherida a planos profundos y de bordes mal definidos. (Figura 1).

Ante la sospecha de proceso infiltrativo neoplásico se procede a realizar biopsia incisional cuyo análisis histopatológico y de inmunohistoquímica reporta dermis media y tejido celular subcutáneo con diferenciación inmunoblástica y plasmablástica (Figuras 2 y 3), así como expresión única de cadenas ligeras kappa ( $\kappa$ ). Se observa positividad nuclear para MUM1 (Figura 4a) y a gran aumento se observa tinción membranar citoplasmática en las células neoplásicas de CD138 (Figura 4b), compatible con proceso metastásico de neoplasia primaria.

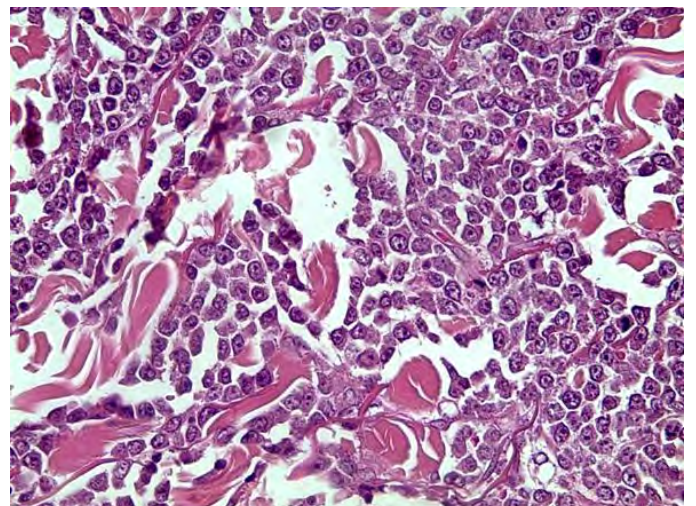
La paciente fallece 7 meses posterior al diagnóstico inicial de mieloma múltiple por complicaciones de dicha patología.



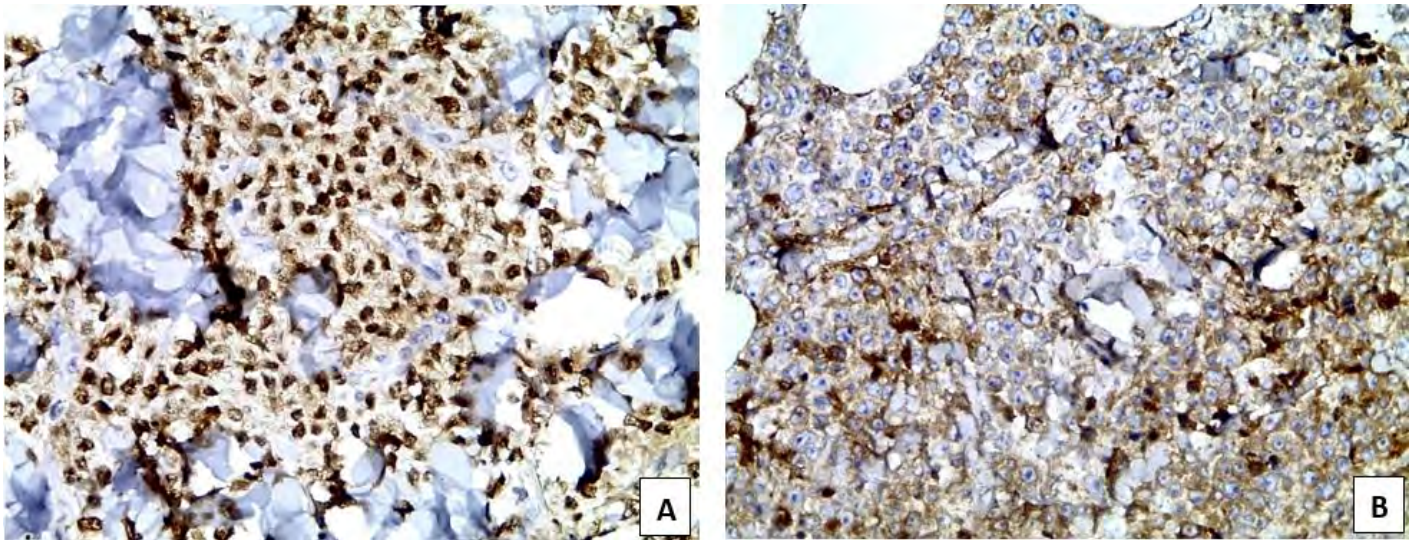
**Figura 1.** Lesiones de aspecto nodular que confluyen formando una placa eritemato-violácea de bordes mal definidos en cara lateral izquierda del tórax.



**Figura 2.** Leica DM500, HE 4x visión panorámica que muestra infiltrado dérmico monomorfo con diferenciación inmunoblástica y plasmablástica.



**Figura 3.** Leica DM500 HE x 40x Infiltrado dérmico de células inmunoblástica y plasmablástica dispuestas entre los haces de colágeno de la dermis.



**Figura 4.** Desde el punto de vista inmunohistoquímico las células neoplásicas de la dermis muestran una intensa inmunorreactividad nuclear para MUM1 Leica DM500 40x (A) y positividad de la membrana citoplasmática en CD138. Leica DM500 40x (B)

### Discusión:

En la evolución del MM, las lesiones neoplásicas frecuentemente se limitan a la médula ósea y al hueso, siendo tardío el compromiso extramedular como la diseminación a piel y otros órganos<sup>10</sup>.

Las manifestaciones cutáneas del MM se dividen en específicas e inespecíficas, las inespecíficas incluyen amiloidosis, crioglobulinemia, fenómeno de Raynaud, xantomas, pioderma gangrenoso y púrpura. La manifestación cutánea específica se expresa con plasmocitomas extramedulares secundarios<sup>11</sup>, los cuales se dividen en 3 formas clínicas: 1) Neoplasia cutánea primaria de células plasmáticas sin evidencia sistémica de neoplasia de células plasmáticas (PEMP); 2) Lesiones cutáneas de células plasmáticas en pacientes con diagnóstico establecido de MM; siendo éste el diagnóstico de nuestro paciente, y 3) Afectación cutánea por

extensión directa de lesiones osteolíticas subyacentes en MM<sup>11</sup>.

Los plasmocitomas secundarios a mieloma múltiple aparecen como lesiones solitarias o múltiples con forma de cúpula y se localizan frecuentemente en cara anterior del tórax (44%); seguido de las extremidades inferiores (24%), espalda (22%), cara, cuello (20%) y extremidades superiores (18%), con 40% de los pacientes cursando el estadio III (masa celular grande, anemia, hipercalcemia, lesiones óseas avanzadas), 32.5% en estadio II (lesiones óseas, pero no son líticas ni fracturas) y 27.5% en estadio I (masa celular pequeña con nivel de calcio normal, estructura ósea normal y una cantidad de proteína monoclonal alta) al momento de ser diagnosticados<sup>11</sup>.

El plasmocitoma cutáneo aparece sólo entre un 5-10% de todos los mielomas múltiples, y de éstas, la forma más común de presentación se

debe a diseminación directa por un foco óseo subyacente de mieloma múltiple y con menor frecuencia, como metástasis distal al tumor<sup>12</sup>. Desde el diagnóstico de MM hasta el momento de afección cutánea pueden pasar de 0 a 36 meses con una mediana de 16 meses<sup>13</sup> siendo 7 meses el lapso transcurrido en nuestro caso.

Histopatológicamente las lesiones de MM que afectan la piel presentan 2 patrones: intersticial nodular e intersticial difuso, siendo el primer el más frecuente según la literatura<sup>13</sup>. El primer paso para sospechar una neoplasia de células plasmáticas es confirmar la presencia de plasmocitos neoplásicos en función de una proporción elevada nuclear-citoplasmática, nucléolos prominentes y la distribución de cromatina en "cara de reloj". Estas células se tiñen intensamente para CD138 independientemente del grado de diferenciación citológica<sup>14</sup>.

A partir del reconocimiento de las células plasmáticas en el infiltrado, es crucial diferenciar un proceso reactivo de uno neoplásico. La clonalidad de las células plasmáticas se determina mediante el uso de tinciones de cadenas ligeras  $\kappa$  y  $\lambda$ , o ya sea por inmunohistoquímica o por un método de hibridación in situ y se conoce como "restricción de cadena ligera"<sup>15</sup>.

La presencia de manifestaciones cutáneas en MM suele presagiar un mal pronóstico, en más del 50% de estos pacientes las lesiones aparecen en estadios avanzados de la enfermedad

cuando la carga tumoral es muy alta<sup>12</sup>. Los pacientes pueden sobrevivir durante algunos años más, aunque el promedio de vida posterior al diagnóstico tiende a ser de 12 meses. Menos del 20% se mantiene libre de progresión a los 5 años<sup>16</sup>. Nuestra paciente fallece 2 semanas posteriores a la aparición de la dermatosis.

El tratamiento del plasmocitoma cutáneo secundario a MM incluye quimioterapia a base de vincristina, doxorrubicina y dexametasona o agentes como la talidomida, tanto para mejorar el control local como para erradicar potencialmente la enfermedad subclínica. La adición de radioterapia dirigida a la lesión solitaria es teóricamente conveniente, pudiendo considerarse la resección quirúrgica en casos resistentes a radioterapia<sup>17</sup>.

## Referencias

1. Requena L. Afectación cutánea específica en pacientes con mieloma múltiple. Estudio clínico-patológico, inmunohistoquímico y citogenético de 40 casos. *Actas Dermosifiliogr.* 2005 Sep 1;96(7):424-40.
2. Silva RO, Brandão K, Pinto PV, Faria R, Clementino NC, Silva CM, et al. Mieloma múltiple: características clínicas y de laboratorio al diagnóstico y estudio pronóstico. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2009;31:63-8.
3. Funari MF, Guerra JC, Ferreira E, Pasternak J, Borovik CL, Kanayama RH, et al. Mieloma Múltiple: 50 casos diagnosticados por citometría de flujo. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2005; 27:31-6.

4. Avanzi O, Landim E, Meves R, Caffaro MF, Lima MV. Multiple myeloma and vertebral fractures: correlation between survival rate and Tomita and Tokuhashi scores. *Columna/Columna*. 2009;8:73-9.
5. Magalhães MCP. B2-microglobulina nos doentes com mieloma múltiplo [Tesis de Maestría]. Lisboa, Portugal: Universidade Católica Portuguesa; 2012.
6. Jurczynski A, Olszewska-Szopa M, Hungria V, Crusoe E, Pika T, Delforge M, Leleu X, et al. Cutaneous involvement in multiple myeloma: a multi-institutional retrospective study of 53 patients. *Leuk Lymphoma*. 2016 Sep 1;57(9):2071-6.
7. Ferreira de Souza DA, Proença de Freitas TH, Pinto RA, Müller H, Hungria VT. Mieloma múltiplo com plasmocitomas cutâneos. *An Bras Dermatol*. 2004;79(5): 581-5.
8. Peña C, Valladares X, Gray AM, Cabrera ME. Lesiones cutáneas en mieloma múltiple: Descripción de un caso y revisión de la literatura. *Rev med Chile*. 2014 Dec;142(12):1603-6.
9. Bayer-Garner IB, Smoller BR. The spectrum of cutaneous disease in multiple myeloma. *J Am Acad Dermatol*. 2003 Apr 1;48(4):497-507.
10. Brandenburg TB, Zanini JC, Schossler-Loss F. Mieloma múltiple con metástasis cutáneas y testiculares recurrente después trasplante autólogo de médula ósea: relato de caso. *Acta Med Peru*. 2019 Oct;36(4):291-5.
11. Carmel B, Delost GR, Stern J, Honda K. Cutaneous plasmacytoma: Metastasis of multiple myeloma and invasion of sternotomy scar. *JAAD Case Rep*. 2019 Jan 1;5(1):94-7.
12. Vázquez MR, Olivo CZ, Reyes RD, Peralto JL, Díez LI. Plasmocitoma cutáneo gigante como primera manifestación de mieloma múltiple. *Actas Dermosifiliogr*. 2001;92:151-3.
13. Woo YR, Kim JS, Lim JH, Hwang S, Kim M, Bae JM, et al. Prevalence and clinicopathologic characteristics of multiple myeloma with cutaneous involvement: a case series from Korea. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Mar 1;78(3):471-8.
14. Requena L, Kutzner H, Palmedo G, Calonje E, Requena C, Pérez G, et al. Cutaneous involvement in multiple myeloma: a clinicopathologic, immunohistochemical, and cytogenetic study of 8 cases. *Arch dermatol*. 2003 Apr 1;139(4):475-86.
15. Malysz J, Talamo G, Zhu J, Clarke LE, Bayerl MG, Ali L, et al. Cutaneous involvement in multiple myeloma (MM): a case series with clinicopathologic correlation. *J Am Acad Dermatol*. 2016 May 1;74(5):878-84.
16. Asavisanu K, Kasparis C, Hock YL. Cutaneous Plasmacytoma: A Case Report. *J Skin Stem Cell*. 2019 Jun 30;6(2).
17. Tsang RW, Gospodarowicz MK, Pintilie M, Bezjak A, Wells W, Hodgson DC, et al. Solitary plasmacytoma treated with radiotherapy: impact of tumor size on outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001 May 1;50(1):113-20.