



Lesioni nodulari epatiche come inusuale manifestazione di mieloma multiplo in progressione: descrizione di un caso clinico

Scavariello C.¹, Carnevale Maffè G.², Travaglino E.¹, Pagani E.¹, Bertolino G., Pieresca C.¹, Gobbi P.², Invernizzi R.¹, Balduini C.L.¹

¹*Clinica Medica III e* ²*Clinica Medica I, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia*

INTRODUZIONE

Il mieloma multiplo è una malattia neoplastica caratterizzata dalla proliferazione incontrollata di un clone di cellule linfoidi B (plasmacellule); il quadro clinico della malattia è determinato dall'infiltrazione plasmacellulare e dalla componente monoclonale. Sede elettiva di localizzazione è il midollo osseo, ma le plasmacellule neoplastiche possono infiltrare anche sedi extramidollari, in tal caso occorre distinguere tra plasmocitomi isolati e metastasi plasmacellulari extramidollari più sotto [1], che recenti studi hanno dimostrato essere determinate da cloni cellulari tanto differenti per fenotipo da associarsi a quadri clinici diversi per decorso e prognosi [2], il primo indolente, raramente ad evoluzione sistemica; il secondo già espressione di grave malattia in stadio avanzato o rapidamente evolutivo [3-11]. In letteratura le localizzazioni plasmacellulari extramidollari sono

descritte come un evento alquanto raro (<5%) [1-7], mentre localizzazioni extramidollari in corso di mieloma multiplo si associano a malattia più aggressiva caratterizzata da un aumentato livello di anaplasia cellulare, grave pancitopenia e quadro clinico grave anche in assenza di infezioni. Questa forma di malattia, definita mieloma anaplastico (o indifferenziato), si associa a rapida disseminazione, resistenza al trattamento e prognosi infausta (sopravvivenza media 1.5 mesi dalla diagnosi); ad oggi epidemiologicamente ne risultano più frequentemente affetti pazienti relativamente giovani mentre l'età media di diagnosi del mieloma è di circa 60 anni [2, 7, 12-14].

CASO CLINICO

Descriviamo il caso di una paziente anziana affetta da Mieloma Multiplo e lesioni nodulari epatiche da infiltrazione plasmacellulare.

Nel gennaio 2007 veniva ricoverata presso la Nostra Clinica la paziente, di 83 anni, per astenia, calo ponderale e dolore addominale persistente da un mese. Accertamenti clinici effettuati nel mese precedente avevano escluso endoscopicamente la presenza di lesioni peptiche ulcerose.

In anamnesi patologica remota riferiva di enterite addominale all'età di 6 anni, ipertensione arteriosa essenziale in trattamento farmacologico, psoriasi, insufficienza renale e colelitiasi.

Nel 1978 prima diagnosi di MGUS IgGκ e nel 1980 diagnosi di Mieloma Multiplo trattato da allora e fino al 1999 con Melphalan e Prednisone con buon controllo della malattia, caratterizzata dal solo interessamento midollare.

La paziente iniziava *follow up* ambulatoriale presso la Nostra Clinica dal 2002, quando la malattia di base si mostrava piuttosto indolente, assenti lesioni osteolitiche o coinvogimento extramidollare.

Al momento del ricovero si repertavano: pallore muco-cutaneo, marcata epatomegalia con margine epatico inferiore a circa 5 cm dall'arcata costale e una massa palpabile a livello epigastrico di consistenza duro-elastica, di circa 7 cm di diametro.

All'emocromo si riscontrava anemia macrocitica, necessitante trattamento con emotrasfusione; i parametri bioumorali mostravano lieve riduzione degli indici di funzionalità epatica con incremento della stasi biliare; nei limiti gli indici di funzionalità renale; all'elettroforesi delle siero proteine la frazione gamma appariva notevolmente aumentata (Albumina 3.2 g/dl e frazione gamma 9.2 g/dl) per una componente Monoclonale IgGk. Ad esame citomorfologico di aspirato midollare si osservava moderata infiltrazione da plasma cellule atipiche. L'esame radiografico dello scheletro mostrava un quadro di diffusa osteoporosi.

Alla luce del quadro obiettivo si effettuava esame ecografico dell'addome che rivelava numerosissime lesioni epatiche nodulari, per lo più ipoecogene, diverse per dimensioni (la maggiore di circa 6 cm nel lobo sinistro), suggestive per secondarismi. Una biopsia epatica eco guidata permetteva di diagnosticare un'infiltrazione di plasmacellule atipiche, simili per aspetto a quelle osservate al mieloaspirato, caratterizzate da nucleo centrale o eccentrico con cromatina lassa, nucleoli prominenti e citoplasma fortemente basofilo. L'esame immunocitochimico evidenziava catene leggere kappa intracitoplasmatiche. L'esame istologico del tessuto epatico confermava l'infiltrazione di plasmacellule CD138+, CD20+, CD59- ed EMA-.

Si poneva quindi diagnosi di mieloma multiplo con lesioni extramidollari a livello epatico. La paziente veniva sottoposta a trattamento con desametasone, ottenendo dopo una settimana una significativa riduzione in

numero delle lesioni epatiche della malattia. Per scompenso glicometabolico si decideva di ridurre la terapia steroidea intraprendendo trattamento con Bortezomib. (si prescriveva al dosaggio di 2.2 mg in associazione con Metilprednisolone 10 mg). Dopo 2 cicli si osservava ulteriore miglioramento clinico: ecograficamente si rilevava solo una lesione focale iperecogena al VI segmento di 13 mm; i parametri biumorali apparivano in netto miglioramento (la β 2-microglobulina si riduceva da 18100 a 8720 μ g/l, la VES da >120 a 83 mm/h).

Per comparsa di neuropatia secondaria al trattamento con Bortezomib si interrompeva la terapia con rapida ripresa della malattia e ricomparsa di diffusione epatica di mieloma. La paziente decedeva pochi mesi dopo per grave peggioramento delle condizioni generali.

DISCUSSIONE

Studi clinico-patologici *post-mortem* descrivono diffusione extramidollare della malattia nel 70% dei casi di mieloma multiplo e tra le sedi maggiormente coinvolte sono descritti tessuti ricchi di elementi del sistema reticolo endoteliale (linfonodi, fegato e milza). Il fegato, in particolare, può essere interessato da mieloma per infiltrazione cellulare diretta, ostruzione delle vie biliari da compressione estrinseca di plasmocitomi presenti a livello del pancreas o dei dotti biliari, depositi di sostanza amiloide [7, 15-16]. Dal 25 al 40% dei casi, in particolare, si rileva infiltrazione plasmacellulare con due possibili pattern istologici: diffuso (sinusoidale, portale o mista) e, più raramente, nodulare, con singole o multiple centimetriche lesioni solide [14-15].

L'infiltrazione plasmacellulare epatica diffusa è spesso descritta in letteratura come un evento terminale, osservato nei casi di mieloma multiplo in fase avanzata, pluritrattata e recidivata e sembrano associarsi ad un quadro ematologico di malattia più aggressiva e con prognosi infausta; in questi casi si tratta di pazienti in cui la diagnosi di mieloma era stata posta prima dei sessant'anni [2, 7, 12-18].

Nel *follow up* della malattia il controllo degli indici di colestasi e di funzionalità epatica sono utili elementi da non trascurare nel monitoraggio dell'andamento di malattia, così come la comparsa di epatomegalia, che spesso si associa ad infiltrazione di malattia. Sebbene lesioni solide isolate siano di più raro riscontro non vanno sottovalutate: come dimostra il nostro caso clinico possono associarsi ad una riattivazione della malattia in forma più aggressiva, sebbene molto responsiva ad alcuni trattamenti. A questo proposito il nostro caso mostra l'efficacia del bortezomib nel trattamento delle forme di mieloma multiplo recidivante con interessamento extramidollare [18].

Per il futuro uno studio epidemiologico più completo e mirato alla descrizione dell'interessamento epatico o extramidollare in corso di mieloma potrebbe essere utile per valutare anche in modo non invasivo la progressione della malattia e la sua aggressività.

RIASSUNTO

Localizzazioni extramidollari in corso di mieloma multiplo (MM) sono rare. Possono interessare qualsiasi tessuto ed il loro riscontro si associa ad una malattia più aggressiva. Particolarmente atipico sembrerebbe l'interessamento epatico in pazienti in vita. Nell'articolo descriviamo un caso di lesione epatica diagnosticato mediante agobiopsia come

localizzazione extramidollare di malattia in corso di mieloma multiplo in fase avanzata. Da studi *post mortem* il riscontro di coinvolgimento epatico in MM ha una prevalenza maggiore rispetto ai dati su pazienti in vita; appare pertanto necessaria una valutazione critica e clinica per confermare se davvero tale evento sia così insolito come precedentemente riportato.

SUMMARY

Extramedullary localizations during the course of multiple myeloma (MM) are rare. They can arise in any tissue and their presence has been associated with more aggressive disease. Particularly atypical appear liver involvement in living patient. Here we describe a case in whom investigation of liver nodules by biopsy revealed hepatic localization during advanced MM. Pathological hepatic involvements found in MM reported in post-mortem studies are more prevalent compared with those on living patients; therefore a critical evaluation of these circumstances is required in order to understand if those associations are actually unusual as reported previously.

BIBLIOGRAFIA

1. Kyle R, Gertz M, Witzig T et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed Multiple Myeloma. *Mayo Clin. Proc.* 2003;78:21-33
2. Kremer M, Ott G, Nathrath M et al. Primary extramedullary plasmacytoma and multiple myeloma: phenotypic differences revealed by immunohistochemical analysis. *J path* 2005;205:92-101
3. Wiltshaw E. The natural history of extramedullary plasmacytoma and its relation to solitary myeloma of bone and myelomatosis. *Medicine* 1976;55:217-238
4. Holland J, Trenker DA, Wasserman TH et al. Plasmacytoma. Treatment results and conversion to myeloma. *Cancer* 1992;69:1513-1517

5. Knowling M, Harwood A, Bergsagel D. Comparison of extramedullary plasmacytomas with solitary and multiple plasma cell tumors of the bone. *J Clin Oncol* 1983;1:255-262
6. Alexiou C, Kau RJ, Dietzfelbinger H et al. Extramedullary plasmacytoma. *Cancer* 1999;85:2305-2314
7. Thomas F, Clausen K, Greenberger N. Liver disease in Multiple Myeloma. *Arch Intern Med* 1973;132:195-203
8. Damaj G, Mohty M, Vey N et al. features of extramedullary and extraosseous multiple myeloma: a report of 19 patients from a single center. *Eur J Haematol* 2004;73:402-406
9. Mouloupoulos L, Granfield C et al. Extraosseous Multiple Myeloma: imaging features. *AJR* 1993;161:1083-1087
10. Del Giglio A, Weinscherker P et al. Hepatic plasmacytosis as manifestation of relapse in Multiple Myeloma treated with thalidomide. *South Medical Ass* 2005;98:238-240
11. Perez-Soler R, Esteban R et al. Liver involvement in Multiple Myeloma. *Am. J.Hematol* 1985;20:25-29
12. Galani Z, Viniou N et al. Hepatic and renal plasma cell lesions in a patient with Multiple Myeloma in hematological remission. *Anticancer Research* 2007;27:571-574
13. Thiruvengadam R, Penetrante R, Goolsby H et al. Multiple Myeloma presenting as space-occupying lesions of the liver. *Cancer* 1990;65:2784-2786
14. Kapadia SB. Multiple Myeloma: a clinicopathologic study of 62 consecutively autopsied cases. *Medicine* 1980;59:380-392
15. Marsch WCH, Gross UM. Frequency and pathomorphology of extramedullary manifestations in plasma cell Myeloma of the skeleton. *Path Res Pract* 1978;163:115-127
16. Ng P, Slater S, Radvan G et al. Hepatic plasmacytomas: case report and review of imaging features. *Australasian Radiol* 1999;43:98-101
17. Fernandez-Flores A, Fortes J et al. Involvement of the liver by Multiple Myeloma as Nodular lesions: a case diagnosed by fine-needle aspiration and Immunocytochemistry. *Diagn Cytopath* 2003;29:280-282
18. Rosinol L, Cibeira MT, Uriburu C et al. Bortezomib: an effective agent in extramedullary disease in Multiple Myeloma. *Eur J Haematol* 2006;76:405-408

