



New Journal of **U**ltrasound

LUGLIO 24, 2015

VOLUME 1, NUMERO 1



Ref Italia S.r.l.
info@refitalia.it
www.refitalia.it



New Journal of Ultrasound

E' una rivista medica specializzata in ecografia interventistica e diagnostica per immagini.

La rivista è curata dal Dott. Antonio De Fiore che tiene annualmente corsi di formazione di base ed avanzati di ecografia internistica.



Caso clinico di mieloma multiplo con localizzazione extra-midollare epatica

De Fiore A., De Marco V., Bella G., Frasca M.

Ref Italia S.r.l.
info@refitalia.it
www.refitalia.it

Caso clinico di mieloma multiplo con localizzazione extra-midollare epatica.

De Fiores A., De Marco V., Bella G., Frasca M.

INTRODUZIONE

Il mieloma è un tumore delle plasmacellule contenute nel midollo osseo che è normalmente presente nelle vertebre, cranio, bacino, coste e la cui funzione è quella di produrre i diversi tipi di cellule del sangue: globuli rossi, globuli bianchi, piastrine. Le plasmacellule sono un particolare tipo di cellule deputato alla produzione di immunoglobuline (anticorpi). Le immunoglobuline sono proteine indispensabili per la difesa contro le infezioni.

Mieloma Multiplo (MM) e' la piu' comune neoplasia primitiva maligna dell'osso e consiste in una proliferazione delle plasmacellule che coinvolge piu' del 10% del midollo osseo. E' un tipo di neoplasia maligna primitiva che si accompagna a secrezione di immunoglobuline monoclonali nel siero, nelle urine o in entrambi (1).

EPIDEMIOLOGIA

L'incidenza di malattia è pari a circa 6.9 per 100,000 nei maschi e 4.5 per 100,000 nelle femmine; la media è quasi due volte maggiore nella popolazione nera rispetto a quella bianca (2). Infatti, il MM, è la più comune neoplasia ematologica nella popolazione nera degli Stati Uniti, mentre, risulta molto rara nella popolazione asiatica, con un'incidenza di circa 1-2 casi per 100000 (3).

Sono stati individuati diversi fattori di rischio, come, ad esempio, l'esposizione a radiazioni ionizzanti, pesticidi, prodotti petrolchimici che, associati a fattori genetici, aumentano il rischio di insorgenza di tale neoplasia. È stata, inoltre, riscontrata una maggiore incidenza di malattia nei soggetti affetti da artrite reumatoide o obesità. Tuttavia, in molti casi di malattia, non sono stati individuati chiari fattori di rischio (2).

La gammopatia monoclonale di significato incerto (Monoclonal gammopathy of undetermined significance – MGUS) è un disordine ematologico in cui le plasmacellule producono una paraproteina monoclonale che non determina danno d'organo, e' presente nel 2% delle persone oltre i 50 anni e si associa ad un rischio di progressione a MM pari all'1% per anno (4).

FISIOPATOLOGIA

Le plasmacellule patologiche si accumulano nel midollo osseo e producono elevate quantità di immunoglobuline tutte dello stesso tipo (componente monoclonale) che vengono riversate nel sangue circolante. La componente monoclonale è facilmente evidenziabile mediante un esame chiamato elettroforesi delle sieroproteine, che valuta la concentrazione delle diverse proteine del sangue. L'immunoglobulina monoclonale è composta da due catene pesanti e da due catene leggere.

Le catene pesanti che più frequentemente costituiscono la componente monoclonale sono quelle di tipo G o A, mentre vi sono due tipi di catene leggere: kappa (κ) e lambda (λ). La tipizzazione della componente monoclonale viene effettuata mediante un esame chiamato immunofissazione.

Le catene leggere, date le piccole dimensioni, se presenti in eccesso nel sangue passano il filtro renale e si accumulano nelle urine dando origine alla proteinuria di Bence Jones.

In una piccola percentuale di pazienti con mieloma le plasmacellule producono solo catene leggere, in questo caso il mieloma viene definito micro-molecolare. Ancor più raramente (circa 1-2% dei pazienti) le cellule del mieloma producono poche o addirittura nessuna proteina monoclonale, in questo caso si parla di mieloma non secernente.

PRESENTAZIONE CLINICA

Molti pazienti con MM, inizialmente, presentano un inspiegabile mal di schiena o dolore osseo. Le ossa lunghe, le coste, il cranio e la pelvi sono le sedi più comunemente coinvolte e, nella maggior parte dei casi, sono presenti multiple lesioni scheletriche di tipo litico. Una frattura patologica rappresenta il sintomo d'esordio nel 26-34% dei pazienti. I crolli vertebrali possono manifestarsi con la comparsa di debolezza e parestesie agli arti inferiori.

La sindrome del tunnel carpale è la forma più comune di neuropatia periferica nei pazienti con MM.

Anoressia, nausea, sonnolenza e polidipsia sono i sintomi più comuni dell'ipercalcemia. Astenia e malessere generale sono di solito correlati all'anemia. La leucopenia e le alterazioni a carico delle molecole anticorpali sono alla base delle infezioni ricorrenti, sostenute soprattutto da microorganismi capsulati come la *M. Pneumoniae*.

La perdita di peso si verifica in circa ¼ dei pazienti, mentre la febbre è piuttosto rara come sintomo all'esordio.

È importante sottolineare che il 34% dei pazienti sono asintomatici alla diagnosi, presentando solo alterazioni incidentali dei valori ematici di proteine totali, creatinina, calcio o emoglobina. Il coinvolgimento d'organo da parte della patologia si manifesta con ipercalcemia (livelli di calcio sierico superiori a 11 mg per dL); insufficienza renale (creatininemia superiore a 2 mg per dL); anemia (emoglobina inferiore a 10 mg per dL); lesioni ossee: lesioni di tipo litico, fratture patologiche o osteoporosi; ed altre alterazioni: iperviscosità ematica, amiloidosi e infezioni ricorrenti (più di due infezioni batteriche nell'arco di 12 mesi) (5).

DIAGNOSI

Il criterio diagnostico per il MM asintomatico e' un livello di proteina M nel siero di 3 g per dL o maggiore, 10% o piu' di plasmacellule nel midollo osseo e nessuna compromissione d'organo o apparato ne' sintomi.

Il criterio diagnostico per il MM sintomatico e' la presenza di proteina M (nel siero o nelle urine), di plasmacellule monoclonali nel midollo osseo e di segni e sintomi da compromissione d'organo da mieloma.

I pazienti con sintomi suggestivi di MM (per es. debolezza, astenia, mal di schiena, proteinuria, anemia, insufficienza renale, infezioni ricorrenti, neuropatia periferica) dovrebbero essere esaminati per l'elettroforesi proteica del siero e delle urine.

L'immunofissazione proteica del siero e delle urine puo' essere diagnostica quando si e' in presenza di un pattern di elettroforesi proteica non diagnostico o aspecifico. L'aspirato midollare dovrebbe essere effettuato su tutti i pazienti con proteine anomale nel siero o nelle urine eseguendo piu' di un prelievo.

Molti pazienti affetti da MM sintomatico hanno un elevato livello di proteina M all'esame elettroforetico delle proteine del siero e delle urine. Tuttavia, piu' del 20% dei pazienti puo' presentare un livello di gamma globuline nel siero normale o lievemente aumentato (meno di 1 g per dL); in quest'ultimo caso si riscontra un'elevata escrezione di catene leggere (κ o λ), che vanno sotto il nome di proteina di Bence Jones del mieloma e viene identificata e quantificata nelle urine con il metodo dell'immunofissazione. (6)

L'anemia nei pazienti affetti da MM e' tipicamente normocromica e normocitica, sebbene siano stati riportati dei casi di anemia macrocitica associata a deficit di vitamina B12.

Solo il 10-15% dei pazienti presenta trombocitopenia e una percentuale ancora piu' bassa, leucocitosi, essendo entrambe le condizioni espressione di una severa infiltrazione da parte delle plasmacellule del midollo osseo (7).

Nell'ambito della diagnostica per immagini, possiamo affermare che le lesioni litiche scheletriche sono radiograficamente visibili quando si ha una perdita delle trabecole pari o superiore al 50% (6).

Le lesioni scheletriche sono osservate nei radiogrammi in circa l'80% dei casi. Il reperto più comune è una diffusa osteopenia. Spesso vengono evidenziate fratture vertebrali da compressione. La scintigrafia ossea viene utilizzato come test di screening per individuare la presenza di ulteriori lesioni nel resto dei distretti scheletrici.

La RM risulta la metodica più accurata per la diagnosi di MM con localizzazione vertebrale o a livello dei tessuti molli; consente, infatti, in presenza di una lesione vertebrale sospetta, di identificare il coinvolgimento e la compressione dello spazio epidurale e del midollo spinale. La TC singolarmente è molto più sensibile della radiologia tradizionale per piccole lesioni litiche delle ossa lunghe e può permettere di differenziare fratture vertebrali benigne da quelle maligne nei pazienti che non possono effettuare la RM.

MIELOMA MULTIPLO EXTRAMIDOLLARE

Il MM è una neoplasia maligna delle plasmacellule che rimane tipicamente contenuta nel midollo osseo (malattia midollare). In alcuni casi, si manifesta come malattia extramidollare con la presenza di plasmacellule maligne al di fuori del midollo osseo che possono localizzarsi nei tessuti molli, nei linfonodi, nel muscolo, nella cute e in altri organi (malattia extramidollare). Le localizzazioni extramidollari sono abbastanza infrequenti al momento della presentazione iniziale del MM. Alcuni studi riportano un'incidenza di circa lo 0,4% di malattia extramidollare al momento della diagnosi. Tale evenienza si verifica nei casi di patologia refrattaria al trattamento e si associa a una bassa percentuale di sopravvivenza (8).

In questo articolo, presentiamo il caso di una paziente donna di 85 anni, con recente diagnosi di mieloma multiplo non trattato, che giunge al nostro nosocomio per astenia, inappetenza e progressiva perdita di peso.

La paziente risulta, inoltre, affetta da ipertensione arteriosa trattata con valsartan/idroclorotiazide e da diabete mellito tipo 2 in terapia con sulfanilurea/metformina.

La diagnosi di MM IgG-kappa veniva posta nei due mesi precedenti sulla base di una positività alla proteina BJ nelle urine e tre biopsie midollari che riportavano una "diagnosi incerta".

All'ingresso, la paziente riporta condizioni generali buone con sensorio integro; all'esame obiettivo si riscontra epatomegalia, con margine inferiore a 4 cm dall'arco costale e consistenza dura-parenchimatosa, milza non palpabile, modesti edemi declivi pretibiali improntabili.

Gli esami ematochimici effettuati al momento del ricovero riportano: anemia normocitica cronica (Hb=9,6 g/dL, MVC=85), normali valori di PLT e GB; IRC al III stadio (creatininemia=1,6 g/dL); glicemia=233 mg/dL; VES=100 mm/H; Protidogramma con picco monoclonale in zona gamma con componente M=2,61 g/dL; albumina=3,95. All'esame delle urine si rileva macroproteinuria non nefrosica. Si riscontra, infine, un rialzo del marcatore tumorale Ca19-9=92,9 U/ml (v.n. 0-37), CEA nei limiti.

Durante la degenza, la paziente accusa astenia, anoressia e dolori addominali diffusi associati a rari episodi di febbricola, autolimitanti. Presenta, inoltre, diabete mellito scompensato, trattato con regime insulinico basal-bonus a basso dosaggio. Nel corso della degenza, si assiste a decremento progressivo dei valori di Hb, che rende necessaria una trasfusione di EC (1U).

Vengono eseguiti i seguenti esami strumentali: EGDS che dimostra una condizione di gastrite cronica antrale attiva Hp presente; ecografia addominale che mette in evidenza, a livello dei segmenti epatici IV e V, la presenza di una grossolana area nodulare iso-ipoecogena, delle dimensioni massime di circa 67 mm, di non univoca interpretazione diagnostica (Fig. 1). Si associa il riscontro di multipli linfonodi a livello dell'ilo epatico ed in sede interaortocavale del diametro massimo di circa 30 mm, di possibile significato ripetitivo. Vengono effettuati, inoltre, un radiografia del torace che evidenzia un aumento del terzo arco di sinistra e un ecocardiogramma che risulta nella norma.

Nel sospetto di un ameboma epatico si effettua sierologia per amebe e ricerca diretta nelle feci a fresco, con esito, in entrambi i test, negativo.

Non viene effettuato un esame TC addome per potenziale nefrotossicità del mdc organo-iodato in paziente con IRC al III stadio.

Viene eseguita RM dell'addome con Magnete 1.5 T e acquisizione di sequenze FSE, FIESTA e LAVA, ad immagini T1 e T2 pesate, secondo piani assiali, coronali e sagittali prima e dopo somministrazione di Gadolinio-DTPA per via endovenosa.

L'indagine evidenzia la presenza di una formazione rotondeggiante del diametro massimo di circa 7.5 cm, ipertintensa nelle immagini T2 e T1 pesate, priva di enhancement dopo somministrazione di mdc, localizzata a livello del IV segmento epatico che determina dislocazione dei vasi arteriosi e venosi senza apparenti segni di infiltrazione (Fig.2). Si osserva, inoltre, ipertintensita' di segnale nelle immagini T2 pesate in corrispondenza del peduncolo di sinistra della X vertebra dorsale.

Il quadro descritto appare compatibile con localizzazione extramidollare di mieloma multiplo.

La paziente viene dimessa con diagnosi di MM con localizzazione extramidollare epatica.

Fig. 1) Lesione ipoecogena disomogenea a livello del IV segmento epatico, scarsamente vascolarizzata.

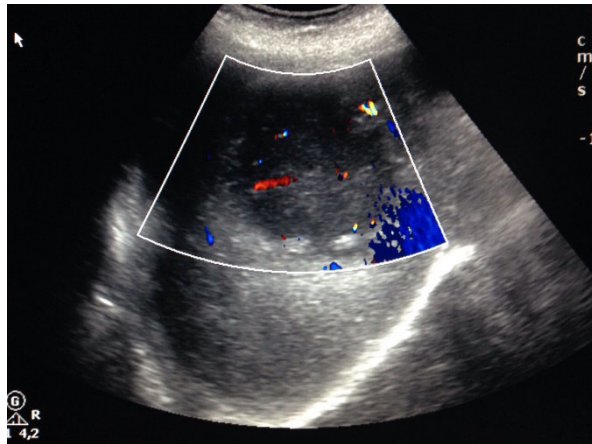
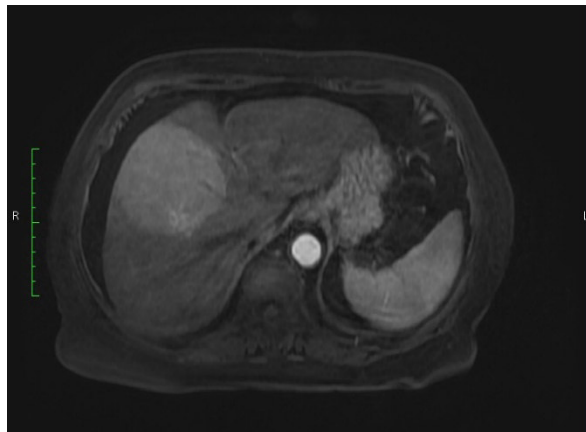


Fig 2) Immagine assiale T1-pesata con soppressione del segnale del grasso; la lesione appare iperintensa rispetto al parenchima circostante senza significativo C.E. dopo somministrazione di mdc.



Bibliografia

1. Multiple Myeloma: Recognition and Management. Enitza D. ENITZA D. George M.D and Richard Sadovsky M.D, M.S., State University of New York Health Science Center, Brooklyn, New York Am Fam Physician. 1999 Apr 1;59(7):1885-1892.
2. Sirohi B, Powles R. Epidemiology and outcomes research for MGUS, myeloma and amyloidosis. Eur J Cancer. 2006;42(11):1671-1683.
3. Bergsagel D. The incidence and epidemiology of plasma cell neoplasms. Stem Cells. 1995;13(suppl 2):1-9.
4. Kyle RA, Therneau TM, Rejkumar SV, et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. N Engl J Med. 2002;346(8):564-569.
5. Multiple Myeloma:Diagnosis and Treatment. Konrad C. Nau, MD, and William D. Lewis, MD, West Virginia University Department of Family Medicine Eastern Division, Harpers Ferry, West Virginia. American Family Physician, Volume 78, Number 7 ♦ October 1, 2008.
6. Smith A, Wisloff F, Samson D, for the UK Myeloma Forum, Nordic Myeloma Study Group, and British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005. Br J Haematol. 2006;132(4):410-451.
7. San Miguel JF, Gutiérrez NC, Mateo G, Orfao A. Conventional diagnostics in multiple myeloma. Eur J Cancer. 2006;42(11):1510-1519.
8. Incidence of extramedullary disease in patients with multiple myeloma in the era of novel therapy, and the activity of pomalidomide on extramedullary mieloma K Detweiler Short,1 SV Rajkumar,1 D Larson,2 F Buadi,1 S Hayman,1 A Dispenzieri,1 M Gertz,1 S Kumar,1J Mikhael,3 V Roy,4 RA Kyle,1 and MQ Lacy1