

Utilidad del PET/TC en Mieloma Múltiple

Casalini Vañek E, De Luca S, Carrera C,
Tisser L, Grana MF, Eyheremendy E.

Hospital Alemán

emiliacasalini@gmail.com

Fecha de recepción: 15/12/2012
Fecha de aprobación: 15/05/2013



ARTÍCULO
ORIGINAL

Ver comentario editorial en página 113

HEMATOLOGÍA, Vol.17 N°2: 107-112
Mayo - Agosto 2013

RESUMEN:

El mieloma múltiple (MM) es una enfermedad hematológica maligna caracterizada por la infiltración de médula ósea por células plasmáticas neoplásicas y la producción de inmunoglobulinas monoclonales. Según la concentración de proteína M en orina y el porcentaje de células plasmáticas en la biopsia de médula ósea, se lo clasifica desde un estadio de Gammapatía monoclonal de significado indeterminado/límite, hasta el Mieloma Múltiple latente/sintomático, pudiendo avanzar de una entidad subclínica hasta el clásico cuadro sintomático. En las últimas décadas el PET-TC baja dosis contribuyó a facilitar la detección, el seguimiento y la valoración de la respuesta terapéutica del MM ya que combina una gran resolución de contraste (sensibilidad) del PET con la gran resolución anatómica de la TC, demostrando una mayor sensibilidad que la valoración radiográfica tradicional para la detección de pequeñas lesiones osteolíticas y similar a la RM en la detección de enfermedad difusa. A su vez, distingue entre el Mieloma Activo de los estadios latentes, mejora la visión de localizaciones extramedulares y diferencia lesiones activas de residuales por lo que es el método más sensible para evaluar la respuesta al tratamiento. Es el método de elección para el estudio del Mieloma Múltiple no secretante, donde se propone como método en el diagnóstico y evaluación de la respuesta al tratamiento.

Palabras Clave: Mieloma Múltiple, PET/TC, Gammapatía monoclonal, plasmocitoma solitario, MM no secretante.

ABSTRACT:

Multiple Myeloma (MM) is a hematologic malignancy characterized by bone marrow infiltration with neoplastic plasma cells and monoclonal immunoglobulins production. Depending on the concentration of M protein in urine and the percentage of plasma cells in bone marrow biopsy, it is classified from a stage of Monoclonal Gammopathy stage of Undetermined Significance / limit, to the latent Multiple Myeloma / symptomatic and can move from a subclinical entity to the classic symptomatic disease. In recent decades, low-dose PET-CT helps facilitate the detection, monitoring and evaluation of therapeutic response of MM as it combines high contrast resolution (sensitivity) of PET with high anatomic resolution of CT, demonstrating greater sensitivity than traditional radiographic evaluation in the detection of small osteolytic lesions and similar to MRI in the detection of diffuse disease. In turn, distinguishes between Active Myeloma latent stages, improves the vision of extramedullary locations, and shows the difference between active and residual lesions. Due to this it is the most sensitive method to assess response to treatment. It is the method of choice for the study of non-secretory multiple myeloma, which is proposed as a diagnostic method and in the evaluation of treatment response.

Keywords: Multiple Myeloma, PET / CT, monoclonal gammopathy, solitary plasmacytoma, non-secretory Multiple Myeloma.

INTRODUCCIÓN:

El MM es un desorden hematológico maligno que se caracteriza por la infiltración de la médula ósea por células plasmáticas neoplásicas.

Esta enfermedad representa el 10% de todos los desórdenes hematológicos malignos.

La detección de compromiso medular y extramedular es un factor importante que pueden influir en el pronóstico y manejo clínico de estos pacientes.

Con el desarrollo de nuevos tratamientos para el mieloma múltiple es importante el diagnóstico adecuado y no invasivo de las lesiones como así también el seguimiento las mismas luego del tratamiento¹.

Una técnica de cuerpo entero que brinde información morfológica y funcional es necesaria para identificar la extensión y los sitios activos de enfermedad².

El objetivo de este trabajo es evaluar la utilidad del PET-TC baja dosis en el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de los pacientes con los diferentes tipos de mieloma múltiple y gammopatías monoclonales, así como también realizar un breve repaso sobre las diferencias en el diagnóstico de dichas entidades clínicas.

MATERIALES Y MÉTODOS:

Se evaluaron 5 pacientes que consultaron en el Hospital Alemán, por diferentes cuadros clínicos sospechosos de MM, desde enero del año 2009 hasta mayo del 2012.

Se utilizó un equipo PET-TC híbrido que combina un tomógrafo de 16 filas con un tomógrafo por emisión de positrones de alta resolución Siemens Biograph 16, (Siemens, Erlangen, Alemania)

Todos los pacientes cumplieron un ayuno de 6 hs. antes del estudio y una dieta con bajo contenido de hidratos de carbono en los días previos, en los que se les recomendó además no realizar ejercicio físico.

Con niveles normales de glucosa en plasma obtenidos, se inyectaron 10 mCi de 18FDG por vía endovenosa. Se los ubicó en una pequeña sala individual calefaccionada y con baja luz y se les indicó reposo. Se administraron 5 mg de alprazolam y 5 ml de contraste oral Tryosom GI solución (Laboratorio Justesa Imagen) diluidos en 1000 ml de agua. Se realizó la adquisición tomográfica 60 minutos después durante la inyección en bolo de 60 ml de contraste

iodado endovenoso Optiray™ con una concentración del 68% (Lab Mallinckrodt).

Las imágenes obtenidas fueron evaluadas individualmente por dos médicos radiólogos y un médico nuclear.

RESULTADOS:

Se evaluaron 5 pacientes, 4 de sexo masculino y 1 de sexo femenino, de entre 48 y 78 años de edad con diagnóstico de confirmado por laboratorio y/o biopsia.

De los 5 pacientes, dos correspondieron a MM, uno a gammapatía monoclonal, uno a plasmocitoma solitario y uno a MM no secretante. En el primero de los casos de MM, el paciente fue derivado a nuestra institución para el estudio de su enfermedad de base. Los hallazgos en PET-TC fueron: múltiples localizaciones óseas hipermetabólicas, entre las que se destacaron una lesión osteolítica con tejido de densidad de partes blandas en el acromion izquierdo y otra de similares características en el ángulo inferior de la escápula homolateral (Figura 1).

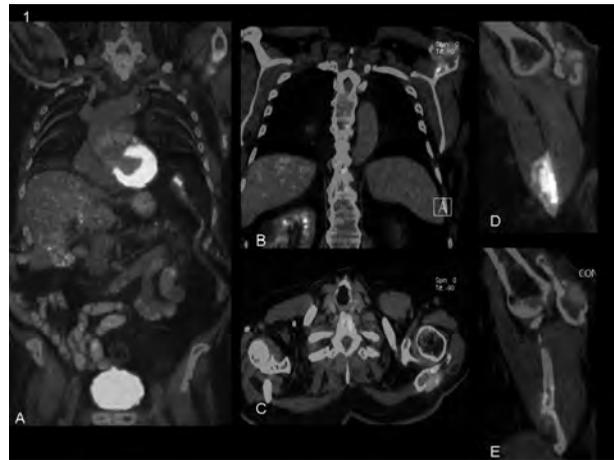


Figura 1: Múltiples localizaciones óseas hipermetabólicas: A-D: Fusión PET/TC coronal, axial y sagital que demuestra lesión osteolítica hiper-metabólica con tejido densidad de partes blandas en el acromion izquierdo y otra lesión similar en el ángulo inferior escapular homolateral.

El segundo de los pacientes consultó por fractura patológica de cadera en el contexto del antecedente de MM, intercurriendo luego con fractura de brazo derecho, por lo que se solicita PET-TC para evaluar el estado de su enfermedad. Los hallazgos mostraron una recaída de la patología de base, observándose lesiones hipermetabólicas con patrón tomográfico mixto y tejido de densidad de partes blandas aso-

ciado en el sector posterolateral derecho del cuerpo vertebral L4 con compresión del saco dural, 9° arco costal posterior derecho y 7° arco costal posterior homolateral (Figura 2).

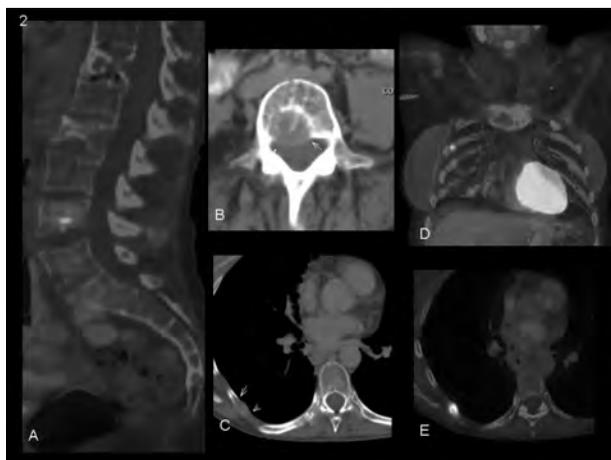


Figura 2: Lesiones hipermetabólicas asociadas a tejido de densidad de partes blandas. A y B: Fusión PET-TC sagital y Tomografía Multislice (TCMS) axial que demuestran una lesión hipermetabólica con patrón tomográfico mixto y componente de partes blandas en el sector posterolateral derecho del cuerpo vertebral L4 con compresión del saco dural. C, D y E: TCMS axial y Fusión PET-TC coronal y axial se observan otras lesiones de similares características en 9° arco costal posterior derecho y 7° arco costal posterior homolateral.

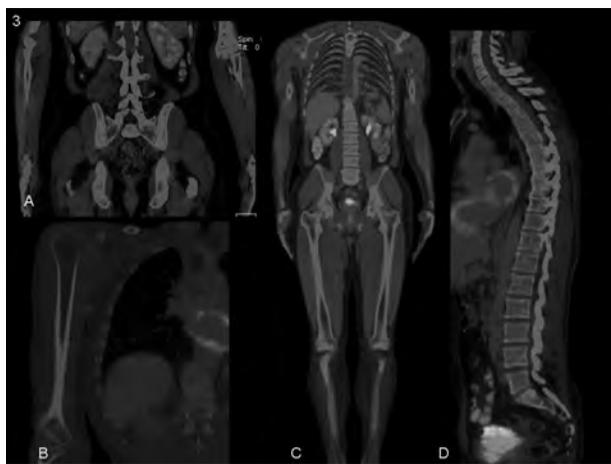


Figura 3: Gammapatía monoclonal: A-D: Fusión PET/TC coronal y sagital, el PET/TC negativo es un hallazgo acorde con el diagnóstico clínico presuntivo de gammapatía monoclonal en estudio. La negatividad descarta enfermedad activa.

El tercer paciente consultó por pérdida de peso y bajos títulos de IgG, por lo que se sospechó gammapatía monoclonal. El caso fue estudiado con osteo-

grama que mostró dudosas lesiones radiolúcidas en huesos largos y calota, por lo que se solicitó PET-TC para su completa evaluación. Este estudio resultó negativo tanto en la existencia de lesiones osteolíticas, como de alteraciones metabólicas. Este hecho avaló una posible gammapatía monoclonal, ya que al ser negativo, descartó enfermedad activa (Figura 3).

El cuarto paciente presentó plasmocitoma de cadenas livianas. Consultó por disestesias a predominio de ambas manos y pies e incipiente dificultad en la deambulación. El PET-TC reveló una lesión osteolítica e hipermetabólica (SUV de 7,1), del arco posterior de C1 asociada a un tejido de densidad de partes blandas con realce homogéneo luego de la administración de contraste endovenoso (Figura 4).

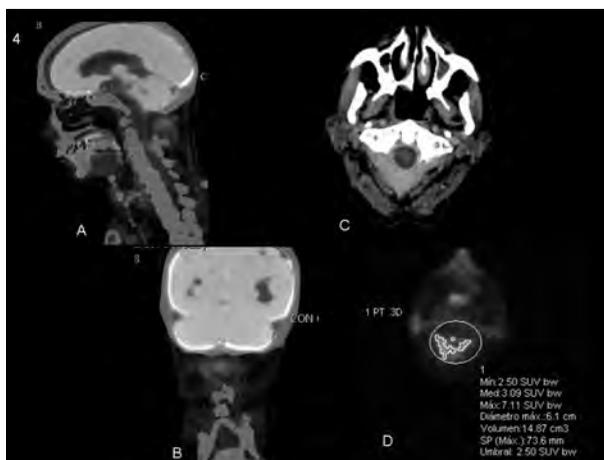


Figura 4: Plasmocitoma: A-D: Fusión PET/TC sagital y coronal, TCMS axial y 3D Fusión PET/TC axial que demuestran lesión osteolítica e hipermetabólica (SUV de 7,1), del arco posterior de C1 asociada a un tejido de densidad de partes blandas con realce homogéneo.

El último de los casos se trató de un paciente con diagnóstico de MM no secretante. El motivo de consulta fue dolor intenso en el punto de inserción del músculo deltoides derecho asociado a una marcada disminución de fuerza. Al examen físico se constató hipotrofia muscular generalizada más evidente en músculos deltoides, supraespinoso, infraespinoso y redondo mayor derechos. Con la evaluación con PET-TC, se observó la presencia de un tejido sólido hipermetabólico que ocupaba el espacio epidural lateral derecho del nivel cervical C4-C5. Además se evidenció una lesión hipermetabólica en la médula ósea en la diáfisis distal femoral izquierda, sin compromiso cortical. En la calota craneana se visualizó además una lesión osteolítica, que con compo-

nente sólido que se extendía hacia el tejido celular subcutáneo. Por último, se observaron dos lesiones hipermetabólicas extramedulares en segmento VIII hepático (Figura 5).

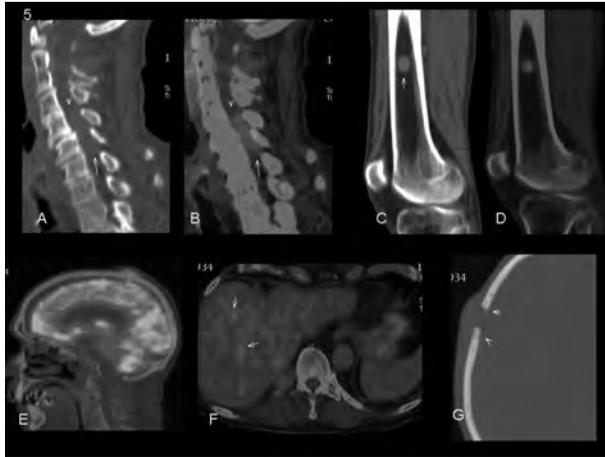


Figura 5: Mieloma Múltiple no secretante: A y B: TC multislice y Fusión PET-TC sagital se observa un tejido sólido hipermetabólico que ocupa el espacio epidural lateral derecho del nivel cervical C4-C5. C y D: TCMS y Fusión PET/TC sagital evidencian lesión intramedular hipermetabólica sin compromiso cortical en diáfisis distal femoral izquierda. E: Fusión PET/TC sagital lesión osteolítica en calota craneana, con componente de partes blandas que se extiende hacia el tejido celular subcutáneo. F: Fusión PET/TC axial demuestra dos lesiones hipermetabólicas en segmento VIII hepático. G: TCMS axial. Lesión osteolítica e hipermetabólica en calota craneana.

DISCUSIÓN

El Mieloma Múltiple es un trastorno hematológico maligno de células B caracterizado por la infiltración de la médula ósea con células plasmáticas neoplásicas y la producción de inmunoglobulinas monoclonales¹.

Afecta al esqueleto en aproximadamente el 80% de los pacientes².

Siendo el tumor óseo maligno más común, constituye el 10% de todas las neoplasias malignas hematológicas y se produce principalmente entre los 40 y 80 años, con mayor incidencia en pacientes de sexo masculino³.

El diagnóstico de MM ha sido basado principalmente en la afectación de la médula ósea, a menudo con dolor, hipercalcemia, anemia, insuficiencia renal crónica y la presencia de proteína M (inmunoglobulina monoclonal) en muestras de sangre, orina o ambos.

Dependiendo del cuadro clínico del paciente, la cantidad de proteína M en orina y el porcentaje de células plasmáticas en el aspirado de médula ósea de cresta ilíaca; la clasificación de la enfermedad puede variar ampliamente dentro de un espectro de trastornos de células plasmáticas que van de la gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) o mieloma múltiple no secretante al MM sintomático, entre otros.

La GMSI se define por la presencia de un suero monoclonal (M) de proteínas <3 g / dl, células plasmáticas de médula ósea de <10% y ausencia de anemia, hipocalcemia, lesiones osteolíticas o insuficiencia renal atribuible al trastorno proliferativo^{2,4}.

En algunos pacientes, el MM puede ser precedido por una fase de GMSI. Estos pacientes tienen un riesgo de progresión a MM de aproximadamente 1% por año luego del diagnóstico³.

Por otro lado, el diagnóstico de MM se basa en criterios específicos que incluyen paraproteinemia, infiltración de células plasmáticas de la médula ósea y lesiones osteolíticas. Aproximadamente el 10.5% de los pacientes tienen un plasmocitoma solitario y dos tercios de estos pacientes pueden progresar a MM, presumiblemente debido a la enfermedad oculta en el momento del diagnóstico inicial¹.

En nuestro trabajo evaluamos a un paciente con sospecha clínica de MM mediante PET-TC que demostró osteólisis del arco posterior de C1, asociado a tejido de densidad de partes con realce

homogéneo e hipermetabólico (SUV de 7,1). El diagnóstico final fue plasmocitoma (Figura 4).

La utilidad del FDG PET / TC en esta patología radica en que facilita la evaluación de la actividad metabólica de las lesiones óseas; las manifestaciones extraóseas de enfermedad y la cuantificación de la actividad metabólica de la médula ósea; en un lapso de tiempo razonable y en un único procedimiento².

La evaluación tomográfica multislice del PET-TC es valiosa ya que proporciona imágenes óseas de alta resolución, que permiten una mayor tasa de detección de lesiones osteolíticas en comparación con la radiografía convencional.

El FDG es un análogo de la glucosa que se marca con un radiofármaco emisor de positrones. Las células metabólicamente activas captan y fosforilan este radiofármaco, permaneciendo éste atrapado dentro de la célula. La resultante acumulación intracelular de la FDG crea una imagen en el PET⁵. El aumento

de la captación se observa en las células tumorales, tejido inflamatorio e infeccioso¹. El punto de corte para determinar un aumento de metabolismo es 2,5 SUV en lesiones mayores a 1 cm y de 1,5 SUV para lesiones entre 0,5 cm y 1 cm, aunque este punto no es absolutamente estricto y no es específico a la hora de diferenciar patología benigna de maligna^{6,7}.

En el caso del MM, la presencia de enfermedad en la médula ósea y el compromiso extramedular en pacientes con MM son factores importantes que influyen tanto en el tratamiento como en el pronóstico del paciente¹. El PET-TC nos permite obtener una evaluación de cuerpo entero en un plazo de tiempo razonable y de este modo poder evaluar lesiones tanto medulares como extramedulares⁶.

Por otra parte el FDG PET-TC es una herramienta única y muy valiosa para la evaluación de la carga de morbilidad en el MM no secretante^{3, 8}. Nuestro paciente con diagnóstico de MM no secretante presentó múltiples lesiones mixtas, observándose en el PET-TC un tejido de densidad de partes blandas en el espacio epidural lateral derecho a nivel cervical de C4-C5, otra lesión intramedular hipermetabólica sin compromiso cortical en diáfisis distal femoral izquierda, una lesión osteolítica en calota craneana asociada a un componente de partes blandas con extensión hacia el tejido celular subcutáneo y dos lesiones hipermetabólicas extramedulares en el segmento VIII hepático (Figura 5)

Los pacientes con GMSI, por lo general no muestran captación de FDG^{2,3}.

Por este motivo, la característica ventajosa más importante del FDG PET-TC es su capacidad para distinguir entre el MM activo (lesiones ávidas) y la GMSI (PET-TC negativo)².

En nuestro caso, en el paciente que se presentó con sospecha de GMSI por datos clínicos y de laboratorio, el examen PET-TC fue negativo con una leve acentuación difusa e inespecífica de la actividad metabólica de la médula ósea de los cuerpos vertebrales, (Figura 3) sin lesiones focales; hallazgos que apoyan el diagnóstico de GMSI.

En los dos casos restantes se obtuvo el diagnóstico definitivo del Mieloma Múltiple. El PET-TC demostró en el primero una lesión osteolítica hipermetabólica con tejido densidad de partes blandas en el acromion izquierdo y otra lesión en el ángulo inferior escapular homolateral. (Figura 1). En el otro caso se observaron lesiones hipermetabólicas con

patrón tomográfico mixto (osteoblástico-osteolítico), asociadas a tejido de densidad de partes blandas en el sector posterolateral derecho del cuerpo vertebral L4 con compresión del saco dural y otras lesiones características en 9° arco costal posterior derecho y 7° arco costal posterior homolateral (Figura 2).

Luego del tratamiento el FDG PET-CT es útil para el seguimiento de la enfermedad, ya que demuestra una respuesta inmediata luego de un tratamiento efectivo, comparado con otros métodos⁹. Un descenso de la captación de FDG representa la disminución de la actividad tumoral en médula ósea demostrando un tratamiento exitoso. La presencia de actividad residual de FDG posterior a la quimioterapia de inducción, presagia un mal pronóstico, y deben ser considerados eventuales cambios en el tratamiento³. Por estas razones el PET-TC, es considerado la herramienta de elección en el seguimiento de la enfermedad luego del tratamiento⁷.

Como el PET-TC también detecta complicaciones inflamatorias e infecciosas⁶, puede ser útil para la detección temprana de las complicaciones terapéuticas, tales como infecciones vasculares como la tromboflebitis séptica, infecciones por catéteres y neutropenia grave que puede dar lugar a modificaciones de la estrategia terapéutica.

Sin embargo, debe tenerse en consideración como falsos positivos los hallazgos infecciosos o inflamatorios².

CONCLUSIÓN:

El FDG PET-TC detecta de forma confiable las lesiones causadas por el MM. Por el contrario, los exámenes negativos apoyan fuertemente el diagnóstico de GMSI.

La enfermedad residual luego del tratamiento y los hallazgos de enfermedad extramedular, son hallazgos indicativos de recidiva y de mal pronóstico.

Asimismo el FDG PET-TC es una herramienta única para la evaluación del MM no secretante.

De esta forma podemos concluir que la combinación PET-TC baja dosis, puede reemplazar al estudio óseo radiológico como Gold Standard.

Declaración de conflictos de intereses

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Miriam A. Bredella, Lynne Steinbach, Gary Caputo y Coll in Value of FDG PET in the Assessment of Patients with Multiple Myeloma, *AJR* 2005;184:1199–1204.
2. Susanne Lütje, Jacky W. J. de Rooy, Sandra Croockewit y Coll in Role of radiography, MRI and FDG-PET/CT in diagnosing, staging and therapeutical evaluation of patients with multiple mieloma, *Ann Hematol* (2009) 88:1161–1168
3. Christopher J. Hanrahan, Carl R. Christensen, Julia R. Crim, in Current concepts in the evaluation of Multiple Myeloma with MR Imaging and FDG PET/TC, *RadioGraphics* 2010; 30:127–142.
4. Kyle A et al in Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br Haematol* 2003, 121:749-757.
5. Kissel J, Brix G, Bellemann ME, et al. Pharmacokinetic analysis of 5-[18F]fluorouracil tissue concentrations measured with positron emission tomography in patients with liver metastases from colorectal adenocarcinoma. *Cancer Res* 1997;57:3415–3423
6. Elena Zamagni and Michele Cavo in The role of imaging techniques in the management of multiple myeloma, *British Journal of Haematology*, 2012.
7. P. Spinnato, A. Bazzocchi, A. Brioli, C. Nanni, E. Zamagni, U. Albisinni, M. Cavo, S. Fanti, G. Battista, E. Salizzoni in Contrast enhanced MRI and 18F-FDG PET-CT in the assessment of multiple myeloma: A comparison of results in different phases of the disease, *European Journal of Radiology*, *European Journal of Radiology*, 2012
8. Brian G.M. Durie, Alan D. Waxman,; Alessandro D'Agnolo in Whole- body 18F-FDG PET Identifies High-Risk Myeloma, *J Nucl Med* 2002; 43:1457–146.
9. Elena Zamagni, Francesca Patriarca, Cristina Nanni, Beatrice Zannetti, Emanuela Englaro, Annalisa Pezzi, in Prognostic relevance of 18-F FDG PET/CT in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with up-front autologous transplantation, *Blood*. 2011 Dec 1;118(23):5989-95. doi: 10.1182/blood-2011-06-361386. Epub 2011 Sep 6.