

Serie ósea en pacientes con gammapatía monoclonal. Valor actual de la técnica en el estudio de lesiones óseas.

Tipo: Presentación Electrónica Científica

Autores: **Maria Del Carmen Alcántara Zafra**, Francisca Cegarra Navarro, Laura Abenza Oliva, Maria Jesús Fernández Ferrando, Maria Victoria Redondo Carazo, Lucía Sánchez Alonso

Objetivos

La serie ósea radiológica (SO) es la técnica de imagen de elección en la evaluación inicial de pacientes con gammapatía monoclonal, pero presenta baja sensibilidad y especificidad.

Se pretende, por un lado, repasar las gammapatías monoclonales, las diferentes técnicas de imagen disponibles para el estudio de la afectación medular y las recomendaciones de las guías actuales. Además de exponer cuál es la situación en nuestro centro.

Material y métodos

Las gammapatías monoclonales (GM) son un grupo de enfermedades caracterizadas por el aumento de un clon de células plasmáticas en médula ósea y de una inmunoglobulina en sangre periférica u orina, entre las que se encuentran:

- El **mieloma múltiple** (aproximadamente el 20% de pacientes con GM) es un tumor de células plasmáticas caracterizado por la presencia de anemia, hipercalcemia, insuficiencia renal, lesiones óseas líticas, dolores óseos, fracturas patológicas y compresión medular. Presentan pico monoclonal en sangre y/o orina y proliferación clonal de células plasmáticas en MO mayor del 10%
- **Plasmocitoma óseo solitario (POS):** consiste en una lesión ósea solitaria que en la biopsia muestra infiltración por células plasmáticas. Estos pacientes muestran ausencia de lesiones óseas líticas en la SO, ausencia de proliferación clonal en médula ósea (MO) y ausencia de anemia, hipercalcemia o afectación renal. Aunque el tratamiento con RT es curativo, muchos de estos pacientes desarrollan un MM debido, bien a que el diagnóstico inicial no fue adecuado y no se detectaron lesiones óseas en la SO, bien a que la mayoría de estos pacientes presentan progresión a MM en los tres primeros años tras el diagnóstico.
- **Mieloma silente:** pacientes asintomáticos que presentan nivel de paraproteína en sangre periférica igual o mayor de 3g/dl y/o proliferación clonal de células plasmáticas en MO mayor del 10%, sin afectación orgánica. Supone el 15-20% de los pacientes con MM y presentan una media de

progresión a mieloma del 10% al año en los 5 primeros años.

- **Gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI):** suponen la mitad de los pacientes con GM y se define por la existencia en sangre de componente monoclonal inferior a 3 gr/dl, ausencia de lesiones líticas, anemia, hipercalcemia, insuficiencia renal y una proporción de células plasmáticas en MO inferior o igual al 10% (y entre 10-30% en las gammapatías monoclonales de significado borderline –GMSB-). Por definición no se asocia a lesiones óseas aunque es común que estos pacientes presenten osteopenia con el aumento del riesgo de fractura vertebral respecto a la población normal. A veces es difícil diferenciar entre un mieloma precoz y GMSI, ya que en muchos pacientes la fase de mieloma está precedida por la de GMSI, que tiene un riesgo acumulado de progresión a mieloma de un 1% al año. La ausencia de lesiones en RM ayuda a diferenciar una de otra entidad. El riesgo de progresión a MM es del 1% al año.

Todas las gammapatías monoclonales tienen riesgo de progresión a MM, pudiendo estratificar el riesgo en función del porcentaje de células plasmáticas en MO y de componente monoclonal en sangre periférica.

El MM se clasifica en función del sistema de Durie y Salmon, que está basado en los niveles de hemoglobina, calcio, componente monoclonal y la existencia de afectación ósea según técnica de rx simple. El desarrollo de otras técnicas de imagen, en comparación con la rx y la biopsia no selectiva del hueso ilíaco, han permitido mejorar la sensibilidad para la detección de infiltración medular, por lo que en 2006 el sistema de Durie y Salmon se adaptó a la incorporación de las mismas, RM y PET con 18FDG-TC (sistema de Durie y Salmon Plus). **Fig 1.**

Hasta el 90% de los pacientes con mieloma desarrollan lesiones óseas líticas durante el curso de su enfermedad, afectando de manera predominante al esqueleto axial (calota, columna vertebral, costillas y pelvis), así como a los extremos proximales de húmeros y fémures. Es excepcional la afectación distal a codos y rodillas.

El 10% restante se presentan con osteopenia y osteoporosis al diagnóstico.

No existe un amplio consenso ni estandarización en cuanto a las técnicas de imagen que deberían llevarse a cabo para el diagnóstico y, sobre todo, para el seguimiento de la afectación de médula ósea existente en el GM. Veamos las posibilidades existentes:

- Serie ósea radiológica: debe incluir proyecciones de esqueleto axial (calota, parrilla costal, dos proyecciones de columna vertebral, pelvis) y de esqueleto apendicular, al menos los extremos proximales de miembros superiores e inferiores y proyecciones adicionales en el caso de sintomatología en otra localización (**fig 2**). Se debe realizar a todos los pacientes al diagnóstico. No tiene valor en el seguimiento, salvo sospecha de progresión.

El 80% de los pacientes con mieloma tendrán afectación en alguna localización en la SO. Se pueden observar lesiones óseas líticas sin halo de esclerosis, festoneado endostal, patrón apolillado, osteoporosis difusa. La presencia de lesiones líticas es un criterio diagnóstico de mieloma. La presencia de lesiones líticas incluso en paciente asintomáticos, es un predictor de progresión, y por tanto, requiere tratamiento. La principal limitación de la técnica es la falta de sensibilidad, ya que requiere la pérdida de, al menos entre un 30-50% del hueso trabecular para detectar lesión ósea; otras limitaciones son: falta de sensibilidad en la osteopenia (que a su vez es un predictor de colapso vertebral), mala visualización de algunas localizaciones, fallos para ver la respuesta al tratamiento, variabilidad interobservador, demasiadas y forzadas proyecciones que son incómodas para este tipo de pacientes, con la consecuente dosis de radiación. **Fig 3**

- TCMD: con respecto a la serie ósea aporta las siguientes ventajas: detecta lesiones líticas pequeñas, la adquisición de imágenes es más rápida, permite la reconstrucción 3D, valora mejor los tejidos blandos (y ayuda a la toma de muestras de biopsia), mayor sensibilidad y especificidad, permite la estimación del riesgo de fractura y es una técnica excelente para la planificación de radioterapia, toma de biopsia e intervención quirúrgica. La principal desventaja es la dosis de

radiación, que es hasta 1.3-3 veces mayor que en la serie ósea (aunque en algunos centros se están llevando a cabo protocolos de baja dosis que sustituyan a la SO). La TC de columna completa debería ser considerada como exploración de elección en aquellos pacientes sintomáticos sin osteolisis en la SO, para planificación quirúrgica/radioterápica y la toma de biopsias. **Fig 4**

- RM de columna vertebral o de cuerpo completo: es la técnica ideal para valorar el grado de infiltración celular en MO, antes que la destrucción sea visible en Rx convencional; predice el riesgo de fractura vertebral (los pacientes que tiene 10 o más lesiones vertebrales presentan un riesgo de 6-10 veces mayor de padecer fractura vertebral); valora partes blandas, compresión radicular y medular; es capaz de distinguir entre fractura benigna y maligna (en fracturas benignas, se puede ver un fragmento retropulsado, reemplazamiento no total de médula ósea, el componente de partes blandas es inferior a 1 cm y se puede ver una banda horizontal de captación de contraste que corresponde con el trazo de fractura; en las fracturas malignas el muro posterior es convexo hacia el canal espinal, se puede observar una masa de partes blandas epidural, verse disminución de señal en T1 o aumento en T2 o T1 con gadolinio en todo el cuerpo vertebral con afectación de elementos posteriores). **Fig 5 y 6.**

Las secuencias más representativas serían aquellas potenciadas en T1, T2, STIR y T1 supresión grasa tras la administración de gadolinio (aunque esta última es una secuencia prescindible al diagnóstico, ya que no detecta mayor número de lesiones óseas que el resto, aunque sí es importante de cara a la evaluación postratamiento, ya que en pacientes respondedores cambia el patrón de captación, mostrando realce en anillo). Las secuencias de difusión ayudan a diferenciar fractura por insuficiencia de fractura patológica, aunque aún disponemos de pocos datos respecto a la eficacia de esta secuencia.

En cuanto a la extensión de MO a examinar con RM hay datos de que la RM de cuerpo completo es superior a la SO, sin embargo no ocurre lo mismo con las RM de columna completa, ya que no se detectarían lesiones apendiculares.

Se observan tres patrones de afectación medular en el MM:

1. Lesiones focales: presentan una señal en T1 más baja que la MO amarilla y ligeramente hipointensa o isointensa que la roja; en T2 son hiperintensas con respecto a MO roja y amarilla y presentan realce tras gadolinio.
2. Afectación difusa medular: la MO está completamente sustituida por células plasmáticas. Los discos intervertebrales se muestran hiperintensos o isointensos a la médula afectada. En T1 se observa un descenso de señal y en T2 un aumento variable, realza con el contraste
3. Patrón en sal y pimienta, microndular o variegado: patrón de MO muy heterogéneo, sin claras lesiones focales. **Fig 7**

Las lesiones óseas habitualmente se acompañan de disrupción cortical y componente de partes blandas

- PET TC con 18 FDG: aunque no es objeto de esta revisión, representa un papel fundamental en la evolución tras el tratamiento de estos pacientes.

De acuerdo a las guías que establecieron en el 2009 por el IMWG (International Myeloma Working Group), la serie ósea radiológica es la técnica de imagen de elección al diagnóstico de las GM. Debería practicarse RM de cuerpo completo en determinadas circunstancias:

- En pacientes con MM y serie ósea normal, ya que puede cambiar el estadio (Durie y Salmon Plus), el tratamiento y pronóstico.
- A todos los pacientes con sospecha de POS y serie ósea normal, independientemente de la localización del plasmocitoma, para descartar un MM enmascarado.
- En pacientes con GMSI/GMSB y serie ósea normal.

No existe ningún protocolo establecido en cuanto a la técnica de imagen para la evaluación de la

respuesta al tratamiento, aunque se postulas que las mejores técnicas de imagen serían el PET-TC con 18-DFG y la RM de cuerpo completo.

Además, la RM está recomendada en cualquier paciente con GM y sospecha de fractura vertebral, compresión medular o de raíces nerviosas; la TCMD estaría recomendada para la planificación de radioterapia/quirúrgica o como guía para toma de biopsia.

En nuestro centro, hemos llevado a cabo un estudio retrospectivo de pacientes con gammapatía monoclonal, que se han realizado SO al inicio del diagnóstico entre enero de 2013 y agosto de 2015. Pretendemos evaluar el valor de la técnica y si se han realizado las exploraciones de imagen adecuadas a las guías actuales de grupo del trabajo internacional del mieloma.

Se comparan los resultados de la serie ósea con el resultado de otras técnicas de imagen (RM, TC).

Imágenes en esta sección:



Fig 2. Proyecciones radiológicas incluidas en la serie ósea completa realizada a pacientes con sospecha de gammapatía monoclonal: esqueleto axial (calota, columna dorso-lumbar, parrilla costal y pelvis) y extremo proximal de miembros superiores e inferiores. Se añaden proyecciones complementarias en las localizaciones donde el paciente presenta dolor.

Fig. 2: Fig 2

Fig 9. Pacientes con lesiones óseas características en la serie ósea.

Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4
GMSI	GMSI	MM	MM
RM descarta lesiones (FP)	No se confirma mediante otras técnicas	RM con lesiones	RM con lesiones
En seguimiento	En seguimiento	Tratamiento activo	Tratamiento activo

Fig. 9: Fig 9.

Resultados

Disponemos de una muestra de 47 pacientes, 33 con gammapatía monoclonal de significado incierto, 3 pacientes con mieloma múltiple y 11 con pico monoclonal (que resultó ser transitorio o no se confirmó con electroforesis). **Fig 8.**

En la distribución por sexos, 24 fueron hombres (51.1%) y 23 mujeres (48.9%), con una media de edad para ambos grupos de 68 años.

La **SO evidenció lesiones óseas líticas** en 4 pacientes (8.5%), en 2 de éstos (50%) se confirmó la presencia de lesiones mediante RM de columna completa. En 1 de ellos se descartó la presencia de lesiones mediante RM (falso positivo) y en otro no se llevó a cabo ninguna exploración adicional. **Fig 9.**

La **SO no mostró lesiones óseas líticas** en 32 pacientes (68%), de los cuales en 3 (1%) fueron confirmadas mediante RM de columna completa y en 4 (1.2%) mediante TC de columna. En 25 de éstos (78%) no se realizó ninguna exploración adicional.

Nos referimos a **SO “dudosas”** a aquellas lesiones óseas focales no claramente sospechosas (y que se podrían confundir con granulaciones aracnoideas en el cráneo, geodas subcondrales...). Se observan en 7 pacientes (14.8%) y de éstos se descarta bien mediante RM o mediante TC en 4 pacientes (57%). En el

resto no se comprueba mediante otra técnica de imagen y se decide seguimiento de los pacientes (diagnosticados uno de ellos de GMSI y otros dos pico monoclonal autolimitado).

4 pacientes presentan “patrón inespecífico” (8.5%), definido como alteraciones inespecíficas en la médula ósea como pudieran ser la pérdida de densidad focal o generalizada. Se confirma la ausencia de lesiones mediante RM de columna completa en 2 de ellos y en los otros dos no se realizan exploraciones adicionales (uno de ellos es un paciente con mieloma que por motivos que desconocemos no continúa seguimiento en la consulta de Hematología).

Imágenes en esta sección:

Durie and Salmon Plus System for Staging of Multiple Myeloma		
Stage*	Laboratory Findings [‡]	Imaging Findings [‡]
IA [§]	≥10% plasma cells	Limited disease or plasmacytoma
IB	≥10% plasma cells, end organ damage	Mild diffuse disease, <5 focal lesions,
IIA, IIB	≥10% plasma cells, end organ damage	Moderate diffuse disease, 5–20 focal lesions
IIIA, IIIB	≥10% plasma cells, end organ damage	Severe diffuse disease, >20 focal lesions

Source.—Reference 9.

*In addition to the laboratory and imaging findings listed in the table, stage A disease is indicated by a serum creatinine level of less than 2.0 mg/dL and no imaging findings of extramedullary involvement, and stage B disease is characterized by a serum creatinine level of more than 2.0 mg/dL, imaging findings of extramedullary involvement, or both.

[‡]Indicators of end organ damage are an elevated blood calcium level, renal insufficiency, anemia, and bone abnormalities.

[‡]In MGUS, unlike multiple myeloma, no evidence of bone marrow disease is seen at imaging. In multiple myeloma, the degree of diffuse marrow infiltration is assessed on T1-weighted images and categorized as mild (micronodular or “salt-and-pepper”), moderate (marrow signal intensity lower than normal but still contrasting with that of the intervertebral disks), or severe (marrow signal intensity equal to or lower than signal intensity of the disks).

[§]Smoldering multiple myeloma is classified as stage IA disease.

Fig. 1. Sistema de Durie y Salmon Plus, en la que se incluyen técnicas de RM y PET TC para la detección de lesiones óseas. Referencia bibliográfica 1: Hanrahan C, Christensen C, Crim J. Current Concepts in the Evaluation of Multiple Myeloma with MR Imaging and FDG PET/CT1. RadioGraphics 2010; 30:127–142

Fig. 1: fig 1.



Fig 3. Paciente con sospecha de mieloma con múltiples lesiones óseas líticas en huesos iliacos y calota

Fig. 3: Fig 3.



Fig 4. Paciente con diagnóstico de MM que presenta lesiones óseas líticas en calota, pelvis, diáfisis proximal del fémur. En la Rx de columna lumbar se observan cambios degenerativos, con acunamientos vertebrales múltiples, sin claras lesiones focales óseas. En la TC de columna dorso-lumbar, se demuestra alteración de patrón de médula ósea, radioluciente, con algunas lesiones focales líticas, no apreciables en rx. No asociaba masa de partes blandas, aunque sí afectación de elementos posteriores vertebrales.

Fig. 4: Fig 4



Fig 5. Fracturas de etiología maligna. Paciente de 80 años con mieloma múltiple, sin antecedentes de traumatismo. Rx lateral, RM en secuencias potenciadas en T1, T2 y STIR de columna lumbar. Fractura con hundimiento significativo de los cuerpos vertebrales L2 y L3 ,con alteración de señal de la médula ósea de dichos cuerpos vertebrales, con comportamiento hipointenso en T1, intermedio en T2 y ligeramente hiperintenso en STIR (cronología subaguda). El margen postero-superior del cuerpo vertebral L3 impronta en el canal espinal.

Fig. 5: Fig 5

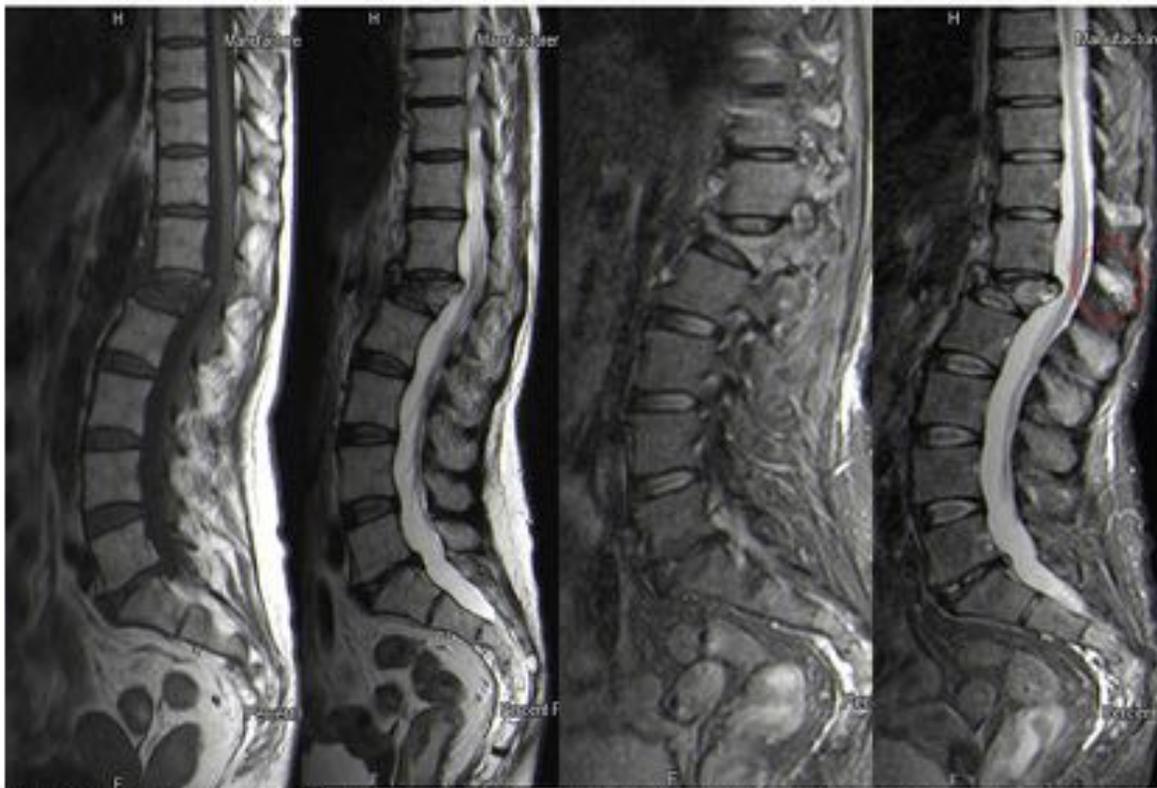


Fig 6. RM de columna lumbar potenciadas en secuencias T1, T2 y STIR (dos cortes) en paciente con cáncer de mama, que presenta caída. Fractura en L1 retropulsión de fragmento hacia el canal medular (signo de fractura traumática) y compresión del espacio epidural anterior, con leve-moderada estenosis del canal, sin signos de mielopatía. Aumento de la intensidad de señal en STIR en cuerpo de dicha vértebra y en la apófisis espinosa- círculo rojo- (signo de fractura patológica). Probablemente se trate de una fractura traumática tras la caída de la paciente, en una vértebra infiltrada de células tumorales, de ahí que presente características mixtas.

Fig. 6: Fig 6.



Fig 7. paciente con MM con lesiones líticas en calota, en el que no se aprecian lesiones en la columna dorsal, dada la baja sensibilidad y la superposición de imágenes en la rx. En secuencias potenciadas en T1 y STIR, se observa un patrón de médula ósea heterogéneo, parcheado, con focos de hipointensidad en T1 que se correlacionan con otros de hiperintensidad en STIR (patrón en sal y pimienta) sugestivos de infiltración medular.

Fig. 7: Fig 7.

Patologías por las que se realizaron estudios de serie ósea

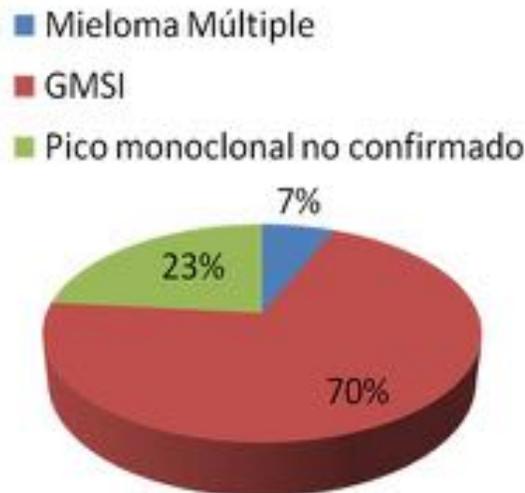


Fig 8.

Fig. 8: Fig 8.

Conclusiones

- Según las guías recientes del Grupo de Trabajo Internacional del Mieloma, debería practicarse una RM de cuerpo completo a aquellos pacientes con GM con serie ósea sin lesiones líticas para descartar de forma precoz la afectación ósea, evitar errores de diagnóstico e infraestadificación y detectar patrones de osteopenia. En nuestro centro no nos consta que se esté realizando así en un alto porcentaje de los pacientes estudiados.
- La mayor parte de los pacientes con SO dudosa o inespecífica, no mostraron lesiones en otras técnicas y sólo la mitad de los que presentaban lesiones inequívocas fueron confirmadas por otras técnicas, hallazgos que pudieran ser debidos al hecho de la baja sensibilidad y especificidad de la técnica.
- La práctica de realizar SO ante un pico monoclonal aislado, transitorio o no confirmado mediante técnicas de electroforesis en plasma, además de la dosis no despreciable de radiación ionizante, no presenta indicación en la actualidad.

Bibliografía / Referencias

1. Hanrahan C, Christensen C, Crim J. Current Concepts in the Evaluation of Multiple Myeloma with MR Imaging and FDG PET/CT1. *RadioGraphics* 2010; 30:127–142.
2. Dimopoulos M, Terpos E, Comenzo RL, et al. International mieloma working group consensus statement and guidelines regarding the current role of imaging techniques in the diagnosis and monitoring of multiple myeloma. *Leukemia* 2009; 23:1545-1556
3. Ferraro R, Agarwal A, Martin-Macintosh E, et al. MR imaging anf PET/CT in the diagnosis and management of multiple mieloma. *RadioGraphics* 2015; 35:438-458