

**seram** 34

Sociedad Española de Radiología Médica

Congreso Nacional

PAMPLONA 24 MAYO  
27 2018

Palacio de Congresos Baluarte

23 mayo Cursos Precongreso

# **RM y RM de Cuerpo Entero con secuencias de Difusión: Utilidad en el manejo de los pacientes con Mieloma Múltiple**

Hospital Universitario de  
Móstoles, Madrid,  
España

Carolina Calvo Corbella, Radióloga  
M<sup>a</sup> Angeles Andreu Costa , Hematóloga



Fig. 1: Múltiples lesiones líticas de bordes bien definidos de varios tamaños dispersas en la calota ("en gotas de lluvia") típico del MM.

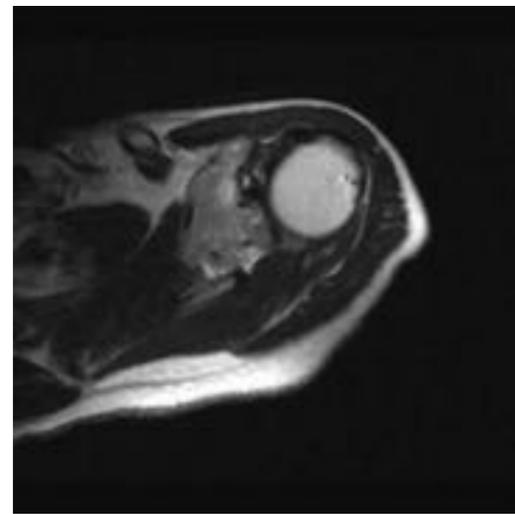


Fig. 2, 3: Radiografía simple y secuencia de RM potenciada en T2. Lesión lítica en el acromion que muestra extensión a toda la escápula sin hallazgos adicionales.



Fig. 4: Pequeña lesión lítica intertrocantérica en MM.

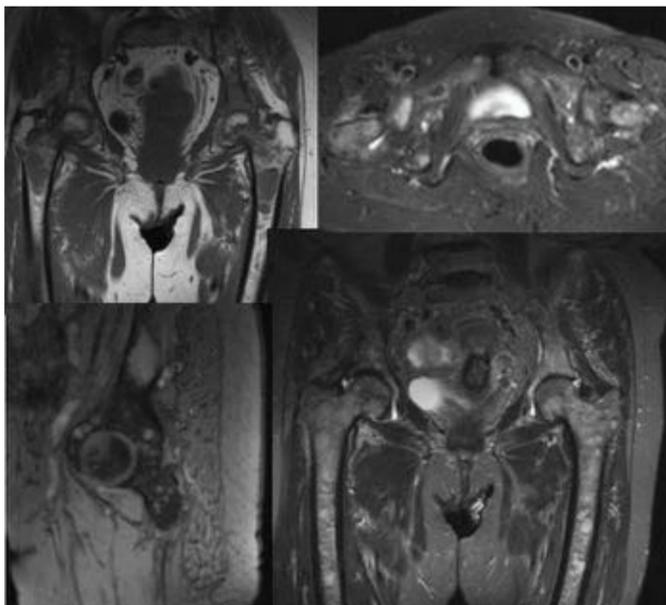


Fig. 5: Múltiples lesiones óseas mielomatosas en el esqueleto axial.

En 2009, la presencia de lesiones óseas en la Serie Ósea se incluía en la definición de Mieloma Múltiple (MM) sintomático y la RM no se consideraba para el diagnóstico. (Fig.1 A 5)

Sin embargo, la detección de lesiones óseas con Radiografías convencionales es muy limitada porque

- 30% to 50% del hueso trabecular debe estar infiltrado para que se identifique una lesión osteolítica,

- las radiografías permiten una evaluación subóptima de la columna y pelvis

- no detectan la osteoporosis.

Así que los pacientes sin criterios CRAB con lesiones óseas focales en RM (no detectadas en Radiología simple) se consideraba que tenían un Mieloma Quiescente y no se trataban.

La gammagrafía ósea con trazadores marcados con Tecnecio radioactivo no es útil en el manejo del MM, porque no muestra hallazgos en pacientes con lesiones líticas mielomatosas que no inducen reacción osteoblástica.

**La RM y la RM de Cuerpo Entero con secuencias de Difusión han cambiado el manejo de los pacientes con MM.**

## MIELOMA MÚLTIPLE: GENERALIDADES

- MM ocurre por una proliferación monoclonal de células plasmáticas malignas que producen inmunoglobulinas (comúnmente IgG) e infiltran los tejidos hematopoyéticos (como la médula roja).
- MM supone aproximadamente el 1% de todos los cánceres, más del 10% de las neoplasias malignas hematológicas en los EEUU.
- Es una enfermedad de gente de edad avanzada (la edad media al diagnóstico es de 65 a 70 años ).
- La causa del MM es *desconocida, aunque la exposición a la radiación, los compuestos químicos* (como el benceno) y otros tóxicos pueden tener influencia.
- El diagnóstico del MM a menudo se sospecha por una o más de las siguientes presentaciones clínicas:
  - dolor óseo o fractura patológica con detección de lesiones líticas en distintas modalidades de imagen
  - aumento total de la concentración de proteínas séricas y/o la presencia de un pico monoclonal de proteína en la orina o suero.
  - Signos o síntomas sistémicos sugestivos de malignidad, como anemia inexplicable
  - hipercalcemia
  - insuficiencia renal aguda o síndrome nefrótico causado por amiloidosis de inmunoglobulinas de cadenas ligeras.

## **MIELOMA MÚLTIPLE : PRESENTACIÓN CLÍNICA**

-Anemia (73%) relacionada con el reemplazamiento de la médula ósea, daño renal o por dilución en el caso de proteína M pesada. Es normocrómica y normocítica ( $Hb \leq 12$  g/dL).

-Dolor óseo (58%) relacionado con las lesiones líticas.

-Enfermedad renal con creatinina elevada (48%) ( $>2$  mg/dL). Dos causas principales de insuficiencia renal en pacientes con MM son la nefropatía de cadenas ligeras (riñón de mieloma) y la hipercalcemia.

Otras causas de daño renal incluyen la amiloidosis de cadenas ligeras, enfermedad por depósito de cadenas ligeras y el daño renal por los fármacos.

-Fatiga/debilidad generalizada – 32 %

-Hipercalcemia (28 %). Ca sérico  $\geq 11$  mg/dL

-Pérdida de peso – 24 %, la mitad de los cuales han perdido  $\geq 9$  kg

-Síntomas y signos presentes en el 5% o menos incluyen parestesias (5 %), hepatomegalia (4 %), esplenomegalia (1 %), linfadenopatía (1 %) y fiebre (0.7 %).

Enfermedad neurológica— radiculopatía en el área torácica o lumbosacra, es la complicación neurológica más frecuente.

Infección — los pacientes están en riesgo sobre todo por la disfunción inmune que resulta de los linfocitos de función anormal, la supresión de la función de las células plasmáticas y la hipogammaglobulinemia.

## MIELOMA MÚLTIPLE: HALLAZGOS DE LABORATORIO

Gammapatía monoclonal (97%). Proteína monoclonal (M) producida y secretada por las células plasmáticas malignas, que puede detectarse mediante electroforesis de proteínas del suero (SPEP) (Fig.6) y / o de una alícuota de la orina (UPEP) de una colección de 24 horas en 82% de los pacientes. La inmunofijación del suero y la orina aumenta la sensibilidad al 93%. Se realiza el estudio de la cadena ligera libre en suero (FLC) o de la proteína monoclonal en orina (electroforesis de proteína en orina e inmunofijación de la orina), la sensibilidad aumenta al 97 % o más. (Fig.6,7)

- IgG: 52 %
- IgA: 21 %
- Sólo cadenas ligeras  
Kappa o lambda (Bence Jones):  
16 %
- IgD: 2 %
- Biclonal: 2 %
- IgM: 0,5 %
- Negativo: 6.5 %

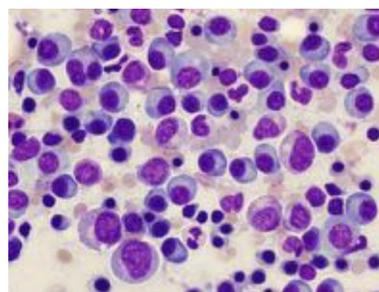


Fig. 6. Los frotis de aspirado de médula ósea muestran células plasmáticas de aspecto maduro con núcleos situados excéntricamente y zonas prominentes de Golgi

- **Mieloma no secretor:** aproximadamente el 3 % de los pacientes con MM no tienen proteína M en el suero o la orina en la inmunofijación. Sin embargo, en el 60% de los pacientes con mieloma que tienen una inmunofijación normal en suero y orina, se pueden detectar cadenas ligeras libres monoclonales en el suero utilizando ensayos FLC. El ensayo FLC mide los niveles séricos de cadena ligera kappa y lambda, que luego pueden expresarse como una relación FLC kappa / lambda.

- **Mieloma oligo-secretor:** aproximadamente del 5 al 10 % de los pacientes con MM tienen mieloma oligo-secretor en el momento del diagnóstico, definido como la ausencia de enfermedad medible en suero u orina mediante los siguientes parámetros:

Proteína M sérica <1 g / dL y proteína M urinaria <200 mg / 24 horas

- Formación de “rouleaux” en el frotis periférico: cuando los glóbulos rojos adquieren la apariencia de una pila de monedas en suspensiones diluidas de sangre (> 50%), leucopenia (20%) y trombocitopenia (5%).

- El examen de médula ósea y la biopsia son un componente clave para el diagnóstico de MM. (Fig.8)

Fig. 7. (A) El **trazado densitómetro** de estos hallazgos revela un pico alto y de base estrecha (\*) de movilidad gamma y se ha comparado con un “pico de iglesia”. La banda monoclonal tiene una apariencia densitométrica similar a la de la albúmina (Alb) y una reducción en la banda gamma policlonal normal. (B) Una banda densa, localizada (\*) que representa una proteína monoclonal gamma se ve en la electroforesis de proteínas séricas en gel de agarosa (ánodo a la izquierda). Referencias: Kyle RA, Rajkumar SV. Trastornos de células plasmáticas. En: Cecil libro de texto de medicina, 22ª ed. 2004 Elsevier.

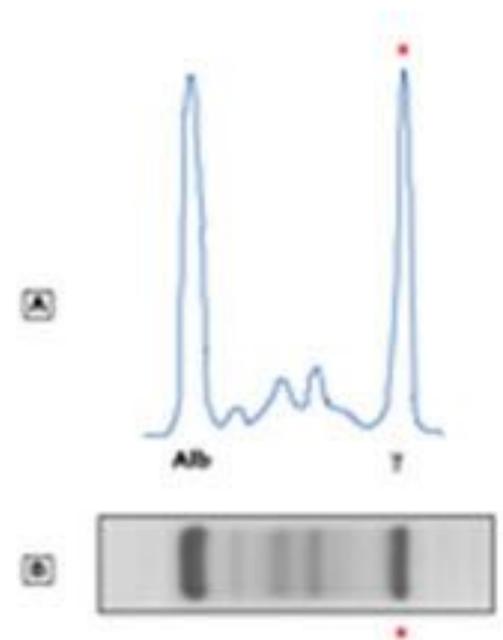
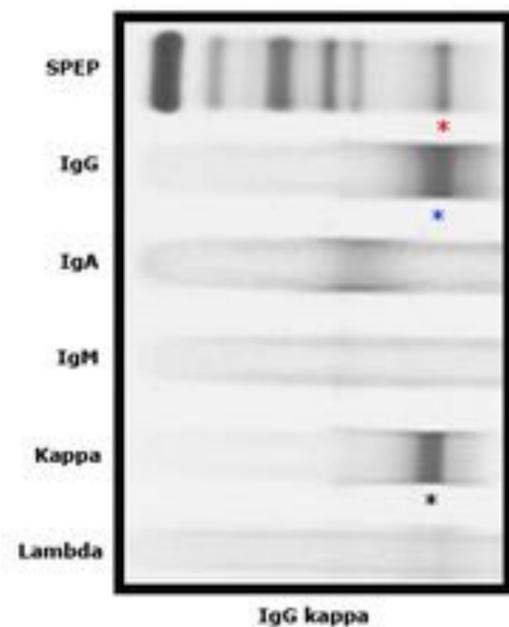


Fig. 8. **Patrón electroforético** de proteína sérica (SPEP) y patrón de inmunofijación de una sola muestra de suero con antisuero de cadenas pesadas de IgG, IgA e IgM, y con cadenas ligeras kappa y lambda. Muestra una banda discreta en SPEP (asterisco rojo) y una banda con movilidad similar que reacciona solo con el antisuero contra IgG (asterisco azul) y la cadena ligera kappa (asterisco negro), indicativa de una proteína monoclonal IgG kappa. Referencias: Kyle RA, Rajkumar SV. Trastornos de células plasmáticas. En: Cecil libro de texto de la medicina, 22 ed. 2004 Elsevier.



## VALOR DE LA RM: CONSENSOS

1. La RM es la mejor modalidad de imagen para el estudio de la médula ósea porque tiene más sensibilidad para la detección precoz de las lesiones de MM, antes de que causen destrucción ósea, en comparación con otros métodos de imagen. Así que es la técnica elección para la detección de la infiltración de la médula ósea en el MM (grado A) .
2. La RM es de elección para el estudio de las lesiones dolorosas en el MM y para evaluar la compresión de la médula (grado A).
3. La RM de la columna y pelvis puede detectar aproximadamente el 90% de las lesiones focales en el MM así que puede realizarse si no está disponible la RM de cuerpo entero (grade B).
4. La RM es útil para la evaluación de las fracturas vertebrales, especialmente en el mieloma no activo, ya que puede haber fracturas osteoporóticas (grade B).

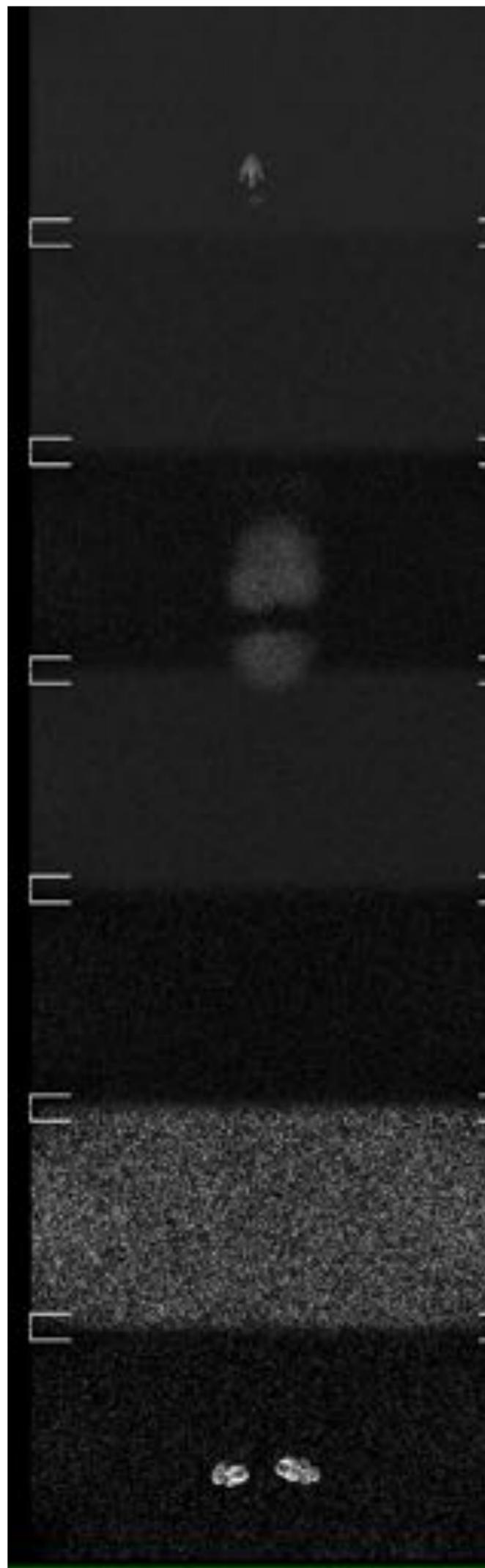
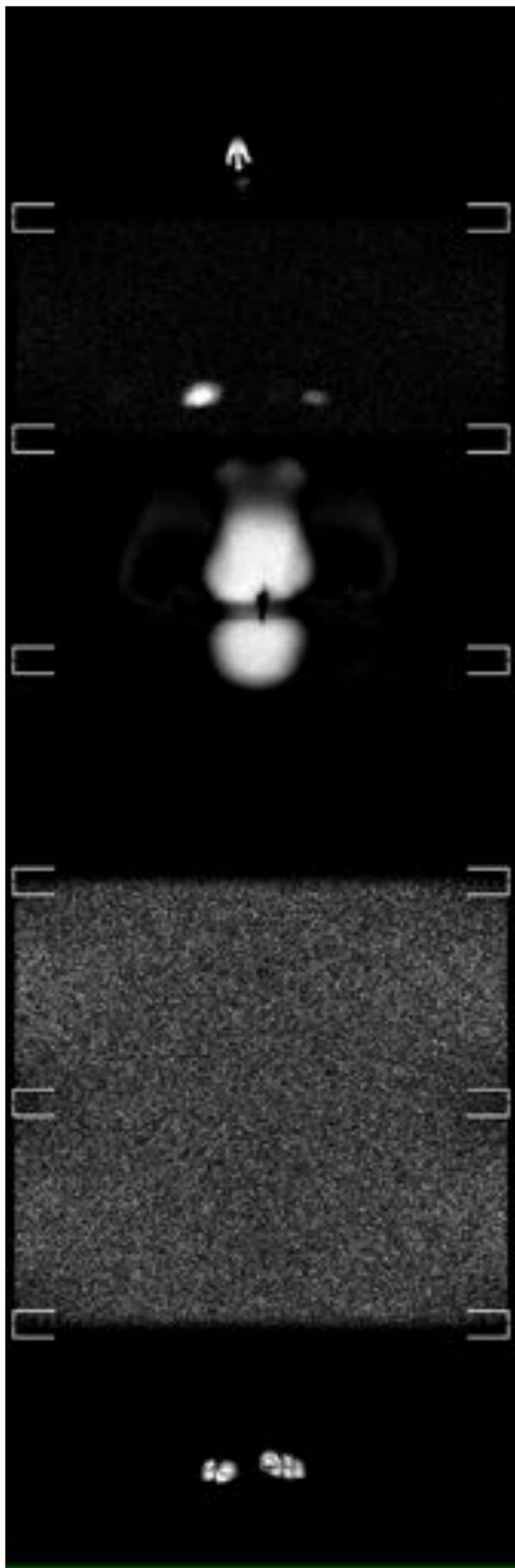


Fig. 9, 10: Video of secuencias de RM T1 y STIR de una paciente mujer de 54 años con MM. Esta paciente presenta multiples lesiones óseas tanto en el esqueleto axial como en el apendicular: en el esternón con una gran masa de partes blandas, en los cuerpos vertebrales en L4, D7, D10 y D12, escapular, ambas articulaciones acromioclaviculares, lesiones costales bilaterales - 10ª costilla derecha y 9ª izquierda con masa de partes blandas, radio derecho con masa de partes blandas, varias lesiones en ambos huesos ilíacos destacando una del isquion derecho. Además hay infiltración difusa de la médula ósea del sacro y ambos húmeros.

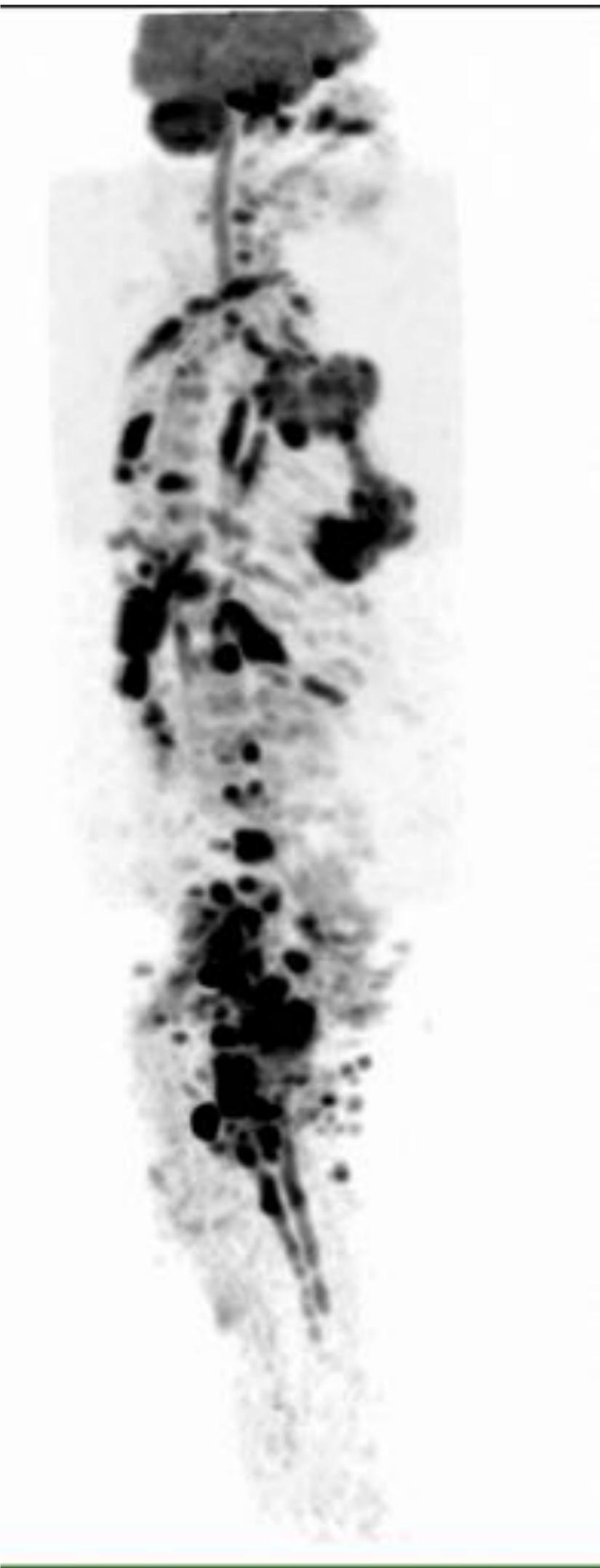


Fig. 11: Video de la reconstrucción MIP en escala invertida de grises del paciente previo muestra claramente todas las lesiones previamente mencionadas.

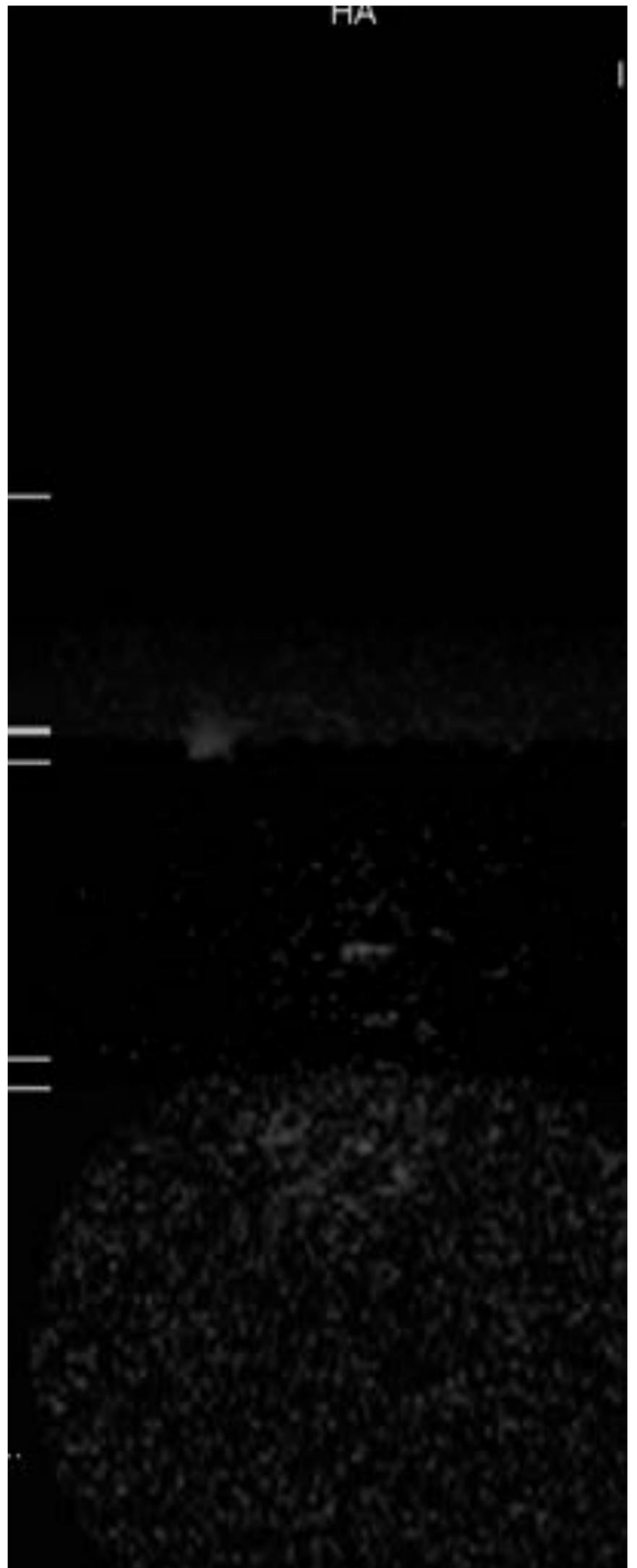


Fig. 12: Mapa CDA coronal del paciente previo que confirma la baja difusibilidad de las lesiones.

## **VALOR DE LA RMCE CON DIFUSIÓN: ¿POR QUÉ ES MEJOR OPCIÓN?**

- 1.** Los efectos nocivos de la radiación y el aumento de riesgo carcinogénico deben limitarse especialmente cuando hay que realizar múltiples controles. (Fig. 13)
- 2.** Los huesos mielomatosos pueden mostrar restricción de la difusión incluso cuando la RM convencional es normal. (Fig. 14).
- 3.** Puede mostrar lesiones en el esqueleto central y periférico y masas de partes blandas en un único estudio y puede indicar lugares óptimos para la biopsia. (Fig.15).
- 4.** Ayuda a diferenciar las fracturas osteoporóticas/post-traumáticas de las patológicas vertebrales y óseas. (Fig. 16, 17)
- 5.** Permite controles evolutivos evitando repetir biopsias de MO (Fig.18).



Fig. 13. En esta paciente de 55 años con MM, se realizó CT de tórax con contraste y serie ósea esquelética después de RMCED sólo para confirmar la presencia de masas esternales, múltiples lesiones óseas en ambos húmeros, con una fractura patológica del húmero izquierdo, radio derecho... Todas estas lesiones habían sido diagnosticadas en la RMCED. Las lesiones femorales proximales bilaterales líticas no fueron tan evidentes en la Rx como en el RMCED.

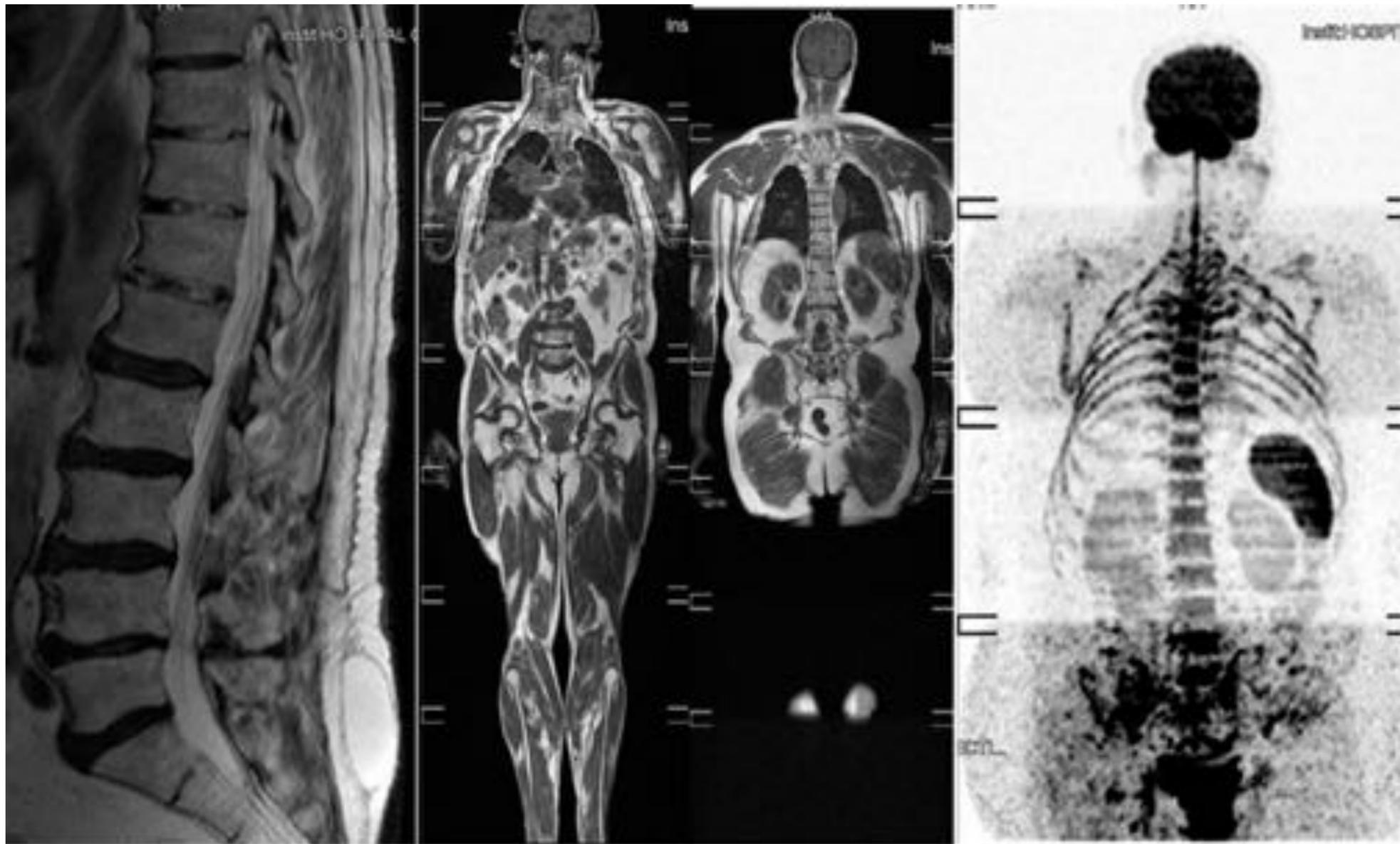


Fig. 14. Varón de 83 años con mieloma IgA recurrente. El paciente fue diagnosticado en 2012 tratado con 8 ciclos de melfalán/prednisona/bortezomib. En 2015 sufrió una recaída. La RM de columna lumbar mostraba un patrón normal de MO en los cuerpos vertebrales. Las secuencias T1 de la RMCE no muestran anomalías significativas. Sin embargo, las secuencias de difusión demuestran restricción en la médula ósea de las costillas, columna y sacro. Se confirmó la correlación con hallazgos positivos en la biopsia de la MO.



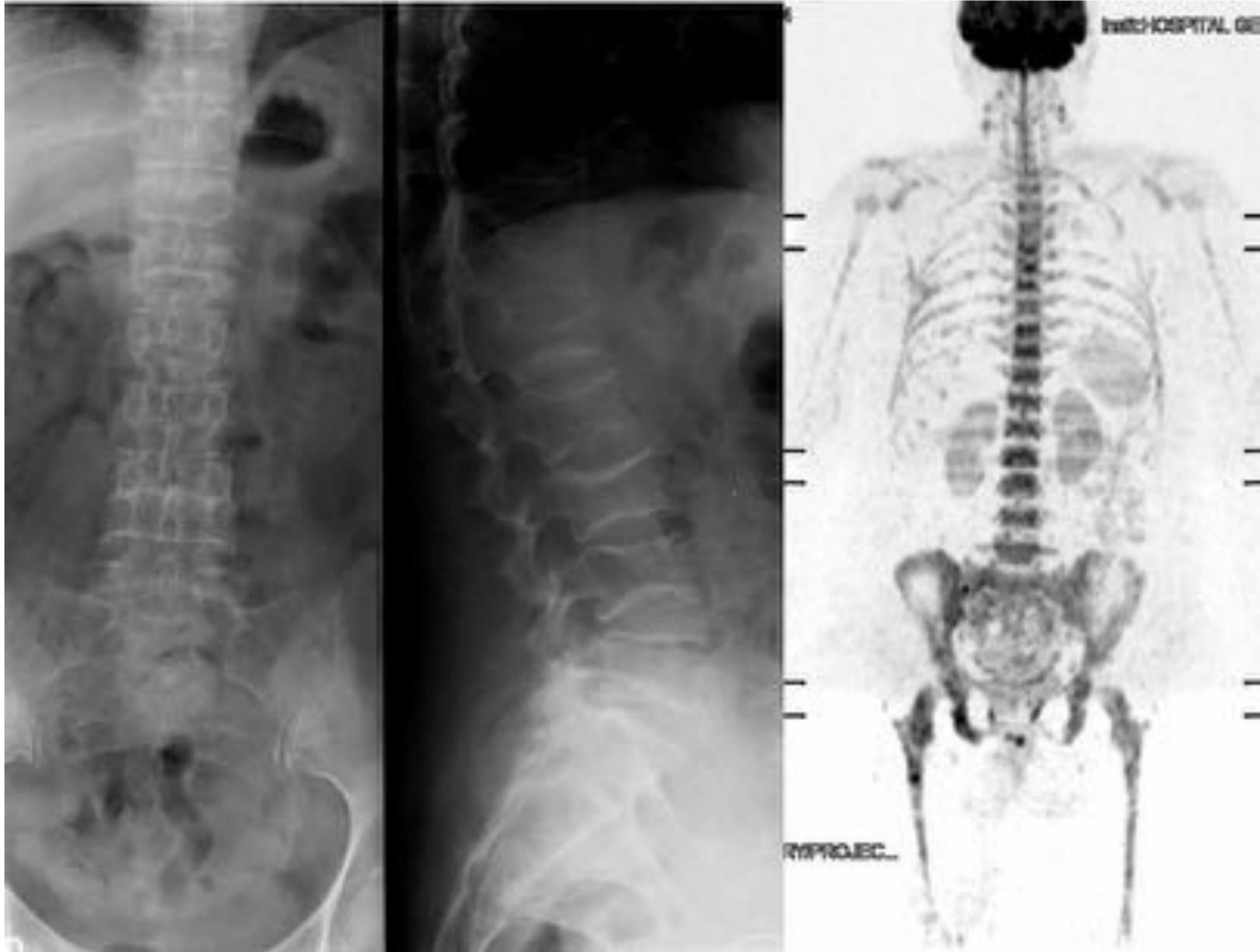


Fig. 17. Paciente de 53 años con dolor lumbar en los últimos años que no mejora con la medicación. La radiografía convencional y la resonancia magnética de la columna lumbar que se realizaron en otra institución mostraron múltiples fracturas vertebrales lumbares que se interpretaron como fracturas osteoporóticas. Ella fue diagnosticada en nuestra institución de MM con 40 a 50% de infiltración de células plasmáticas atípicas en la biopsia de médula ósea. DW-WB-MRI muestra difusión impedida con múltiples lesiones mielomatosas en el esqueleto axial.

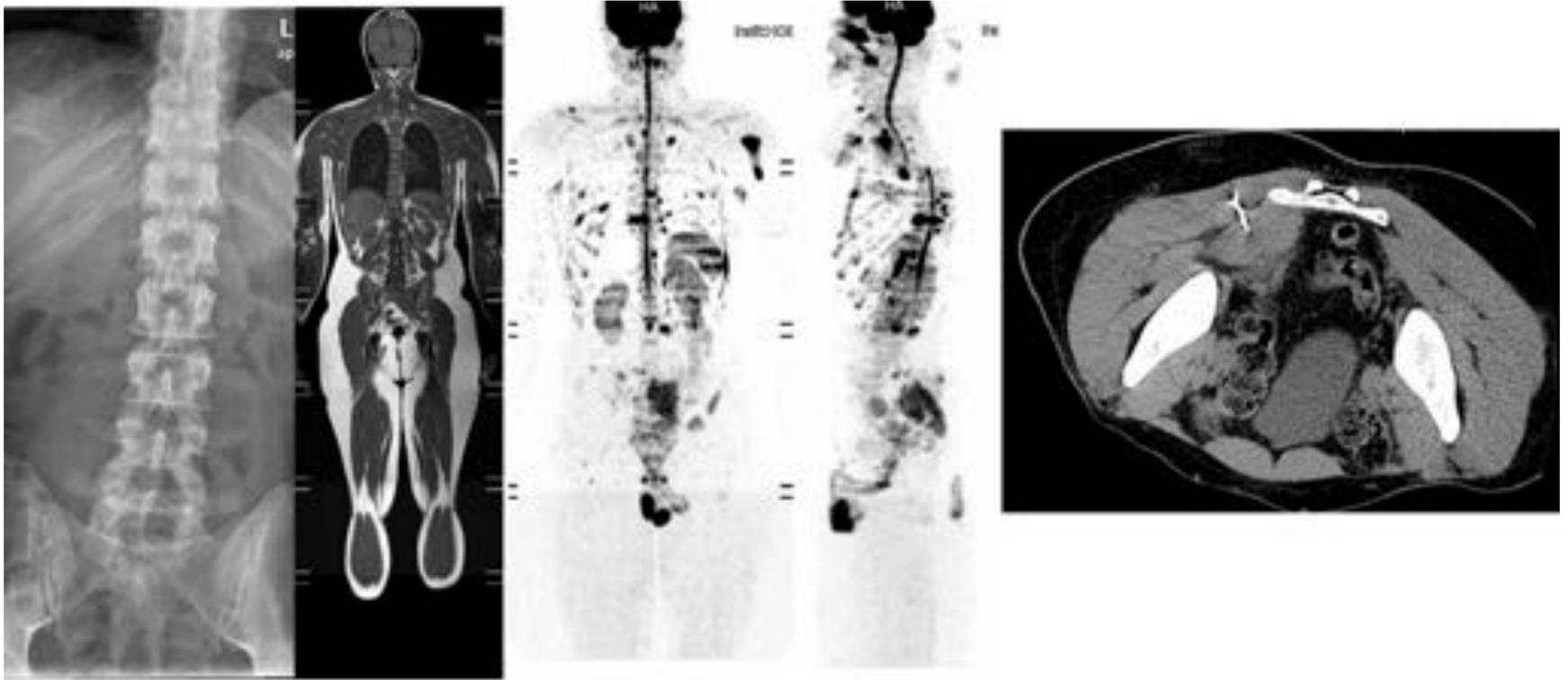


Fig. 15. Paciente masculino de 40 años con el diagnóstico de MM de cadenas ligeras Lambda ISS2 en abril de 2017. La Rx convencional como examen inicial no mostró hallazgos. En la RMCED se observaron múltiples lesiones óseas y una masa pélvica. La masa infiltraba el sacro y el canal espinal obliterando varios forámenes neurales del sacro. La biopsia guiada por TC de la masa se leyó como "MM plasmoblástico", una variedad muy agresiva de MM. Apréciase la aparente restricción a la difusión que presentan los testículos normales.



Fig. 18. Paciente masculino de 76 años con MM IgG kappa ISS2 con respuesta parcial al tratamiento. RMCED en 2016 (izquierda) muestra la progresión de la infiltración por MM en comparación con el estudio realizado en 2015 (derecha).

## MRI EN LA DEFINICIÓN DE MM SINTOMÁTICO

La identificación del riesgo de progresión en los pacientes con MM aquiescente es muy importante porque el tratamiento puede ser beneficioso, mejorando el pronóstico.

En pacientes sin lesiones osteolíticas en la serie ósea, la RM muestra anomalías óseas en 20-50% de los pacientes y estos pacientes están en riesgo de progresión. Por lo tanto, en todos los pacientes con MM aquiescente se debe realizar una RMCE (o al menos una RM de la columna vertebral y la pelvis):

-si tienen > 1 lesión > 5 mm, se consideran MM SINTOMÁTICOS y requieren tratamiento.

-Si la presencia de lesiones no es clara, la RM debe repetirse en 3 a 6 meses. Si hay progresión, se consideran MM SINTOMÁTICOS y requieren tratamiento (grado C).

No hay consenso para incluir la infiltración difusa de la médula ósea para considerar que el MM es sintomático. Sin embargo, en pacientes con MM latente:

Si la RM es normal, requerirán tratamiento después de 43 meses. Pero si la RM es anormal, requerirán tratamiento solo después de 16 meses.

Más de 1 lesión y la infiltración difusa en la RM predicen la progresión: más de 7 lesiones (grado A) e infiltración difusa (grado B) se correlacionan con un peor pronóstico.

## **PATRONES DE INFILTRACIÓN DE LA MÉDULA ÓSEA Y CORRELACIÓN CON PORCENTAJE DE PACIENTES SINTOMÁTICOS**

- Normal.
- Infiltración focal (lesión de más de 5 mm): 18-50%
- Infiltración difusa homogénea y combinación de afectación difusa y lesiones focales: 25-43%.
- Patrón heterogéneo ("sal y pimienta") con médula ósea inhomogénea (médula ósea grasa y médula ósea infiltrada): 1-5%.

La alta carga tumoral se asocia con hipointensidad de señal difusa en T1, hiperintensidad difusa en T2 y realce difuso tras el gadolinio.

## **DEFINICIÓN DE PROGRESIÓN RADIOLÓGICA en RM**

La progresión radiológica ocurre con uno de los siguientes:

- Nueva lesión focal.
- Aumento del tamaño de una lesión previa.
- Nuevo patrón difuso de infiltración de médula ósea.
- Progresión de un patrón difuso previo de infiltración de médula ósea.

## COMPARACIÓN ENTRE MRI Y OTRAS TÉCNICAS DE IMAGEN

- La RM es superior a la CT y RX en la detección de lesiones de la médula ósea.
- Los estudios de RMCE y RMCED han demostrado una alta sensibilidad diagnóstica, comparada con la gammagrafía ósea y la PET-TC con FDG, para detectar lesiones mielomatosas óseas y metástasis.
- La PET-TC a veces no detecta anomalías en el diagnóstico inicial en pacientes con RM anormal, especialmente en el patrón de infiltración difusa .
- Sin embargo, la PET-TC puede evaluar las remisiones, ya que puede determinar la ausencia de actividad metabólica en remisión completa.
- La RMCE es útil en pacientes con gammapatía monoclonal de significado incierto porque el 10% de los pacientes muestran lesiones en el esqueleto extraaxial.
- La gammagrafía ósea con trazadores marcados con Tecnecio no detecta lesiones mielomatosas.

## RESPUESTA AL TRATAMIENTO

- **Remisión completa:** no se observan anomalías en los estudios evolutivos.
- **Remisión parcial:** cambio de infiltración difusa a patrón heterogéneo o focal.

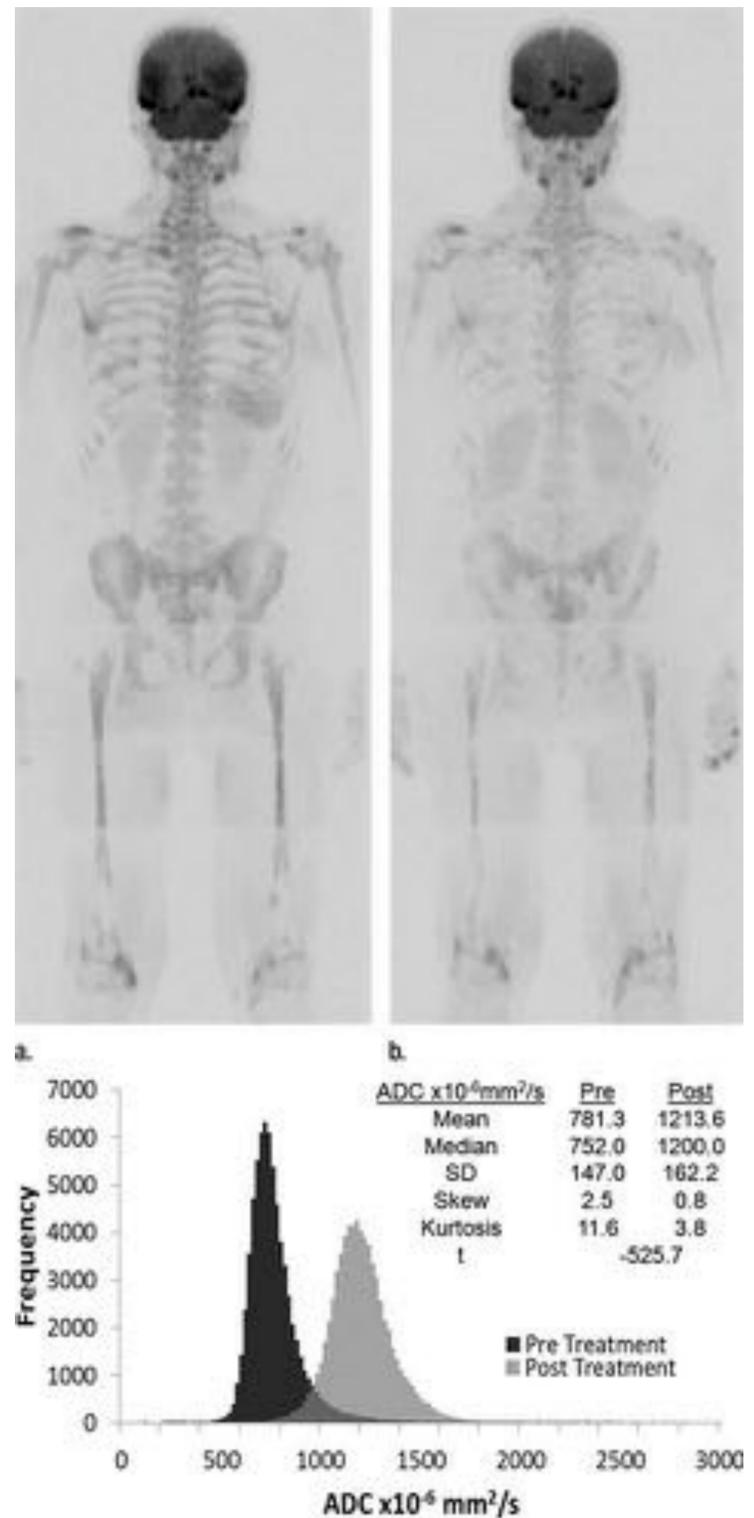
Una desventaja de la RM es el falso (+) debido a la presencia de lesiones persistentes no activas.

PET-CT es mejor para evaluar las remisiones, ya que puede determinar la ausencia de actividad metabólica en remisión completa.

RCME: las imágenes de difusión puede detectar mejoras cualitativas. Cuantitativamente, el valor del ADC aumenta en el 95% de los pacientes que mejoran con el tratamiento y disminuye en los pacientes que no mejoran, por lo que DWMRI es útil para determinar la respuesta al tratamiento y evitar biopsias innecesarias de la médula ósea (Fig.19).

## RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Fig. 19: Imágenes de mujer de 65 años con mieloma no secretor que lograron una muy buena respuesta parcial al tratamiento. RMCED (b = 900 seg / mm<sup>2</sup>) con imágenes de escala invertida de grises (a) antes y (b) después de tres ciclos con tratamiento basado en bortezomib muestra reducción en la difusión restringida dentro de la médula en todas las regiones del cuerpo. (c) Los histogramas ADC correspondientes antes y después del tratamiento muestran el desplazamiento del histograma postratamiento a la derecha, lo que indica disminución de la celularidad. Referencias: Whole-Body Diffusion-weighted MR Imaging for Assessment of Treatment Response in Myeloma. Radiología: Volumen 271: Número 3-junio de 2014. Giles, Messiou, Collins



## RESULTADOS DE RM EN LA GAMMAPATÍA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO DESCONOCIDO

- No hay lesiones osteolíticas en MGUM
- RMCE y RMCED identifican lesiones focales en la médula ósea que pueden reflejar infiltración con células plasmáticas monoclonales. Estos pacientes tienen un mayor riesgo de progresión a mieloma.
- Sin embargo, la RM aún no forma parte del protocolo de estudio de pacientes con MGUM. (Fig.16)

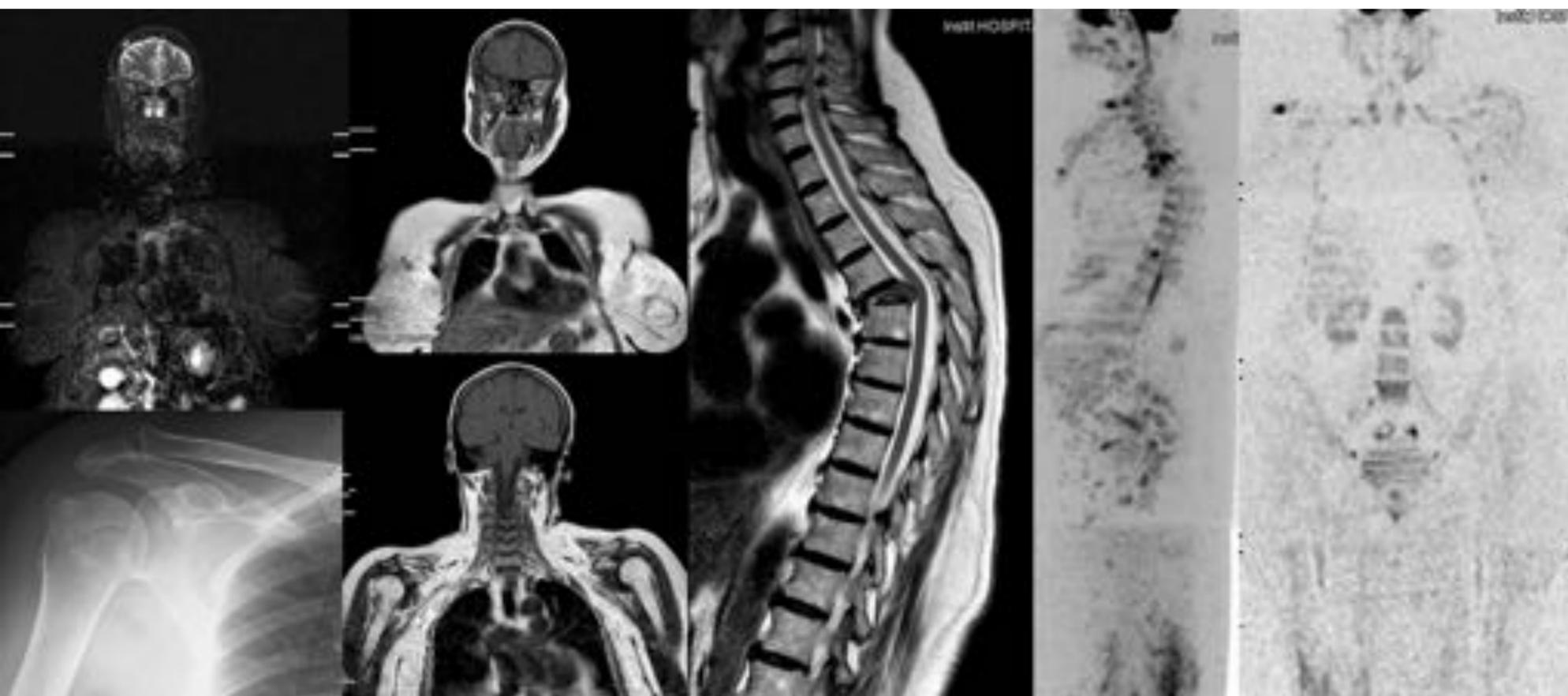


Fig. 16: Paciente mujer de 69 años que refiere dolor crónico dorsal y lumbar y una fractura vertebral que inicialmente se interpretó como osteoporótica. Después de un traumatismo menor se fracturó la cabeza humeral derecha, por lo que se sospechó MM y se encontró un pico monoclonal IgG kappa. La biopsia de la médula ósea mostró hallazgos de MGUM. Una RMCED mostró varias lesiones en la calota, acromion derecho, incluyendo la fractura de la vértebra D6 que tenía masa de partes blandas. Sin embargo, la cabeza humeral derecha era normal, mostrando ausencia de restricción de la difusión y presencia de signos de consolidación. El diagnóstico final cambió a MM.

## RM Y PLASMOCITOMA SOLITARIO (PS)

- Un plasmocitoma solitario es una lesión ósea con infiltración confirmada por biopsia con células plasmáticas sin células plasmáticas monoclonales y sin otros criterios CRAB.
- La radioterapia trata la enfermedad local, pero la mayoría de los pacientes evolucionará a MM debido a lesiones óseas no detectadas en el estudio esquelético. Muchos pacientes con PS muestran lesiones óseas en la columna vertebral RM (4 de 12 de acuerdo con Moupoulos). Después de RT, 3 pacientes progresaron a enfermedad sistémica en 18 meses. Por lo tanto, la RM debe ser parte del protocolo de estudio de PS para la evaluación de la extensión local y el hallazgo de lesiones de ocultas. (Fig.20)

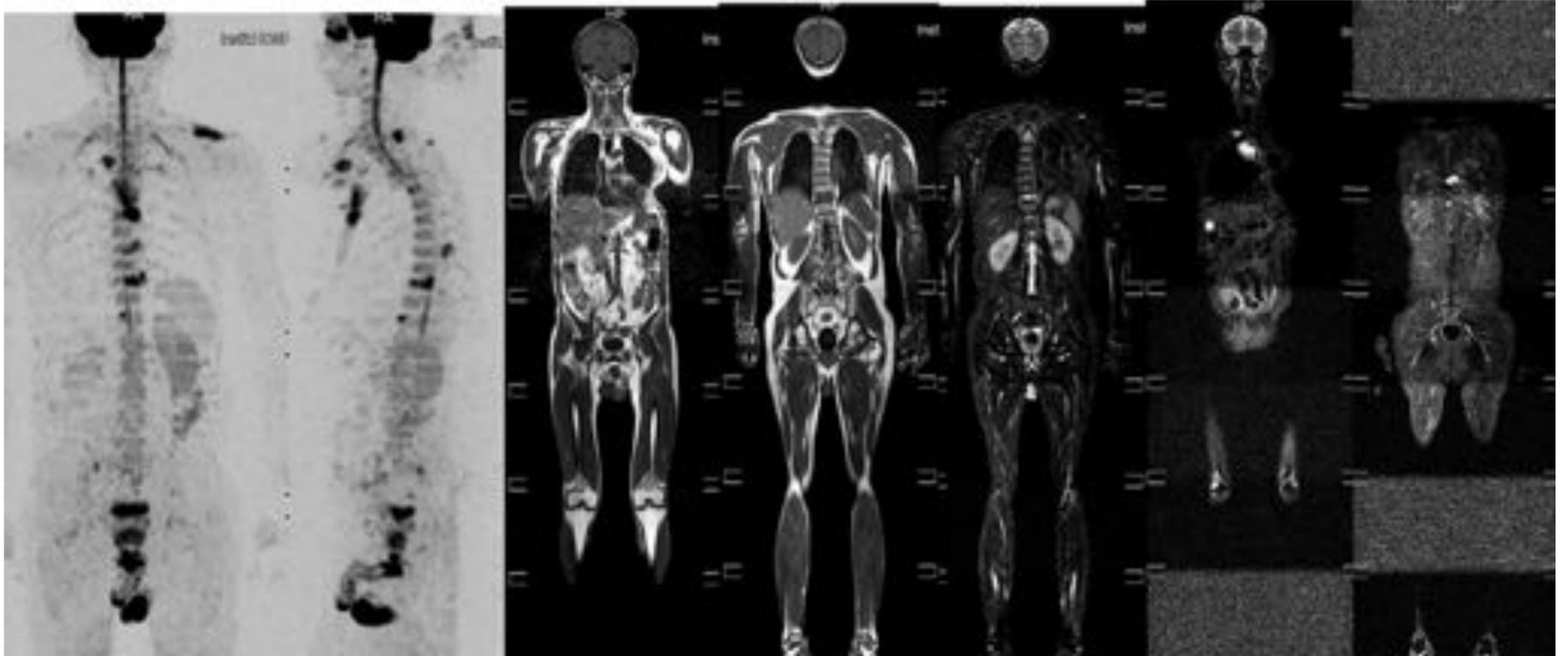


Fig. 20. Paciente masculino venezolano de 62 años diagnosticado en 2014 de plasmocitoma costal solitario y tratado con toracotomía izquierda parcial. Más tarde en 2016 a tuvo una biopsia de médula ósea y con el diagnóstico de MM IgG Kappa Durie-Salmmon III, ISS2. Él viene a nuestro país para recibir tratamiento. La RMCED muestra múltiples lesiones óseas: ambas clavículas, esternón, 10 ° fractura patológica del cuerpo vertebral con masa de partes blandas y 12 ° lesión vertebral del cuerpo dorsal. El diagnóstico cambió a MM.

## BIBLIOGRAFÍA

- **Role of Magnetic Resonance Imaging in the Management of Patients With Multiple Myeloma: A Consensus Statement.** Journal of Clinical Oncology. Published online ahead of print at www.jco.org on January 20, 2015. Written on behalf of the International Myeloma Working Group. J Clin Oncol 33:657-664. © 2015 by American Society of Clinical Oncology
- **Challenges and opportunities of novel imaging techniques in monoclonal plasma cell disorders: imaging of "early myeloma".** Hillengass J, Landgren O. Leuk Lymphoma 54:1355-1363, 2013. Pre-treatment staging of multiple myeloma patients: comparison of whole-body diffusion weighted imaging with whole-body T1-weighted contrast-enhanced imaging. Acta Radiologica 2015, Vol. 56(6) 733–738.
- **Whole-Body Diffusion-weighted MR Imaging for Assessment of Treatment Response in Myeloma.** Radiology: Volume 271: Number 3—June 2014 n radiology.rsna.org.
- **The utility of newer imaging techniques as predictors of clinical outcomes in multiple myeloma.** Expert Rev. Hematol. 7(1), 13–16 (2014).
- **Whole-Body Diffusion-weighted MR Imaging in Cancer: Current Status and Research Directions.** Anwar R. Padhani , MB, BS, FRCP, FRCR Dow-Mu Koh , MD, MRCP, FRCR David J. Collins , BA, MInstP. Radiology: Volume 261: Number 3—December 2011
- **The diagnostic value of SE MRI and DWI of the spine in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance, smouldering myeloma and multiple myeloma.** Eur Radiol (2014) 24:2754–2765
- **Assessing the Relation Between Bone Marrow Signal Intensity and Apparent Diffusion Coefficient in Diffusion-Weighted MRI.** AJR:200, January 2013.
- **Whole-Body Diffusion-Weighted MRI: Tips, Tricks, and Pitfalls.** Dow-Mu Koh<sup>1</sup>, Matthew Blackledge<sup>2</sup>, Anwar R. Padhani<sup>3</sup>. et al. AJR 2012; 199:252–262.
- **Comparison of whole-body diffusion MRI and conventional radiological assessment in the staging of myeloma.** S. Narquin, P. Ingrand, I. Azais, V. Delwail, R. Vialle, S. Boucecbi, J.-P. Tasu. Diagnostic and Interventional Imaging (2013) 94, 629–636.
- **Current role of CT and whole body MRI in multiple mieloma .** R. Duvaufferrier\*, M. Valence, S. Patrat-Delon, E. Brillet, E. Niederberger, A. Marchanda, M. Rescan, R. Guillin a, O. Decaux. Diagnostic and Interventional Imaging (2013) 94, 169–183.
- **Diffusion-weighted MR imaging in musculoskeletal diseases: Current concepts.** Dalludière, Lecouvet, Vande Berg et al. Diagnostic and Interventional Imaging (2015) 96, 327–340.
- **Whole-Body MRI Versus PET in Assessment of Multiple Myeloma Disease Activity.** Conor P. Shortt, Tadhg G. Gleeson, Karen A. Breen et al. AJR 2009; 192:980–986