

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Pancreatitis aguda y lesiones ocupantes de espacio hepáticas en paciente trasplantado de médula ósea por mieloma múltiple

José Antonio Carneros^{a,*}, Belén Piqueras^a, Esperanza Tomás^a, Fernando García-Durán^a, Constanza Ciriza^b, Fernando Bermejo^a, Sandra Sánchez-Prudencio^c, Paz Valer^a, Iván Guerra^a, Silvia García-Garzón^a, José Carlos Villa^a y José Luis Rodríguez Agulló^a

^aServicio de Digestivo, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid, España

^bServicio de Digestivo, Hospital Universitario 12 de Octubre, Universidad Complutense, Madrid, España

^cServicio de Digestivo, Hospital Infanta Cristina, Parla, Madrid, España

Recibido el 5 de diciembre de 2008; aceptado el 13 de febrero de 2009
Disponible en Internet el 5 de junio de 2009

PALABRAS CLAVE

Pancreatitis aguda;
Mieloma múltiple;
Lesión focal hepática

KEYWORDS

Acute pancreatitis;
Multiple myeloma;
Focal hepatic lesion

Resumen

Los pacientes con mieloma múltiple (MM) no tienen mayor incidencia de pancreatitis aguda ni diferente etiología de ésta que la población general. Sin embargo, pueden presentar pancreatitis aguda, o hiperamilasemia o hiperlipasemia aisladas, por causas que son poco habituales sin la presencia de la enfermedad hematológica. En los pacientes con MM, la afectación hepática aparece en el 30 al 50% de los casos. Fundamentalmente se produce como infiltración difusa de predominio sinusoidal, y la aparición en forma de nódulos es menos frecuente. Se presenta el caso de un paciente que recibió un trasplante de médula ósea por MM y que presentó un cuadro compatible clínica y analíticamente con pancreatitis aguda de etiología no filiada, durante el que se identificó la presencia de múltiples lesiones hepáticas ocupantes de espacio que se diagnosticaron mediante biopsia como recidiva extramedular de mieloma.

© 2008 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Acute pancreatitis and space-occupying hepatic lesions in a patient with bone marrow transplant due to multiple myeloma

Abstract

Patients with multiple myeloma (MM) do not have a higher incidence of acute pancreatitis or pancreatitis of other etiologies than the general population. However, these patients may develop acute pancreatitis, or hyperamylasemia or isolated hyperlipasemia, due to etiologies that are highly infrequent in the absence of hematological disease. Liver

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jcarneros.hflr@salud.madrid.org (J.A. Carneros).

involvement is found in 30–50% of patients with MM and mainly manifests as diffuse sinusoidal infiltration and less frequently in the form of nodules. We report the case of a patient who underwent bone marrow transplantation due to MM who showed clinical and laboratory findings compatible with acute pancreatitis of unknown origin, during which the presence of multiple space-occupying hepatic lesions was identified. Based on the results of biopsy, a diagnosis of extramedullary recurrence of MM was established.

© 2008 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

El mieloma múltiple (MM) es una enfermedad hematológica que consiste en la proliferación maligna de células plasmáticas y que afecta fundamentalmente a la médula ósea¹. La afectación extraósea (no adyacente a las lesiones óseas) se produce en las dos terceras partes de los pacientes con MM (63,5%); el riñón, el bazo y el hígado son las localizaciones más frecuentes². La localización hepática aparece con una incidencia del 30 al 50% en series post mórtem. Fundamentalmente se produce como infiltración difusa de predominio sinusoidal; la afectación en forma de nódulos es menos frecuente²⁻⁵.

Los pacientes con MM no tienen mayor incidencia de pancreatitis aguda ni diferente etiología de ésta que la población general. Sin embargo, además de los casos debidos a las causas habituales, se han descrito casos de pancreatitis aguda, o de hiperamilasemia o hiperlipasemia aisladas, secundarios a etiologías menos frecuentes en otros pacientes⁶.

A continuación se presenta el caso de un paciente que recibió un trasplante de médula ósea por MM y que presentó un cuadro compatible clínica y analíticamente con pancreatitis aguda durante el que se identificó la presencia de múltiples lesiones hepáticas ocupantes de espacio.

Observación clínica

Varón de 41 años sin hábitos tóxicos diagnosticado de MM con inmunoglobulina (Ig) D en octubre 2005 y que recibió un autotrasplante de médula ósea en otro centro en junio de 2006, en tratamiento actual con aciclovir, trimetoprima y sulfametoxazol (ambos desde el trasplante) y metamizol (administrado en las últimas semanas por lumbalgia). Acude al Servicio de Urgencias de este hospital por presentar un cuadro de 4 días de evolución de dolor abdominal en epigastrio que empeora con la ingesta, acompañado de náuseas y vómitos biliosos. La exploración física se describe sin hallazgos, salvo dolor a la palpación superficial en hipocondrio derecho sin signos de irritación peritoneal. En Urgencias se realiza bioquímica (proteína C reactiva 2,4 mg/dl [normal {N}: inferior a 0,5]); urea 23 mg/dl; creatinina 1,08 mg/dl; bilirrubina 0,5 mg/dl; aminotransferasa glutamicopirúvica 22 U/l; gammaglutamil transpeptidasa 42 U/l; lactatodeshidrogenasa 296 U/l [N: de 100 a 190]; sodio 138 mEq/l; potasio 4,2 mEq/l; amilasa 360 U/l [N: de 25 a 115], y lipasa 3077 U/l [N: de 114 a 286]); hemograma (conteo de leucocitos $6,1 \times 10^9/l$ [fórmula normal]; hemoglobina 12,7 g/dl; hematocritos 35,4%; plaquetas $229 \times 10^9/l$), y coagulación (sin alteraciones). Ingresó en este Servicio con el diagnóstico de pancreatitis aguda sin criterios de gravedad y de etiología no filiada, se administra

tratamiento analgésico que permite que se mantenga asintomático desde las primeras horas. En planta, a las 48 h del ingreso, se aprecia normalización completa de los valores de amilasa y descenso llamativo de los valores de lipasa (489 U/l). Las Ig estaban disminuidas (IgG de 432 mg/dl; IgA de 26 mg/dl, y IgM de 18 mg/dl); el proteinograma es normal y no se detecta componente monoclonal. Se realiza ecografía abdominal que demuestra vesícula biliar, vía biliar y páncreas sin alteraciones, y la presencia de 4 lesiones hepáticas sólidas ocupantes de espacio, hipocogénicas, que se sitúan en el segmento VIII (fig. 1) y en el segmento VI (fig. 2); la de mayor tamaño mide 16 mm. En la tomografía computarizada abdominal se visualiza la existencia de múltiples nódulos en ambos lóbulos hepáticos, con predominio del derecho, hipodensos, de pequeño tamaño y con apenas captación de contraste (fig. 3).

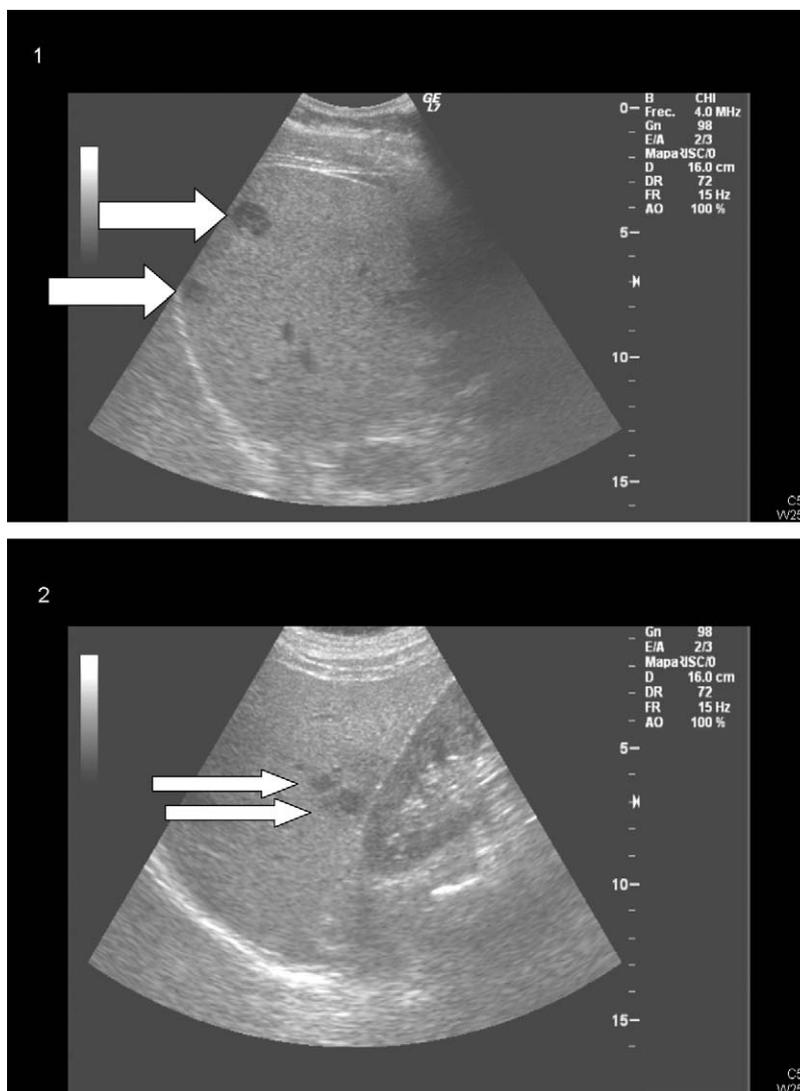
Ante los hallazgos se realiza la biopsia hepática percutánea de uno de los nódulos con control ecográfico y se confirma infiltración tumoral por células de hábito plasmocitoide compatible con infiltración por mieloma. No se detecta la presencia del componente M en la sangre o en la orina ni afectación medular por células plasmáticas.

Discusión

El diagnóstico de pancreatitis aguda se estableció en este paciente por la presencia de un cuadro clínico compatible y por elevación de amilasa y de lipasa de al menos 3 veces el límite alto de la normalidad. La evolución clínica y analítica, con desaparición del dolor abdominal en las primeras horas, y la práctica normalización de los enzimas pancreáticos en 48 h apoyan el diagnóstico. La lipasa tiene mayor especificidad que la amilasa en el diagnóstico de pancreatitis aguda (60–99% frente al 33–89%) y la sensibilidad es similar. La lipasa, sin embargo, debido a la más rápida normalización de la amilasa sérica, es claramente más sensible en pacientes con más de 48 h de evolución del cuadro clínico⁷.

En este paciente se descartaron las causas habituales de pancreatitis aguda (etilismo, litiasis biliar, fármacos, hipercalcemia e hiperlipidemia) mediante la historia clínica y las exploraciones complementarias. Aunque se ha descrito la aparición de pancreatitis aguda en relación con la toma de trimetoprim-sulfametoxazol^{8,9}, el hecho de que el paciente tomara esa medicación durante más de 6 meses antes del episodio hace poco probable su implicación.

Además de hacerlo por las causas habituales, los pacientes con MM pueden presentar, con mayor frecuencia que la población general, hiperamilasemia en relación con pancreatitis aguda por hipercalcemia (descartada en este



Figuras 1 y 2 Ecografía abdominal. Nódulos hepáticos sólidos hipoeocogénicos en el segmento VIII (fig. 1) y en el segmento VI (fig. 2).

caso), macroamilasemia, insuficiencia renal y producción ectópica de amilasa por parte de las células plasmáticas¹⁰.

La macroamilasemia aparece en el 2 al 5% de los pacientes con hiperamilasemia⁷. La macroamilasa es un polímero de moléculas de amilasa o, con mayor frecuencia, de moléculas de amilasa unidas a Ig que no se pueden eliminar por el túbulo renal debido a su elevado peso molecular. Se ha descrito la presencia de macroamilasemia en pacientes con MM con elevadas Ig circulantes¹¹.

La hiperamilasemia por producción ectópica por células tumorales se describió inicialmente en el carcinoma broncogénico¹⁰ y es menos frecuente en tumores no epiteliales. Se ha comunicado la asociación de MM a elevación de la isoenzima salival de amilasa producida por las células tumorales debida a alteraciones en el cromosoma 1¹². Los casos descritos son poco frecuentes, aunque en una serie de 11 pacientes con MM se detectó la isoenzima en 7 (63,6%), con una media de actividad de amilasa total normal (154 U/L, rango de 109 a 43.020)¹³. Los pacientes con MM y con elevación de isoenzima salival de amilasa presentan con

mayor frecuencia extensión extramedular de MM, elevada masa tumoral y peor pronóstico, por lo que su determinación puede ser de utilidad para predecir el curso clínico de la enfermedad¹⁰. También se ha descrito en estos casos que los valores de isoenzima descienden en los pacientes que responden al tratamiento y aumentan en caso de recidiva de la enfermedad. Dado que la vida media plasmática de la amilasa es de 3 a 6 h, podría, por tanto, utilizarse como un marcador muy sensible de actividad¹³. En este paciente no se realizó la determinación de macroamilasa ni de isoenzimas de amilasa.

El páncreas es la única fuente de lipasa sérica (la contribución de la lipasa gástrica a la lipasa sérica es mínima). La presencia de hiperlipasemia también puede asociarse, además de a pancreatitis aguda, a la presencia de macrolipasemia. Se han publicado 2 casos en los que se describe la elevación de lipasa sérica en pacientes con Ig elevadas como resultado de complejos de lipasa e Ig^{14,15}. En nuestro caso, las cifras no elevadas de Ig hacen menos probable esta posibilidad, pero no se realizó la determinación

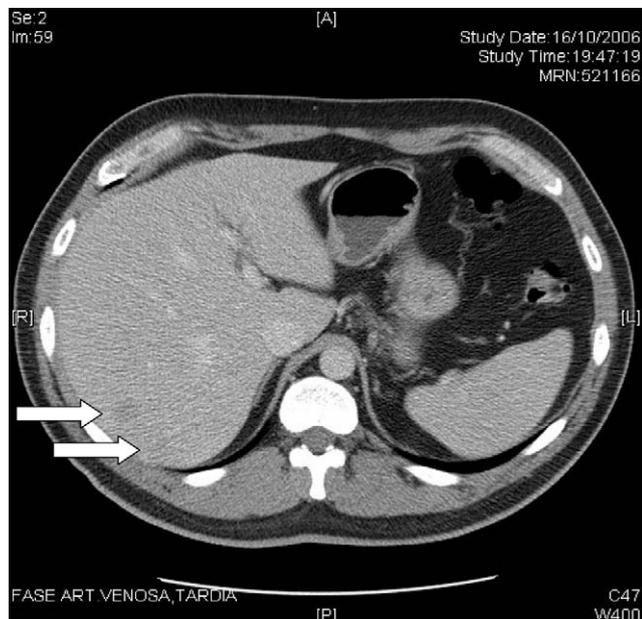


Figura 3 Tomografía computarizada abdominal. Nódulos hepáticos sólidos hipodensos en el lóbulo hepático derecho.

de macrolipasa, por lo que no se puede descartar la presencia de macroagregados de moléculas de lipasa, al igual que ocurre con la amilasa.

La afectación extraósea (no adyacente a las lesiones óseas) se produce en las dos terceras partes de los pacientes con MM (63,5%) y puede aparecer en cualquier órgano o tejido. Se asocia a peor pronóstico, sobre todo si está presente en el momento del diagnóstico. Dentro de los órganos abdominales, el hígado es el más frecuentemente implicado¹⁶; la localización pancreática es muy rara, el 2,3% de las autopsias, habitualmente en forma de masa pancreática y asociada a diseminación concomitante de la enfermedad en otros órganos^{17,18}.

En individuos asintomáticos y sin hepatopatía preexistente, la etiología benigna es la causa más frecuente de aparición de masas sólidas hepáticas¹⁹. Las malignas suelen ser de origen metastásico (sobre todo de neoplasias colorrectales, pulmonares, pancreáticas, mamarias, neuroendocrinas y urogenitales). Las lesiones hepáticas ocupantes de espacio en relación con infiltración por MM son inespecíficas radiológicamente. La presencia de halo hipocoico, no visualizado en este paciente, es el signo ecográfico más característico, aunque también se han descrito lesiones homogéneas hipocoicas e hiperecoicas¹.

La aparición de lesiones focales hepáticas de etiología maligna en un paciente con antecedentes de enfermedad tumoral extrahepática obliga a discernir entre diseminación de la enfermedad preexistente o aparición de una segunda neoplasia.

Se estima que en entre un 5 y un 10% de los pacientes con cáncer se desarrolla una segunda neoplasia. El diagnóstico de segundas neoplasias sólidas en pacientes con MM es poco habitual^{20,21}, no así las de tipo hematológico en probable relación con el tratamiento con quimioterapia alquilante.

Todoli Parra et al revisaron retrospectivamente 210 pacientes diagnosticados de MM y encontraron una segunda neoplasia sólida en 13 pacientes (6,2%). En 4, el segundo

tumor era metacrónico y precedía el diagnóstico de la neoplasia hematológica en 3 de ellos. Las neoplasias diagnosticadas fueron muy variables y la supervivencia media de este grupo fue de 12 meses, menor que la supervivencia estimada de pacientes con MM sin segundas neoplasias²².

En general, la afectación hepática en enfermedades hematológicas es frecuente, pero la incidencia y el patrón de infiltración varían con el tipo de enfermedad. En un estudio en el que se valoró tejido hepático de 127 pacientes con enfermedades hematológicas malignas, se encontró afectación en leucemias crónicas y en enfermedades mieloproliferativas en el 80 al 100%, en leucemias agudas en el 60 al 70%, en linfomas no hodgkinianos en el 50 al 60% y en MM sólo en el 32%. La infiltración en forma de nódulos sólidos sólo se observó en el MM y en el linfoma no hodgkiniano, aunque la forma más frecuente de afectación hepática en el MM es la infiltración difusa de predominio sinusoidal²³. Los valores elevados de paraproteína IgG se relacionan significativamente con invasión hepática (ésta también es frecuente en MM IgA²); sin embargo, otros estudios no han demostrado esta correlación. En pacientes con MM también se ha descrito afectación extraósea por depósito de amiloide. Las localizaciones más frecuentes son el riñón (en el 100% de los casos) y el hígado (en el 50% de los casos). El 37,5% tenía también depósito en el páncreas².

En conclusión, se ha presentado el caso de un paciente diagnosticado de MM tratado con trasplante autólogo de médula ósea y que presentó un cuadro compatible clínica y analíticamente con pancreatitis aguda leve de etiología no filiada sin que se pudiera descartar una relación con macromoléculas de amilasa o de lipasa. Además, se detectó la presencia de nódulos hepáticos identificados mediante biopsia hepática como recidiva extramedular de MM.

Bibliografía

1. Pérez Gil MA, Ruiz Recuento J, Relanzón Molinero S, Martínez Yunta JA. Lesiones focales en el mieloma múltiple. Hallazgos en ecografía, tomografía computarizada y resonancia magnética. *Radiología*. 2006;48:251-4.
2. Oshima K, Kanda Y, Nannya Y, Kaneko M, Hamaki T, Suguro M, et al. Clinical and pathological findings in 52 consecutively autopsied cases with multiple myeloma. *Am J Hematol*. 2001; 67:1-5.
3. Ng P, Slater S, Radvan G, Price A. Hepatic plasmacytomas: Case report and review of imaging features. *Australas Radiol*. 1999;43:98-101.
4. Del Giglio A, Weinschenker P, Manhani AR, Carbonell AL, Mitteldorf CA. Hepatic plasmacytosis as a manifestation of relapse in multiple myeloma treated with thalidomide. *South Med J*. 2005;98:238-40.
5. Fernández-Flores A, Fortes J, Smucler A, Orduña M, Pol A. Involvement of the liver by multiple myeloma as nodular lesions: A case diagnosed by fine-needle aspiration and immunocytochemistry. *Diagn Cytopathol*. 2003;29:280-2.
6. Nair S, Sachan P, Hertan H, Pitchumoni CS. Metastatic multiple myeloma with hyperamylasaemia and hyperlipasaemia. *Postgrad Med J*. 1998;74:621-33.
7. Vissers RJ, Abu-Laban RJ, McHugh DF. Amylase and lipase in the emergency department evaluation of acute pancreatitis. *J Emerg Med*. 1999;17:1027-37.

8. Brett AS, Shaw SV. Simultaneous pancreatitis and hepatitis associated with trimethoprim-sulfamethoxazole. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:267–8.
9. Versleijen MW, Naber AH, Riksen NP, Wanten GJ, Debruyne FM. Recurrent pancreatitis after trimethoprim-sulfamethoxazole rechallenge. *Neth J Med.* 2005;63:275–7.
10. Pinelli M, Bindi M, Rosada J, Scatena P, Castiglioni M. Amylase: A disease activity index in multiple myeloma?. *Leuk Lymphoma.* 2006;47:151–4.
11. Sagristani M, Guariglia R, Pocali B, De Rienzo M, Guastafierro S, Romano G, et al. Macroamylasemia in a patient with multiple myeloma. *Leuk Lymphoma.* 2002;43:1705–7.
12. Ross CM, Devqun MS, Gunn IR. Hyperamylasaemia and multiple myeloma. *Ann Clin Biochem.* 2002;39:616–20.
13. Shigemura M, Moriyama T, Shibuya H, Obara M, Endo T, Hashino S, et al. Multiple myeloma associated with sialyl salivary-tipe amylase. *Clin Chim Acta.* 2007;376:121–5.
14. Stein W, Bohner J, Bahlinger M. Macro lipase-a new member of the family of immunoglobulin-linked enzymes. *J Clin Chem Clin Biochem.* 1987;25:837–43.
15. Bode C, Riederer J, Brauner B, Bode JC. Macrolipasemia: A rare cause of persistently elevated serum lipase. *Am J Gastroenterol.* 1990;85:412–6.
16. Birjawi GA, Jalbout R, Musallam KM, Tawil AN, Taher AT, Khoury NJ. Abdominal manifestations of multiple myeloma: A retrospective radiologic overview. *Clin Lymphoma Myeloma.* 2008;8:348–51.
17. Hiller N, Goitein O, Ashkenazi YJ. Plasmacytoma of the pancreas. *IMAJ.* 2004;6:704–5.
18. Balliu E, Darío Casas J, Barluenga E, Guasch I. Multifocal involvement of the pancreas in multiple myeloma: Sonographic, CT, and MR imaging findings. *Am J Roentgenol.* 2003;180:545–6.
19. Trotter JF, Everson GT. Benign focal lesions of the liver. *Clin Liver Dis.* 2001;5:17–42.
20. Law IP, Blom J. Second malignancies in patients with multiple myeloma. *Oncology.* 1977;34:20–4.
21. Gómez-Escolar Viejo L, Soler Sala G, Castaño Giraldo V, Palazón Azorín JM, Pérez-Mateo Regadera M. ¿Asociación entre colangiocarcinoma y mieloma múltiple?. *Gastroenterol Hepatol.* 2008;31:402–3.
22. Todolí Parra JA, Campo López C, Segura Huerta A, Alonso Estellés R, Saro Pérez E, Torrego Giménez A, et al. Asociación de mieloma múltiple y neoplasias sólidas: análisis de trece casos. *Rev Clin Esp.* 1999;199:725–8.
23. Walz-Mattmüller R, Horny HP, Ruck P, Kaiserling E. Incidence and pattern of liver involvement in haematological malignancies. *Pathol Res Pract.* 1998;194:781–9.