



Necrosis medular inducida por daratumumab: una complicación previamente no conocida

»Mónica Arévalo Zambrano ¹
»Camilo José Castilla Balaguera ¹
»Stephania Muñoz Rivas ¹
»Ana Janeth Salazar Vargas ¹
»Alejandro Zarate Meza ¹

¹ Hospital Universitario San Ignacio

Objetivo: describir casos con necrosis medular posterior a daratumumab, revisando la literatura sobre su frecuencia y posibles causas.

Caso 1: mujer de 68 años con hipertensión, hipotiroidismo, EPOC y SAHOS. Diagnóstico de mieloma múltiple IgA k ISS 3 en 2019; recibió protocolo VTD, posterior a quinto ciclo con respuesta completa con 0.15 % de plasmocitos clonales. Presenta progresión rápida, con infiltración del 100 % de médula ósea; se considera manejo con daratumumab/lenalidomida/dexametasona (DRd). Posterior a dos dosis de Dd, presenta neutropenia febril y síndrome de lisis tumoral. Por bicitopenia se realiza aspirado de médula ósea, con 3.2 % de plasmocitos, 0.02 % de fenotipo aberrante, biopsia con necrosis extensa secundaria probablemente por daratumumab. Con recuperación hematológica se reinicia protocolo. Al día cuatro del ciclo presenta fiebre, se sospecha de infección fúngica invasiva, deterioro neurológico, sin respuesta al

tratamiento. Finalmente, la paciente fallece.

Caso 2: mujer de 60 años con diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión. Diagnóstico de mieloma múltiple IgG k ISS 2 en 2017. Recibió protocolo VTD por 4 ciclos y mantenimiento con bortezomib, alcanzando muy buena respuesta parcial, llevada a trasplante autólogo de médula ósea en 2018. Presenta recaída, se inició manejo con KRd. Se hospitaliza por hipercalcemia maligna y cardiotoxicidad secundaria a carfilzomib, médula ósea previa con infiltración del 100 % por plasmocitos aberrantes, se cambió a protocolo DRd.

Primer ciclo incompleto por complicaciones infecciosas y pancitopenia, refractaria a soporte transfusional, por lo que se realizó médula ósea documentando 0.7 % de plasmocitos policlonales y necrosis medular en biopsia, secundaria probablemente a Daratumumab. Se suspendió el tratamiento e inicia recuperación hematológica, alcanza la independencia transfusional, se reinicia

Autor para correspondencia: Mónica Arévalo Zambrano

Correo electrónico: marevalo@husi.org.co

Sociedad Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

quimioterapia a los dos meses. Posterior a 5 ciclos de DRd, se evidencia ausencia de necrosis y de plasmocitos aberrantes en médula ósea.

Discusión: la necrosis de la médula ósea se caracteriza por la necrosis del tejido mieloide y el estroma medular, por destrucción secundaria de su arquitectura y depleción de las células grasas sin compromiso cortical óseo. Es una rara entidad con prevalencia del 0.3 al 2 %.

Histológicamente se observa material eosinofílico granular amorfo o células fantasma con márgenes indistinguibles. El compromiso necrótico generalmente se encuentra interpuesto con tejido normal o con necrosis temprana con apoptosis significativa. Además, se encuentra proliferación de fibroblastos como respuesta a la presencia de restos necróticos y dando inicio al proceso de cicatrización.

Se ha relacionado con condiciones benignas incluidos medicamentos y con malignidad. Las neoplasias hematológicas constituyen un 60 % de las causas malignas, siendo las leucemias agudas y los linfomas no Hodgkin las más frecuentes

Se realizó una búsqueda de la literatura de la relación entre daratumumab y necrosis medular, sin encontrar reportes de dicha asociación.

El daratumumab induce citotoxicidad

dependiente de complemento y mediada por células dependientes de anticuerpos, además tiene acción adicional sobre las células estromales medulares.

Las pacientes descritas presentaban infiltración del 100 % por plasmocitos aberrantes, planteando una relación entre el efecto del medicamento y la alta carga tumoral. Ambas cursaban con síndrome metabólico, aportando un estado proinflamatorio adicional, que pudiera contribuir al evento.

Por lo anterior, se plantea que los casos podrían estar en relación con la citotoxicidad inducida por el daratumumab, produciendo desbalance en el microambiente medular y colapso vascular secundario a los productos inflamatorios. Esto altera el aporte de oxígeno conduciendo a necrosis medular.

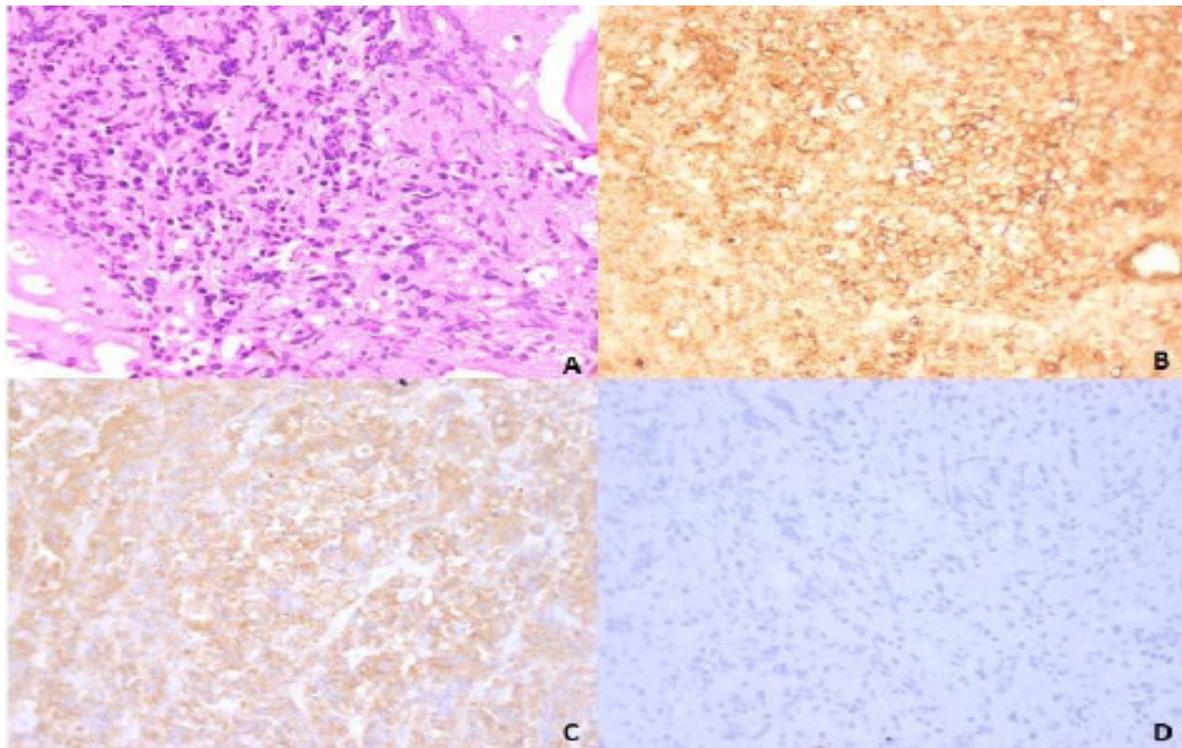
Conclusiones: La necrosis medular es infrecuente, asociada a patologías malignas hematológicas. Si bien el daratumumab puede provocar citopenias por su efecto sobre las células progenitoras CD38+, con estos casos se describe que la citotoxicidad inducida puede producir necrosis medular.

Palabras Clave:

Mieloma múltiple; necrosis medular; daratumumab.

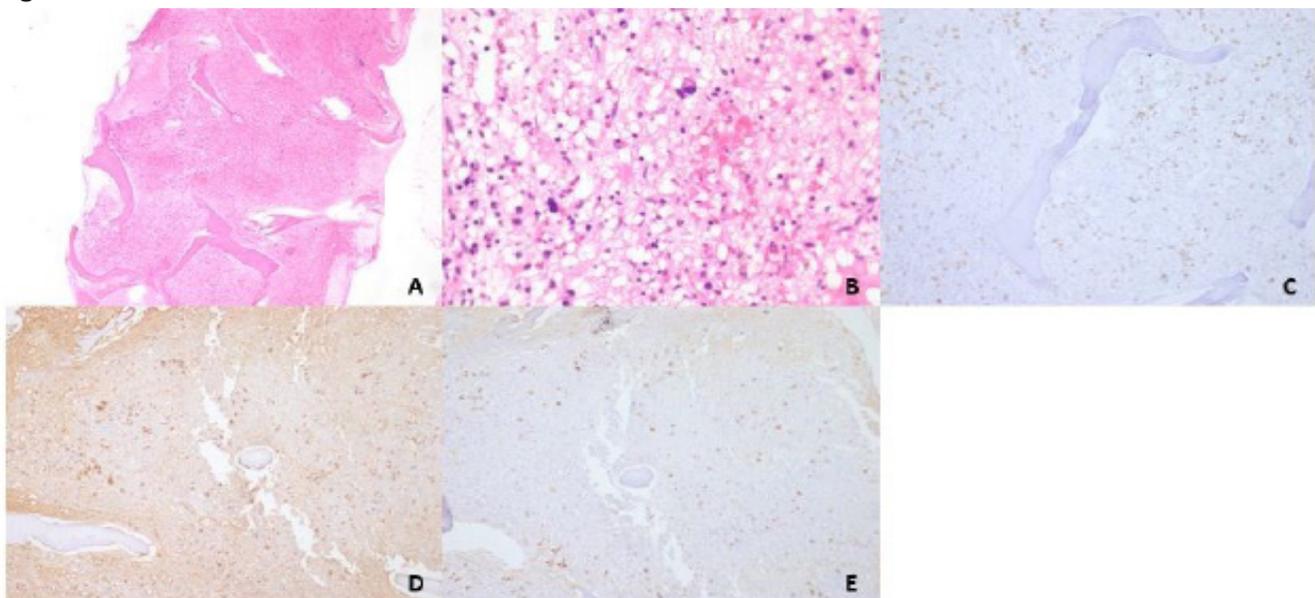
Figuras y Tablas:

Figura 1.



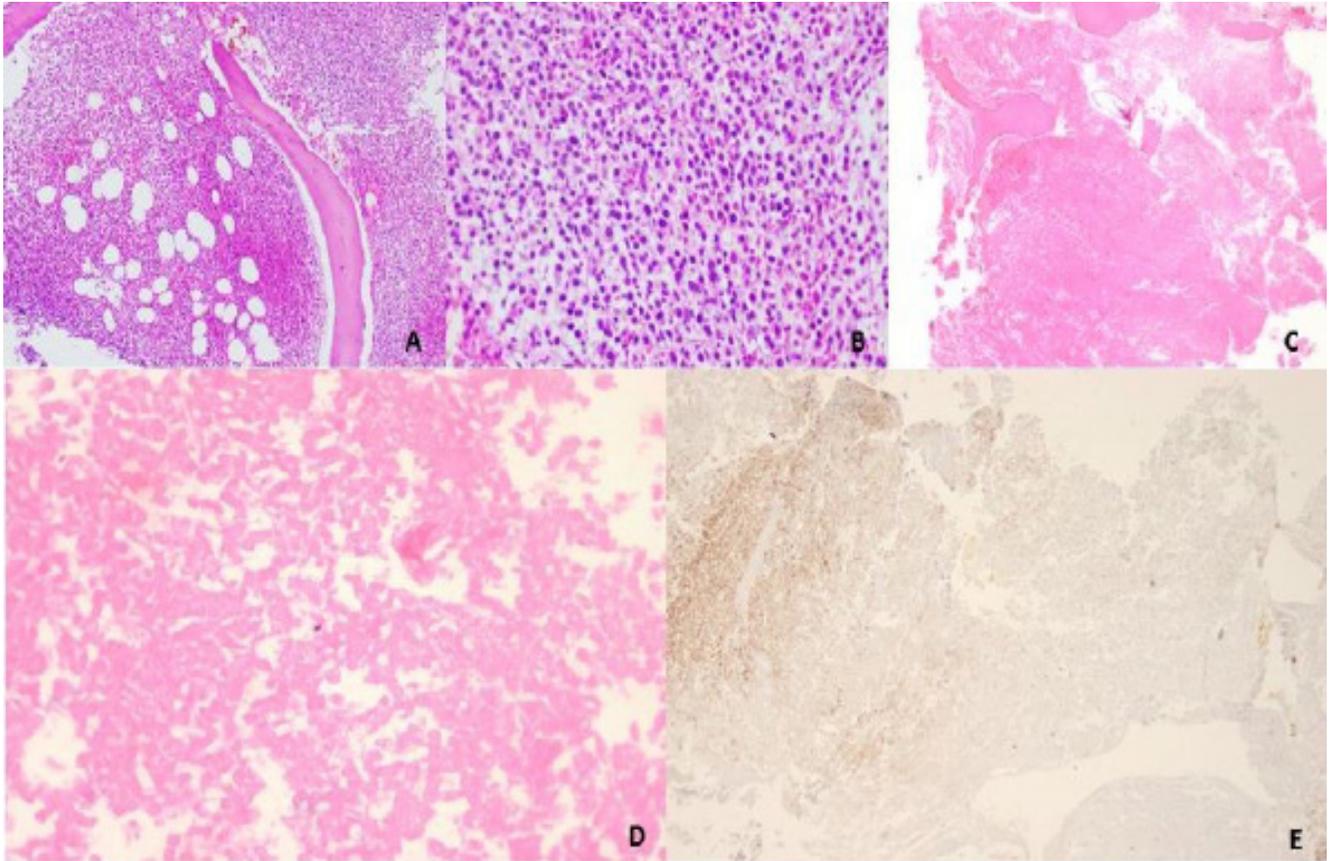
A. Hne del cilindro óseo con un único espacio intertrabecular subcortical representado, con celularidad del 100% correspondiente a células plasmáticas. Hay artificios por aplastamiento. B. Inmunohistoquímica para CD138 positiva. C y D. Se observa expresión monoclonal de cadenas ligeras Kappa (C), siendo Lambda negativo.

Figura 2.



A. Bajo aumento de cilindro de médula ósea con marcada hemorragia y necrosis estromal. B. Celularidad hematopoyética displastada con presencia de linfocitos pequeños y células plasmáticas, algunas con atipia. C. Inmunohistoquímica para CD138, positivo en las células plasmáticas dispersas en un estroma medular alterado. D y E. Cadenas ligeras, kappa y lambda respectivamente, con predominio de la expresión de kappa. Las células plasmáticas mostraron además positividad con CD117 (imagen no mostrada).

Figura 3.



A y B. Biopsia de médula ósea al diagnóstico con infiltración por más del 80% de plasmocitos neoplásicos. C. Biopsia de médula ósea posterior a tratamiento con daratumumab. Se observa extensa necrosis con presencia de fantasmas celulares. D. Inmunoquímica para CD138. Se observa marcación en parches en las áreas de necrosis, sin evidencia de células viables.