

Mieloma Múltiple recurrente en región Maxilofacial: Reporte de un caso

Recurrent Multiple Myeloma in maxillofacial region: a case report

Neira Chaparro
Facultad de Odontología, Universidad del Zulia.
Correo electrónico: neirachaparro61@hotmail.com

Héctor Mendoza
Ándrea Ramos
Fabola Sánchez
Práctica Odontológica Purrá, Maracaibo-Venezuela

Resumen

El Mieloma Múltiple es una neoplasia maligna idiopática, de mayor incidencia en la edad avanzada. El propósito del presente caso, fue describir las características de un Mieloma Múltiple recurrente con afección Maxilofacial en una paciente femenina de 61 años de edad diagnosticada con Mieloma Múltiple en remisión; la cual acudió al Hospital Universitario de Maracaibo, por aumento de volumen en región malar izquierda, de 2 años de evolución. La evaluación extraoral reveló una lesión de 4cm, de consistencia firme localizada en región malar y otra de 3cm blanda, en región cigomática, ambas asintomáticas y de rápido crecimiento. En la tomografía se observaron lesiones ocupantes de espacio en tejido óseo a nivel de hueso malar y tejidos blandos correspondientes al área cigomática izquierda, por otro parte, el survey óseo evidenció acúmulo anormal del radiotrazador en estas zonas. El estudio anatómopatológico confirmó la presencia de lesiones de Mieloma Múltiple.

Palabras Clave: Mieloma Múltiple, Maxilofacial, tomografía, survey óseo.



Summary

Multiple Myeloma is a malignant neoplasm idiopathic, of high incidence in elderly people. The purpose of the present case, was to describe the characteristics of a recurrent Multiple Myeloma with maxillofacial condition, in a female patient 61 years of age diagnosed with Multiple Myeloma in remission; who went to the University Hospital of Maracaibo, due to increase in volume in left malar region, with 2 years in evolution. Extra-oral evaluation revealed a lesion of 4cm of a firm consistency located in the malar region and another of 3cm of a soft consistency, in the zygomatic region, both asymptomatic and of rapid growth. In the tomography it was found lesions that occupied space in bone tissue at the malar bone level and soft tissue corresponding to the left zygomatic area; on the other hand, the bone survey demonstrated abnormal accumulation of the radiotracer in these areas. The pathological study confirmed the presence of lesions of Multiple myeloma.

Key words: Multiple Myeloma, Maxillofacial, tomography, bone survey.

Introducción

El Mieloma Múltiple (MM), también conocido como mielomatosis, mieloma de células plasmáticas o enfermedad de Kahler; es una neoplasia maligna hematológica caracterizada por la proliferación crónica, incontrolada y progresiva de células plasmáticas clonales productoras de inmunoglobulinas. Representa el 1% de las neoplasias en general y el 10% de las neoplasias malignas hematológicas (Kyle & Rajkumar, 2008). Generalmente es una enfermedad con una incidencia máxima en las sexta y séptima década de la vida, con predilección por el sexo masculino (Kazama & Giralt, 2005). Sólo el 15% y 2% de los pacientes son menores de 50 y 40 años, respectivamente. La incidencia en la raza negra es el doble que en la raza blanca (Seoane, Aguirre, Esparza, Suárez, & Pomareda, 2003). La etiología del MM es desconocida; sin embargo, se han implicado factores como la exposición a radiaciones, benceno y otros solventes orgánicos (Blade & Rosinol, 2005). El papel de los factores genéticos es incierto, pero existen algunos casos familiares (Stoopler, Vogl & Stadtmueller, 2007). Los tumores de células plasmáticas son neoplasias linfoides de células B que pueden clasificarse en: Mieloma Múltiple (MM), Plasmocitoma Óseo Solitario (POS) y Plasmocitoma Extramedular (PEM). El MM, el cual es el más común; tiene diversas variantes tales como MM quiescente, mieloma indolente, mieloma osteoesclerótico, mieloma no secretor. A pesar de la amplia distribución de las células plasmáticas en el cuerpo, la extensión del tumor es principalmente en el hueso y médula ósea (Seoane et al., 2003). El plasmocitoma solitario de hueso tiende a ser localmente invasivo y generalmente progresa a MM, una vez que ha invadido a múltiples huesos (Mendenhall, WM Mendenhall, CM, Mendenhall, NP 2003; Dagan, Morris, Kirwan & Mendenhall, 2009). Por lo general, el plasmocitoma extramedular envuelve la submucosa de los tejidos, sin abarcar la médula ósea, es muy sensible a la irradiación local y tiene excelente pronóstico (Iseri, Ozturk & Ulubli, 2009). La sintomatología clínica suele ser secundaria a la proliferación clonal de células plasmáticas, al desplazamiento de las células normales de la médula ósea y a la presencia de paraproteínas en sangre y orina (Blade et al., 2005). Las lesiones óseas producidas tanto por el POS, como el PEM y MM son osteolíticas sin neoformación ósea osteoblástica. Estas lesiones producen fracturas patológicas y el colapso de los cuerpos vertebrales ocasionando compresión de la médula espinal (Seoane et al., 2003). También, suelen afectarse pelvis, cráneo, clavícula, esternón y huesos largos, lo cual se debe posiblemente al contenido medular de los mismos, resultando así el dolor óseo, el síntoma más común (Tian, Zhan, Walker, Rasmussen & Barlogie, 2003; Dispenzieri & Kyle, 2005). Aunque la afectación de los tejidos blandos de la vía aérea superior y de la mucosa de la cavidad oral es relativamente frecuente en pacientes con Mieloma Multiplicado y plasmocitoma extramedular ya establecido, la afectación cutánea metastásica en un paciente con Mieloma Múltiple sin lesiones óseas subyacentes es bastante rara. En ocasiones las lesiones a nivel craneal invaden la masa encefálica, pudiendo ser éstas la causa de desórdenes neurológicos sumado a una hipercalemia (Anderson, Rajkumar, Bergsagel, & Reece, 2005; Wein, Popat, Doerr & Dutcher, 2002). En cuanto a las manifestaciones clínicas orales, se presenta como una lesión elevada, con características de malignidad que cursa con hemorragia gingival, odontología y parestesias debido a la compresión del nervio, expansión y úlceras (Mozaffari, Mup-

Mieloma Múltiple recurrente en región Maxilofacial: reporte de un caso

parapu & Otis, 2002). A nivel Maxilofacial estas lesiones pueden encontrarse ubicadas en mandíbula con mayor frecuencia que en el maxilar superior, sobre todo hacia la zona del ángulo y la rama mandibular, sitio en el cual se encuentra la mayor actividad hematopoyética del hueso (Pinto, Campagnoli, Leon, Lopes & Jorge, 2007). Así mismo, estas lesiones óseas se manifiestan radiográficamente como áreas radiolúcidas, bien definidas, únicas o múltiples, sin refuerzo periférico, que muestran tendencia a confluir y dar imágenes con septos o en "pompas de jabón" (Pinto et al., 2007); observándose como numerosas áreas de reabsorción de (1 a 4 cm. aprox.) multilobuladas en forma de socavados, lo cual denota el carácter agresivo y destructivo de la lesión (San Miguel, Gutiérrez, Mateo & Orfao, 2006). Para el diagnóstico de MM, por lo menos dos de los tres criterios siguientes deben estar presentes: Plasmocitosis de médula ósea, lesiones óseas líticas y el componente M, es decir, la inmunoglobulina monoclonal en sangre y/u orina (San Miguel et al., 2006). El pronóstico del Mieloma Múltiple en esta área depende del estado en que se encuentra la enfermedad y de la edad del paciente, siendo potencialmente curable cuando se presenta como un plasmocitoma óseo solitario o como un plasmocitoma extramedular (Kriebel et al., 2006). El tratamiento para estos casos consiste en radioterapia, cirugía, y más recientemente interferón, trasplante medular y uso de bisfosfonatos (Smith, Wisloff & Samson, 2006). Los pacientes con una fase I latente de MM no requieren de tratamiento primario, ya que, pueden mantenerse relativamente estable durante muchos meses o años antes de la progresión de la enfermedad (Chao et al., 2005). Cuando el paciente presenta Mieloma Múltiple puede no responder al

tratamiento primario con un agente alquilante combinado con un glucocorticoide o presentar recidiva después de la remisión a pesar del tratamiento continuado. Para el caso de la enfermedad recurrente, la combinación VAD (vincristina, doxorubicina y dexametasona) es el tratamiento de elección; sin embargo, a pesar de los avances sigue siendo una enfermedad incurable y las recidivas son frecuentes en este tipo de lesiones, por lo que la enfermedad sigue un curso de recaídas en la mayoría de los pacientes, independientemente del régimen de tratamiento o la respuesta inicial al mismo (San Miguel et al., 2006). En los últimos años han aparecido nuevas armas terapéuticas en el manejo del MM de cabeza y cuello, que podrían conllevar un aumento de la supervivencia. Entre estas nuevas opciones terapéuticas destaca el Trasplante Autólogo de Médula Ósea (TAMO), así como fármacos con potente efecto antimielomatoso como la talidomida (Richardson, Barlogie & Berenson, 2002). Este último se ha asociado con resultados promisorios en enfermos con MM en recidiva o refractario; sin embargo, su mecanismo de acción podría traer consecuencias al permitir a las células plasmáticas salir del microambiente de la médula ósea, e invadir otros tejidos. Además, la talidomida puede inducir la desdiferenciación de células plasmáticas, contribuyendo así al desarrollo de la recaída de la enfermedad (Balleari, Ghio, Falcone & Musto, 2004). El objetivo de este caso fue describir las características del Mieloma Múltiple recurrente en región Maxilofacial.



Presentación del caso

Paciente femenina de 61 años de edad con antecedentes de hipertensión, alergia al acetaminofén, ácido acetilsalicílico (AAS), dipirona y penicilina; diagnosticada con mieloma múltiple hace 6 años, mediante el Estudio Histopatológico, inmunohistoquímico e imagenológico, el cual, mostró acúmulo anormal de radiotrazadores en acromion derecho, clavícula ipsilateral, cuarto arco costal, cuerpo vertebral de T9 y esternón en sus 2/3 distal; acudió a consulta de Medicina Bucal del Hospital Universitario de Maracaibo (HUM) referida del área de oncohematología por presentar aumento de volumen en zona malar y cigomática del lado izquierdo. (Fig.1)



Fig. 1. Vista frontal de la paciente. Mostrando aumento de volumen a nivel del malar y cigomática del lado izquierdo.

Al momento del diagnóstico recibió tratamiento con talidomida más coumadin; posteriormente, se potenció con un esquema farmacológico basado en vincristina, melfalan, ciclofosfámid y prednisona, un mes después, se administró bortezomib dexametasona y bondronat con la finalidad de aumentar aún más la eficacia de este procedimiento. Una vez obtenida una respuesta de estabilización de las lesiones,

el tratamiento de mantenimiento se cumplió con talidomida, coumadin y dexametasona, siendo este último suministrado hasta septiembre del 2011. La combinación con radioterapia a nivel de clavícula derecha, permitió obtener resultados de remisión de la paciente. (Fig.2)



Fig. 2. Acercamiento de lesión en región malar, sin presentar cambios de coloración.

En el examen físico se observó aumento de volumen en región malar izquierda con 2 años de evolución, el cual, inicialmente mostró crecimiento estable, pero en los últimos meses presentó un crecimiento progresivo hasta alcanzar para el momento del estudio, 4cm de diámetro aproximadamente, firme a la palpación; se evidenció además una segunda lesión a nivel del arco cigomático de 3cm (Fig.3) de diámetro aproximadamente, de consistencia blanda y ligeramente móvil, ambas asintomáticas, sin cambios de coloración en la piel que las recubría. (Fig.4)



Fig. 3. Vista lateral de la lesión, observándose aumento de volumen a nivel malar y arco cigomático.



Fig. 4. Vista casual de la lesión observándose elevación en zona malar y cigomática.

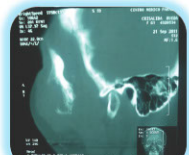


Fig. 6. Tomografía computarizada maxilofacial, corte sagital.

En la radiografía panorámica se observó: imagen radiopaca a nivel apical del 38, pérdida ósea generalizada tanto horizontal como vertical, además de ausencia de múltiples órganos dentarios. En el estudio de Tomografía Computarizada Maxilofacial (TAC), (Fig.5) se identificó lesión ocupante de espacio (LOE) a nivel del arco cigomático izquierdo, constituida por tejidos blandos los cuales lucían aumentados de tamaño, midiendo 2.1 x 2.9 cms., ésta lesión estaba asociada a otra, las cuales mostraron áreas irregulares de osteólisis en su interior que comprometieron la cara externa del malar, midiendo 2.4 x 3.7 cms. (Fig.6)

En el último survey óseo realizado en julio del 2011(Fig.7), se evidenció nuevo acúmulo anómalo del radiotrazador en la región del macizo facial izquierdo, extendiéndose cerca de la región periorbitaria lateral, hasta el hueso del maxilar superior. Sin embargo, no se observaron las lesiones que fueron encontradas inicialmente en las diferentes zonas del cuerpo y que sirvieron para facilitar el diagnóstico por primera vez.



Fig. 5. Tomografía Computarizada Maxilofacial, corte coronal, mostrando el aumento de volumen a nivel malar.



Fig. 7. Survey óseo mostrando las áreas de captación del radiotrazador.

A pesar de que las recientes lesiones presentaron características similares a las iniciales, se decidió toma de biopsia de ambas lesiones de la zona maxilar y cigomática. El resultado del estudio histopatológico realizado fue compatible con Mieloma Múltiple, por lo que la paciente fue sometida a nuevo esquema de tratamiento con quimioterapia y radioterapia. En las últimas evaluaciones no se ha observado la aparición de nuevas lesiones.

Discusión

Los tumores de células plasmáticas son neoplasias de las células B que se pueden clasificar según su sitio de origen. Pueden ser multicéntricos como el Mieloma Múltiple (MM), localizados, originándose de hueso (POS) o de tejido blando (PEM) (Canger, Celenk, Alkan & Günhan, 2007; Stewart & Fonseca, 2005). El MM es más frecuente en personas de edad avanzada, sexo masculino y raza negra (Straetmans & Stokroos, 2008; Fermand, Katschaian & Divine, 2005); sin embargo, en el presente caso, a pesar de que la paciente es de edad avanzada, se manifestó en el sexo femenino y raza blanca. Según Wein, Popat, Doerr & Dutcher (2002); Fermand, Katschaian & Divine (2005), las manifestaciones clínicas más comunes son el incremento de volumen de la lesión y el dolor, inducido por una mayor actividad de los osteoclastos sin un aumento proporcional de la función de los osteoblastos. En este caso la paciente presentó aumento de volumen en ambas lesiones, encontrándose asintomáticas; algunos autores señalan que éste puede deberse a una menor infiltración de las células plasmáticas en la médula ósea (Kyle et al., 2004).

Vieira (2008) refiere que estas lesiones pocas veces afectan el área Maxilofacial como primera manifestación de la enfermedad; pero cuando lo hacen, se presentan con mayor frecuencia en la mandíbula, sobre todo en el trigono retromalar, el ángulo y rama mandibular. Dentro de la literatura son escasas las publicaciones que reporten la ubicación de este tipo de lesión en los maxilares y no se encontró ninguna con localización exclusiva a nivel de cara externa de hueso malar izquierdo y arco cigomático ipsilateral, como ocurre en nuestra paciente, lo que nos lleva a considerarlo como un caso inusual.

El comportamiento biológico de estos tumores es variable, dependiendo de los periodos de latencia clínica; Pinto et al., (2007) han considerado al POS como una manifestación temprana de MM. La evolución del trastorno hematológico en esta paciente afirma dicha consideración, tomando en cuenta que inicialmente presentó un diagnóstico diferencial en la clavícula derecha de POS progresando a MM, que actualmente recurre con dos lesiones de características imagenológicas similares a las anteriores, en la zona del hueso malar y arco cigomático, con un aspecto radiográfico de zonas radiolúcidas bien delimitadas y circunscritas en forma de socavados, afines a las descritas en la literatura, apreciadas mediante radiografías panorámicas y cefálica lateral, mientras que en la tomografía computarizada maxilofacial, se observaron áreas hipodensas con proliferación de tejido en arco cigomático, además de acúmulo anómalo de radiotrazador maxilofacial izquierdo en survey óseo. El PEM es un tumor de células plasmáticas localizado en regiones extramedulares especialmente en tejido blando, excluyéndose de este concepto aquellos tumores que han erosionado la cortical ósea;

así como las recidivas en zonas blandas de POS y MM (Mostref, Mashhadi-Abbass & Nafarzaheh, 2007). Aún cuando la paciente manifestó una lesión de tejido blando con características clínicas correspondientes al PEM, los antecedentes de diagnóstico de MM debido a lesiones óseas a nivel clavicular y otras partes del cuerpo, permite el descarte de POS y PEM, considerando a las nuevas lesiones como recidivantes. Además los hallazgos en la literatura afirman que cuando una lesión extramedular se presenta simultáneamente con Mieloma Múltiple debe ser calificada como un Mieloma Extramedular (MEM) y no como un PEM; ya que, el MEM es una difusión de células de mieloma y son considerados como un daño a los órganos diana. Los sujetos con MEM manifiestan las características de laboratorio de MM, por lo que PEM y MEM son dos entidades distintas con diferente pronóstico (Soutar, Lucafra, Jackson, Reece, Bird, Low & Samson, 2004; Haynes & Fauci, 2005)

Generalmente, el tratamiento para estas lesiones consiste en la administración de quimioterapia combinada con esteroides, con o sin radioterapia, por las lesiones sintomáticas o significativas (Yeh & Berenson, 2006). El mejor tratamiento de inducción es aquel que consigue la mayor tasa de remisiones sin toxicidad para las células progenitoras. Esto ha hecho que el uso de alquilantes (en especial melfalán) se haya limitado con esquemas farmacológicos a base de alcaloides, antibióticos antitumorales, combinados con corticosteroides, bisfosfonatos y anticoagulantes (Attal, Harousseau, Leyvraz, Doyen, Hulín & Benboubker, 2006), demostrando que sin necesidad del melfalán o administrándolo en dosis bajas, se consiguen tasas de remisión adecuadas, sin lesionar las células progenitoras, hecho que facilita la recolección de progenitores y el trasplante de

médula ósea. En nuestro caso, el tratamiento fue protagonizado por la talidomida, la cual, es una variable constante en los protocolos de tratamiento que muestra la bibliografía citada; sin embargo, ésta fue potenciada integrando la poliquimioterapia con vincristina, melfalán, ciclofosfamida y prednisona, que aunque correspondería a una nueva combinación, son drogas que han sido propuestas en algunos de los autores de la reseña. El bortezomib más desametonina y bondronat, fueron agregados al tratamiento con fines de eliminar secuelas de células tumorales y evitar recidivas, siendo cuestionable la efectividad del procedimiento al considerar que la paciente presentó dos nuevas lesiones similares a las anteriores posterior al tratamiento. Pese a los avances, la cura del MM no se ha encontrado; y la media de supervivencia es de aproximadamente cuatro años. Algunos pacientes pueden presentar mejor pronóstico utilizando los sistemas de tratamiento que se han descrito anteriormente (San Miguel et al., 2006). No obstante, en el presente caso el grado de diseminación de la enfermedad podría determinar un pronóstico desfavorable, ya que, las manifestaciones clínicas actuales son consideradas una recurrencia del Mieloma Múltiple diagnosticado hace 7 años; sin embargo es un hecho relevante que la paciente haya superado la media de vida señalada en otras investigaciones. Cabe destacar, que esto pudo haberse logrado gracias a que la paciente ha sido constante al seguir el régimen de tratamiento y mantenimiento. La aparición de lesiones de Mieloma Múltiple en cualquiera de sus etapas en el área maxilofacial, nos involucra como parte del equipo multidisciplinario que participa en el diagnóstico de una enfermedad maligna con evolución compleja y difícil tratamiento.

Referencias bibliográficas

- Anderson, K.C., Rajkumar S.V., Bergsagel P.L., Reece D.E. (2005). Myeloma in Hematology. American Society of Hematology, pages 340-359.
- Attal M., Harousseau J.L., Leyvraz S., Doyen C., Hulín C., Benboubker L, et al. (2006). Maintenance therapy with thalidomide improves survival in multiple myeloma patients. *Blood*; 108:3289-94.
- Balleari E., Ghio R., Falcone A., Musto P. (2004). Possible multiple myeloma dedifferentiation following thalidomide therapy: a report of four cases. *Leukemia Lymphoma*; 45:735-8.
- Blade J., Rosinol L. (2005). Renal, hematologic and infectious complications in multiple myeloma. *Best Pract Res Clin Haematol*; 18:635-52.
- Canger E.M., Celenk P., Alkan A., Günhan O. (2007). Mandibular involvement of solitary plasmacytoma: a case report. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*; 12(1):E7-9.
- Chao M.W., Gibbs P., Wirth A., Quong G., Guiney M.J., Liew K.H. (2005). Radiotherapy in the management of solitary extramedullary plasmacytoma. *Intern Med J*; 35:211-5.
- Dagan R., Morris C.G., Kirwan J., Mendenhall W.M. (2009). Solitary plasmacytoma. *Am J Clin Oncol*; 32:612-7.
- Dispenzari A., Kyle R.A. (2005). Multiple myeloma: clinical features and indicators for therapy. *Best Pract Res Clin Haematol*; 18:553-68.
- Fermand J.P., Katschaian S., Divine M. (2005). Therapy and autologous blood stem-cell transplantation compared with conventional treatment in myeloma patients age 55 to 65 years: long-term results of a randomized control trial from the Group Myeloma-Autogrefe. *J Clin Oncol*; 23: 92-27.

- Haynes B.F., Fauci A.S. (2005) Introduction to the immune system. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editor. Harrison's Principles of Internal Medicine. New York, McGraw-Hill, pp. 1907-30.
- Iseri M., Ozturk M., Ululib S.A. (2009). Synchronous presentation of extramedullary plasmacytoma in the nasopharynx and the larynx. *Ear Nose Throat*; 88:59-12.
- Kazama T., No CS, Griffl SA. (2005) Multiphasic CT and MRI appearances of extramedullary multiple myeloma involving the stomach, pancreas, and bladder. *Clin Imaging*; 29:263-265. doi: 10.1016/j.clinimag.2004.11.002.
- Knobel D., Zouhair A., Tsang R.W., Poortmans P., Bellacchini Y., Bo-lla M, et al. (2008). Prognostic factors in solitary plasmacytoma of the bone: a multicenter Rare Cancer Network study. *BMC Cancer*; 2006:6118.
- Kyle R.A., Rajkumar S.V. (2008) Multiple myeloma; 111: 2962-2972. doi: 10.1182/blood-2007-10-078022.
- Mendenhall W.M., Mendenhall CM, Mendenhall NP. (2003). Solitary plasmacytoma of bone and soft tissues. *Am J Otolaryngol*; 24:395-9.
- Moshref M., Mashhadi-Abbass F., Nafarzaheh S. (2007). Extramedullary plasmacytoma of the gingiva. *Arch Iran Med*; 10 (1): 91-3.
- Mozaffari E., Mupparapu M., Ots L. (2002). Undiagnosed multiple myeloma causing extensive dental bleeding: report of a case and review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*; Oct; 94(4):448-53.
- Pinto L.S., Campagnoli E.B., Leon J.E., Lopes M.A., Jorge J. (2007). Maxillary lesion presenting as a first sign of multiple myeloma: case report. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*; 12:E344-7.

19. Richardson P, Barlogie B, Berenson J. (2002). A phase II multicenter study of the proteasome inhibitor bortezomib (Velcade, formally PS-341) in multiple myeloma patients with relapsed/refractory disease. *Med Oncol*; 19(1):104-5.
20. San Miguel JF, Gutiérrez N.C, Mateo G, Orfao A. (2006). Conventional diagnostics in multiple myeloma. *Eur J Cancer*; 42:1510-9.
21. Seoane J, Aguirre J.M, Esparza G, Suárez M, Campos J, Pomareda M. (2003). The spectrum of plasma cell neoplasia in oral pathology. *Med Oral*; 8:269-80.
22. Smith A, Wisloff F, Samson D. (2006). Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005. *Br J Haematol*; 132:410-51.
23. Soutar R, Lucraft H, Jackson G, Reece A, Bird J, Low E, et al. (2004). Guidelines on the diagnosis and management of solitary plasmacytoma of bone and solitary extramedullary plasmacytoma. *Br J Haematol*; 124:717-26. doi: 10.1111/j.1365-2141.2004.04834.x.
24. Stoopler E.T, Vogl D.T, Stadtmauer E.A. (2007). Medical management update: multiple myeloma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*; 103(5):599-609.
25. Stewart A.K, Fonseca R. (2005). Prognostic and therapeutic significance of myeloma genetics and gene expression profiling. *J Clin Oncol*; 23: 6339-43.
26. Straetmans J, Stokroos R. (2008). Extramedullary plasmacytomas in the head and neck region. *Eur Arch Otorhinolaryngol*; 265:1417-23.
27. Tian E, Zhan F, Walker R, Rasmussen E, Ma Y, Barlogie B, et al. (2003). The role of the Wnt-signaling antagonist DKK1 in the development of osteolytic lesions in multiple myeloma. *N Engl J Med*; 349:2483-94.
28. Vieira A. (2008). Multiple Myeloma with primary manifestation in the mandible: A case report. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*; 13(4):E232-4.
29. Wein R, Popat S, Doerr T, Dutcher P. (2002). Plasma cell tumors of the Skull Base: four case reports and literature review. *Skull Base*; 12:77-86.
30. Yeh H.S, Berenson J.R. (2006). Myeloma bone disease and treatment options. *Eur J Cancer*; 42:1554-63.

