

Mieloma múltiple asociado a síndrome de Sjögren secundario: primer reporte de caso colombiano

Multiple myeloma associated to secondary Sjögren syndrome: first Colombian case report

► Andrés Felipe Peña Muñoz¹, Mónica Duarte Romero², Paola Ximena Coral Alvarado³

¹ Médico-microbiólogo, Universidad de los Andes. Residente de medicina interna, Universidad El Bosque.

² Hematóloga, médica institucional, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá.

³ Reumatóloga, médica institucional, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá.

Declaración de contenido inédito: certificamos que el manuscrito o partes significativas de este no han sido publicadas o sometidas en revistas diferentes a la *RCHO*.

Declaración de cumplimiento de las normas éticas vigentes: certificamos que la información plasmada en el manuscrito es auténtica y que, según aplique, la ejecución del estudio ha cumplido con la reglamentación vigente sobre ética en investigación.

Declaración de autoría: certificamos que cumplimos con los cuatro criterios de autoría del ICMJE.

Declaración de conflictos de interés: no existen conflictos de interés por parte de ninguno de los autores.

Otorgación de licencia para publicar: otorgamos a la revista el permiso para publicación del manuscrito en caso de ser aceptado.

Especialidad: hematología maligna, mieloma múltiple.

Tema central: presentación simultánea de mieloma múltiple y síndrome de Sjögren en paciente adulto mayor.

Caso manejado en el Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá entre mayo de 2012 y abril de 2013.

Resumen

La manifestación de mieloma múltiple (MM) asociado a síndrome de Sjögren (SS) es poco frecuente. Presentamos una paciente colombiana de 68 años de edad con MM IgG lambda y SS que responde satisfactoriamente a tratamiento antineoplásico. Paciente que consulta a urgencias por dolor torácico y síntomas de síndrome seco de reciente aparición. Su examen físico de ingreso solo evidencia dolor a la palpación del quinto arco costal izquierdo. Los reportes de laboratorio mostraban hemoglobina 8,3 g/dl, hematocrito 25%, velocidad de sedimentación globular 120 mm/h y creatinina 2,28 mg/dl. La electroforesis de proteínas reveló banda monoclonal en la región gamma. La inmunolectroforesis reportó banda monoclonal IgG lambda. La dosificación de inmunoglobulinas evidenció elevación de IgG con disminución de IgM. B2 microglobulina en suero 440 nmol/l. La serie ósea no reportó lesiones líticas ni alteraciones diferentes a cambios normales para la edad. Médula ósea con infiltración por células plasmáticas del 95% en diferentes estadios de maduración. No se dispone de estudios de citogenética. Se administraron cuatro ciclos de quimioterapia con vincristina, doxorubicina y dexametasona (esquema VAD). Después de cinco meses postratamiento no hay evidencia clínica ni paraclínica de SS-MM. La presentación simultánea de estas dos enfermedades es extremadamente rara, y aunque se proponen puntos comunes en su fisiopatología, la evidencia disponible no es concluyente al respecto. Se requieren estudios poblacionales de asociaciones genético-ambientales para mejor entendimiento de su etiología.

Palabras clave: mieloma múltiple, síndrome de Sjögren, inmunoglobulinas lambda, cadenas livianas, células plasmáticas.

Abstract

The association between multiple myeloma (MM) and Sjögren syndrome (SS) is rarely seen. In the following article we present a case report of a Colombian 68 year old female patient with multiple myeloma IgG lambda and SS that responded well to chemotherapy. Initially the patient arrived in the emergency room with acute chest pain and dry eyes and mouth. During her physical exam the only symptom she experienced was pain in her 5th rib. She had complete blood count with hemoglobin of 8.3 g/dl and 25% hematocrit, an erythrocyte sedimentation rate of 120 mm/h and a creatinine of 2.8 mg/dl.

DATOS DE CONTACTO

Correspondencia: Andrés Felipe Peña Muñoz. **Dirección:** Carrera 7 # 117-15.
Celular: 300 206 7433. **Correo electrónico:** and-pena@uniandes.edu.co

Serum protein electrophoresis demonstrated a monoclonal band in the gamma region, with an immunoelectrophoresis with a monoclonal band IgG lambda. Total immunoglobulin quantification showed an elevated IgG and diminished IgM. In addition she had a beta-2 microglobulin level of 440 nmol/l. Skeletal survey was negative for any lytic bone lesions. Bone Marrow biopsy was positive for 95% bone marrow infiltrate by plasma cells in different stages of maturation. Cytogenetics not available. She was treated with 4 cycles of vincristine, doxorubicin, dexamethasone (VAD regimen). After 5 months follow up she was completely asymptomatic for both MM and SS. Simultaneous presentation of both diseases is extremely rare, and although there is literature with many hypotheses of a common origin for both diseases, there is no clear evidence to this effect. There is a need for further research about the genetic and environmental associations between these two diseases to understand their true etiology.

Key words:

Introducción

El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad autoinmune de causa desconocida. Se caracteriza por la infiltración linfoplasmocítica de las glándulas salivares y lacrimales, con una activación policlonal de células B, y su producción de autoanticuerpos tanto específicos como inespecíficos. Sus principales manifestaciones son: xerostomía y xeroftalmia¹⁻⁵. Es considerado primario cuando se presenta en ausencia de otra enfermedad autoinmune, y secundario cuando acompaña patologías como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica o polimiositis¹.

El mieloma múltiple (MM) es una discrasia de células plasmáticas que representa cerca del 10% de las neoplasias hematológicas². Generalmente se presenta en adultos mayores, con una incidencia en menores de 40 años <2%². Se asocia con la detección de paraproteínas en sangre u orina y lesiones líticas en huesos largos usualmente². Dentro de sus complicaciones están la hipercalcemia, falla renal aguda, citopenias y fracturas patológicas en la evolución normal de la enfermedad.

La presentación conjunta de SS con neoplasias hematológicas es bien conocida¹⁻⁹, siendo los linfomas los más prevalentes en el 7% de los casos⁴. Es común también la relación con gammapatía monoclonal benigna (GMB), frecuentemente reportando picos monoclonales IgM¹⁻⁸, sin embargo, la presentación de mieloma múltiple (MM) junto con SS, como manifestación primaria, es extremadamente rara¹⁻⁸. A continuación se expone un caso de MM IgG lambda, que tenía manifestaciones claras de SS previo al diagnóstico.

Reporte de caso

Paciente femenina de 68 años de edad que ingresa al Departamento de Urgencias por dolor

torácico a la altura del quinto arco costal izquierdo, tipo punzada, sin irradiación, que se exacerba con la inspiración profunda y la tos. Refiere astenia y adinamia de cuatro días de evolución. Dentro de sus antecedentes patológicos presenta artritis reumatoide desde hace 10 años, en manejo con metotrexate, hidroxicloroquina y prednisona; fibrosis pulmonar izquierda secundaria al tratamiento de artritis de cinco años de evolución; e hipotiroidismo en manejo con levotiroxina. Como información adicional refiere resequedad de la mucosa oral de reciente aparición. El examen físico de ingreso fue completamente normal, solo evidenciando dolor a la palpación del quinto arco costal izquierdo. Los reportes de laboratorio mostraban leucocitos 2.900 x 10⁹/l, neutrófilos 63,9%, hemoglobina 8,3 g/l, hematocrito 25%, plaquetas 128.000 x 10⁹/l, velocidad de sedimentación globular 120 mm/h y proteína C reactiva 0,766 (normal <0,748), creatinina 2,8 mg/dl, nitrógeno ureico en sangre 33,74 mg/dl. Pruebas de coagulación, función tiroidea y perfil hepático normales. La electroforesis de proteínas reveló banda monoclonal en la región gamma. La inmunoelectroforesis reportó banda monoclonal IgG lambda. La dosificación de inmunoglobulinas mostró elevación de IgG (70.042 g/l) con disminución de IgM (<0,196 g/l). Se encontró en orina de 24 horas: cadenas livianas lambda 2,16 g/l y kappa <0,0185 g/l. La B2 microglobulina en suero 5,1876 mg/l (normal 0,8017-2,4052 mg/l). ANAS, Ancas, ENAS, anti-DNA, anticuerpos antiperoxidasa y tiroglobulínicos fueron negativos. La serie ósea no reportó lesiones líticas ni alteraciones diferentes a cambios normales para la edad de la paciente. Con estos resultados se decide realizar biopsia de médula ósea, que evidenció infiltración por células plasmáticas del 95% en diferentes estadios de maduración. Adicionalmente, por los antecedentes

patológicos y síntomas de síndrome seco, se lleva a cabo biopsia de glándulas salivares, que reporta sialoadenitis moderada grado 3 en la clasificación de Greenspan. Con estos resultados se confirma diagnóstico de mieloma múltiple IgG lambda y síndrome de Sjögren. No se dispone de estudios de citogenética. Por el compromiso hematológico de la paciente, principalmente la trombocitopenia, y el deterioro renal que presentaba, se decide tratamiento con esquema de quimioterapia VAD por cuatro ciclos. En el ciclo 1 manifiesta evento neurológico con hemorragia subdural secundaria a trombocitopenia sin secuelas. Termina tratamiento sin otras complicaciones y mejoría significativa de síntomas de síndrome seco y dolores óseos. El estudio medular de control a los cinco meses fue negativo para malignidad. Con este resultado se inicia manejo de mantenimiento con talidomida y ácido acetilsalicílico como tromboprofilaxis. Luego de cuatro meses presenta tromboembolismo pulmonar masivo sobreinfectado con germen no identificado que no responde a tratamiento antibiótico, comprometiendo severamente su estado general, y fallece 11 meses después del diagnóstico inicial.

Discusión

La asociación entre enfermedades autoinmunes y discrasias de células plasmáticas no está claramente establecida, no obstante, está reportada cierta susceptibilidad a desarrollar mieloma múltiple secundario a enfermedades como artritis reumatoide, síndrome de Sjögren y lupus eritematoso sistémico^{9,11,13,14}. El MM es caracterizado por la proliferación clonal de células plasmáticas en la médula ósea, que conlleva la producción de proteínas monoclonales causantes de las afecciones tisulares, tales como lesiones líticas óseas, alteraciones de la función renal, anemia e hipercalcemia, características de esta enfermedad¹⁰. El síndrome de Sjögren es una enfermedad autoinmune crónica caracterizada por la infiltración de células linfoides y plasmáticas de las glándulas exocrinas, que se manifiesta principalmente con xeroftalmia y xerostomía¹⁻⁷. Se ha establecido un riesgo relativo (RR = 44) para pacientes con SS primario de desarrollar desórdenes linfoproliferativos, dentro de los cuales los linfomas no Hodgkin son los de mayor prevalencia,

presentándose en el 7% de los casos¹. También se ha descrito la aparición de macroglobulinemia de Waldenstrom y GMB dentro de las discrasias de células plasmáticas asociadas a SS, la cual frecuentemente es de tipo IgM, sin embargo, la asociación SS-MM es extremadamente rara¹. Hasta la fecha existen 16 reportes de casos en los que se relaciona SS como manifestación primaria de MM, de los cuales 13 reportan MM IgG y solo 2 MM IgA¹⁻⁸. Estudios realizados en pacientes con GMB sin enfermedad autoinmune en un seguimiento a 10 años describen el desarrollo de MM en el 7,5% de los pacientes, no obstante, esta relación no se mantiene cuando GMB está asociada a SS³. La paciente referida respondió adecuadamente al tratamiento inicial con excelente evolución clínica y paraclínica en ambas enfermedades. En pacientes anteriormente manejados con esquema VAD, se ha obtenido respuesta terapéutica tanto de MM como de SS tras cuatro ciclos de tratamiento, con mantenimiento de esta respuesta en seguimiento hasta 39 meses^{6,8}. Desafortunadamente no se logró un tiempo similar de seguimiento por complicaciones secundarias al tratamiento y antecedentes patológicos de la paciente con desenlace fatal. Otros esquemas de quimioterapia basados en melfalán administrados en pacientes con SS y MM IgM también han demostrado buenos resultados y control de síntomas, motivo por el cual se ha sugerido que SS y MM tienen un origen común que hasta el día de hoy no ha sido totalmente esclarecido^{1,3-5,7}. Igualmente, encontramos reportes de recurrencia de la enfermedad autoinmune tras la consolidación del tratamiento de MM con trasplante autólogo de células progenitoras periféricas, aun en remisión medular de la discrasia de células plasmáticas, lo que iría en contra de esta corriente⁹. Hasta la fecha, no existen datos en la literatura de casos manejados con inhibidores del proteosoma (ej., bortezomib, carfilzomib), tratamiento actual de primera línea para MM. Revisando los casos reportados, y los estudios poblacionales disponibles, donde no se evidencia la asociación SS-MM en Norteamérica, se propone la hipótesis de factores ambientales y geográficos relacionados con su presentación simultánea^{8,12,13}.

Conclusión

A pesar de los estudios realizados desde 1984 en la relación entre GMB, SS y MM, no ha sido posible establecer un mecanismo causal diferente a la inflamación crónica producida por la enfermedad autoinmune^{1,3-8}. La recaída de SS posterior a consolidación terapéutica con trasplante autólogo de células progenitoras periféricas, en remisión de MM, abre nuevamente el interrogante sobre el punto común en la fisiopatología de estas entidades que conlleva su presentación simultánea. La evidencia disponible soporta el manejo de estos pacientes con esquemas de quimioterapia VAD o melfalán con

excelentes resultados tanto clínicos como paraclínicos en las dos entidades. La elección del tratamiento estará basada en el criterio médico al momento del diagnóstico y la posibilidad de someter el paciente a trasplante autólogo de células progenitoras. La manifestación simultánea de estas dos enfermedades es extremadamente rara, y aunque se proponen puntos comunes en su fisiopatología, se requieren estudios poblacionales de asociaciones genético-ambientales para mejor entendimiento de su etiología.

Agradecimientos: Departamento de Hematología y Oncología, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá.

Referencias

1. Terpos E, Angelopoulou MK, Variami E, Meletis JC, Vaiopoulos G. Sjögren's syndrome associated with multiple myeloma. *Ann Hematol.* 2000;79(8):449-51.
2. Sanap RR, Athalye AS, Madon PF, Dhabhar BN, Sute MB, Mahabale AA, et al. Detection of t(14;16)(q32;q22) and monosomy 13 by FISH analysis in a patient with multiple myeloma associated with Sjögren's syndrome: the first case report from India. *Case Rep Genet.* 2013;2013:279801.
3. Rodríguez-Cuartero A, Salas-Galan A. Sjögren's syndrome and multiple myeloma. *Eur J Cancer.* 1997;33(1):167-8.
4. Ghorbel IB, Khanfir M, Houman MH, Lamoum M, Haouet S, Bellil K, et al. Association d'un syndrome de Gougerot-Sjögren et d'un myélome multiple. *La Revue de médecine interne.* 2003;24(2):138-9.
5. Tazi I, Rachid M, Benchekroun S. Sjögren's syndrome associated with multiple myeloma. *Singapore Med J.* 2008;49(8):e215-6.
6. Kaneko H, Ohkawara Y, Taniguchi K, Matsumoto Y, Nomura K, Horiike S, et al. Simultaneous complication of multiple myeloma with Sjögren syndrome. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2006;24(4):245-8.
7. Ota T, Wake A, Eto S, Kobayashi T. Sjögren's syndrome terminating with multiple myeloma. *Scand J Rheumatol.* 1995;24(5):316-8.
8. Fadilah SA, Cheong SK. Multiple myeloma presenting as Sjögren's syndrome. *Am J Hematol.* 1999;61(3):217-8.
9. Söderberg KC, Jonsson F, Winqvist O, Hagmar L, Feychting M. Autoimmune diseases, asthma and risk of haematological malignancies: a nationwide case-control study in Sweden. *Eur J Cancer.* 2006;42(17):3028-33.
10. Isshiki I, Okamoto S, Kakimoto T, Chen CK, Mori T, Yokoyama K, et al. Recurrence of autoimmune disease after autologous peripheral blood stem cell transplantation for multiple myeloma. *Int J Hematol.* 2006;84(4):354-8.
11. Lindqvist EK, Goldin LR, Landgren O, Blimark C, Mellqvist UH, Turesson I, et al. Personal and family history of immune-related conditions increase the risk of plasma cell disorders: a population-based study. *Blood.* 2011;118(24):6284-91.
12. Tula CJ, Berman L, Alexanian R. Connective tissue disease manifested as multiple myeloma. *South Med J.* 1984;77(12):1580-1.
13. Anderson LA, Gadalla S, Morton LM, Landgren O, Pfeiffer R, Warren JL, et al. Population-based study of autoimmune conditions and the risk of specific lymphoid malignancies. *Int J Cancer.* 2009;125(2):398-405.
14. Brown LM, Gridley G, Check D, Landgren O. Risk of multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance among white and black male United States veterans with prior autoimmune, infectious, inflammatory, and allergic disorders. *Blood.* 2008;111(7):3388-94.