

## MIELOMA MÚLTIPLE Y ARTERITIS DE CELULAS GIGANTES SIN AMILOIDOSIS.

BARBARA C. FINN<sup>1</sup>, PABLO YOUNG<sup>1</sup>, EMANUEL D. SILVA<sup>1</sup>, JULIO E. BRUETMAN<sup>1</sup>,  
 FEDERICO J. BOTTARO<sup>1</sup>, JULIO E. VENDITTI<sup>2</sup>, CLAUDIA M. SHANLEY<sup>3</sup>,  
 JOSE CERESETTO<sup>3</sup>, EDUARDO BULLORSKY<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Interna, <sup>2</sup>Patología; <sup>3</sup>Hematología, Hospital Británico de Buenos Aires

**Resumen** La amiloidosis sistémica primaria y el mieloma múltiple con amiloidosis primaria se han presentado con características clínicas e histopatológicas que simulan una arteritis de células gigantes. Hasta el momento la asociación se basaba en el rol antigénico del depósito de amiloide sobre las arterias, desencadenando la respuesta inmune que finaliza con una arteritis. Presentamos el primer caso en la literatura de un paciente con mieloma múltiple y arteritis de células gigantes sin amiloidosis sistémica, sugiriendo una relación patogénica entre estas dos entidades. En el caso de nuestro paciente se descartó la presencia de amiloide en la pared arterial, por lo que proponemos que el estímulo para el desarrollo de la arteritis podría ser una excesiva producción de interleuquina 6 fabricada por las células mielomatosas.

**Palabras clave:** mieloma múltiple, arteritis de células gigantes, amiloidosis

**Abstract** *Simultaneous multiple myeloma and giant cell arteritis without systemic amyloidosis.* Primary systemic amyloidosis with clinical and histopathologic features of giant cell arteritis has already been described. The association of multiple myeloma (with primary amyloidosis) and giant cell arteritis is also known. We present the first case in the literature of a patient with multiple myeloma and giant cell arteritis without systemic amyloidosis, suggesting a pathogenic relationship between the two diseases.

**Keywords:** multiple myeloma, giant cell arteritis, amyloidosis

La arteritis de células gigantes (ACG), o arteritis de la temporal, ha sido asociada con amiloidosis sistémica primaria, sugiriendo un posible rol en el depósito de amiloide para el desarrollo de las vasculitis<sup>1-4</sup>.

En 1994 Salvarani y col. describieron el primer caso de ACG y mieloma múltiple (MM) asociado a amiloidosis<sup>1</sup>.

Presentamos el primer caso de un paciente con MM, sin amiloidosis sistémica, con una biopsia de la arteria temporal que demuestra ACG y postulamos una posible relación patogénica entre ambas entidades.

### Caso clínico

Paciente de sexo masculino de 68 años de edad con antecedente de endocarditis bi-valvular que requirió reemplazo quirúrgico de ambas válvulas en 1992, actualmente con tratamiento anticoagulante con acenocumarol.

Consulta por presentar en los últimos tres meses pérdida de peso, debilidad, disminución del apetito y dolor sobre la sien izquierda.

El examen físico fue normal, excepto por una ligera tumefacción en el área de la arteria temporal izquierda.

El laboratorio evidenció hematocrito de 28%, hemoglobina 9.3 mg/dl, recuento de glóbulos blancos de 7 500/mm<sup>3</sup>, creatinemia 0.9 mg/dl, velocidad de eritrosedimentación 120 mm/hora y calcio 8.4 mg/dl. La proteinuria de 24 horas fue negativa. El hepatograma y el sedimento de orina fueron normales.

Se realizó un proteinograma electroforético en suero que mostró una banda monoclonal (IgA-Lambda) de 730 mg/dl (valor normal: 100-300 mg/dl) y la biopsia de médula ósea fue compatible con MM, mostrando un 55% de células plasmáticas dentro de la población celular total.

La marcación para depósitos de amiloide con técnica de rojo congo en la médula ósea fue negativa, así como también en el aspirado de grasa abdominal y en la biopsia de la arteria temporal izquierda. En esta última se confirmó la presencia de células gigantes multinucleadas haciendo el diagnóstico de ACG.

Las radiografías de calota y huesos largos no evidenciaron alteraciones.

Con diagnóstico de MM y ACG el paciente fue tratado con quimioterapia intravenosa de acuerdo al esquema VAD, pulsos de vincristina, doxorubicina y dexametasona cada 28 días (seis ciclos), recibiendo una dosis de 60 mg/día de metil-prednisolona como tratamiento de la ACG entre los ciclos del VAD.

Recibido: 25-IV-2006

Aceptado: 26-VII-2006

**Dirección postal:** Dra. Bárbara Finn, Hospital Británico, Perdriel 74, 1280 Buenos Aires, Argentina.

Fax: (54-11) 4304-3393

e-mail: barbarafrinn73@hotmail.com

### Discusión

La ACG es una vasculopatía inflamatoria de arterias de tamaño mediano y grande. Es considerada una enfer-

edad poligénica y su gravedad está influenciada por múltiples factores ambientales y genéticos<sup>5</sup>.

La lesión inflamatoria que define a la ACG representa una respuesta inmune de alta complejidad que ocurre en la pared muscular de las arterias, desencadenada por diversos estímulos antigénicos.

Un modelo de su patogénesis fue propuesto por Weyand<sup>6</sup>, quien describe que los antígenos son reconocidos en la adventicia por células T que entran a la arteria a través de los *vasa vasorum*, produciendo la expansión clonal, y siendo a su vez estimulados por la producción propia de interferón gamma. Esto resulta en la diferenciación y migración de macrófagos y la formación de células gigantes. En la adventicia, los macrófagos producen citoquinas inflamatorias como la interleuquina 1 y 6, mientras que en la media e íntima ellos contribuyen a la lesión por la producción de metalo-proteinasas y óxido nítrico. Esta lesión de la pared arterial se asocia a la vez con mecanismos de reparación que incluyen la secreción de factores de crecimiento y angiogénicos por las células gigantes multinucleadas y mononucleares.

Las vasculitis han sido asociadas a neoplasias hematológicas y de órganos sólidos<sup>7,8</sup>. En un estudio de la *Cleveland Clinic Foundation* a lo largo de 18.5 años, 12 pacientes fueron identificados con vasculitis y cáncer de manera concurrente dentro de un período de 12 meses. Seis de los 12 pacientes tuvieron tumores sólidos, 4 tuvieron linfomas, 1 tuvo leucemia y uno MM<sup>7</sup>. El tipo más común de vasculitis descrita fue la leucocitoclástica cutánea. Otras vasculitis incluyeron la ACG, la poliarteritis nodosa, el síndrome de Schönlein-Henoch, el síndrome de Churg-Strauss y la granulomatosis de Wegener<sup>7,8</sup>. La estrecha relación temporal entre el cáncer y la vasculitis apoya la evidencia circunstancial de que las vasculitis podrían ser una condición paraneoplásica.

Existen informes de neoplasias asociadas a arteritis de células gigantes de la temporal, que incluyen riñón, cerebro, pulmón, útero, esófago, así como también adenocarcinoma de origen desconocido, leucemias, linfomas, e histiocitosis malignas<sup>8</sup>.

También es conocida la asociación de ACG con gammapatía monoclonal (GM), descrita por primera vez en 1980. Calamia y col describen 100 pacientes con ACG, y en dos de ellos se diagnostica en forma concurrente GM sin mieloma (IgG-kappa)<sup>9</sup>. Estrada y col.<sup>4</sup> en 1998 describen 5 casos de ACG y GM sobre un total de 33 pacientes examinados (15.2%).

Los depósitos de amiloide en la pared de los vasos se han asociado con características histológicas compatibles con las de la ACG. Por esta razón, sería conveniente que toda biopsia de arteria temporal fuera examinada con la técnica de rojo congo para la búsqueda de amiloide, a fin de descartar una amiloidosis sistémica.

El MM es una neoplasia de células plasmáticas que se caracteriza por destrucción ósea, insuficiencia renal, anemia e hipercalcemia<sup>10</sup>.

Las interacciones de las células del mieloma con las proteínas de la matriz extracelular y las células estromales de la médula ósea, así como también las citoquinas y la angiogénesis, juegan un papel fundamental en el desarrollo del mieloma<sup>10,11</sup>.

La interleuquina 6 es un factor fundamental de crecimiento para las células del mieloma, con efectos hepáticos, inmunes y hematológicos. Presenta además múltiples funciones endocrinas, inflamatorias y metabólicas. Su producción aumenta durante el estrés y es controlada por catecolaminas<sup>10,11</sup>.

El MM ocasionalmente ha sido asociado a algunas formas de vasculitis que incluyen la vasculitis leucocitoclástica, la poliarteritis nodosa, la vasculitis retinal, la urticaria vasculitis, la polimialgia reumática, el eritema *elevatum diutinum* y el pioderma gangrenoso<sup>12-15</sup>.

Se han descrito casos de pacientes con amiloidosis primaria que simulan ACG, así como también de pacientes con MM y amiloidosis asociados a ACG<sup>1-4</sup>. Existe el informe de un paciente con MM sin amiloidosis, con diagnóstico de ACG, pero sin características histopatológicas propias de ACG<sup>15</sup>.

Presentamos aquí un caso con características histopatológicas de ACG sin depósitos de amiloide, que coexiste con un MM. El desarrollo concurrente y el cuadro clínico con características de ambas enfermedades nos hacen pensar en ambas entidades como manifestaciones de un proceso inflamatorio común.

En este caso en particular, creemos que la vasculitis estaría relacionada con la respuesta inmune secundaria a la producción de citoquinas por el mieloma, sin el estímulo del amiloide. El rol importante de la interleuquina 6 en ambas enfermedades sugeriría una posible relación patogénica entre ambas, que abre un importante campo de investigación en el futuro.

## Bibliografía

1. Salvarani C, Gabriel SE, Gertz MA, et al. Primary systemic amyloidosis presenting as giant cell arteritis and poly-myalgia rheumatica. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1621-6.
2. Rao JK, Allen NB. Primary systemic amyloidosis masquerading as giant cell arteritis: case report and review of the literature. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 422-5.
3. Gertz MA, Kyle RA, Griffing WL, Hunder GG. Jaw claudication in primary systemic amyloidosis. *Medicine* (Baltimore) 1986; 65: 173-9.
4. Estrada A, Stenzel TT, Burchette JL, Allen NB. Multiple myeloma-associated amyloidosis and giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1312-17.
5. Salvarani C, Cantini F, Boiardi L, Hunder GG. Poly-myalgia Rheumatica and Giant-Cell Arteritis (Review). *N Engl J Med* 2002; 347: 261-71.

6. Weyand CM. The pathogenesis of giant cell arteritis. *J Rheumatol* 2000; 27: 517-522.
7. Hutson TE, Hoffman GS. Temporal concurrence of vasculitis and cancer: a report of 12 cases. *Arthritis Care Res* 2000; 13: 417-23.
8. Kurzrock R, Cohen PR. Vasculitis and cancer. *Clinics in Dermatology* 1993; 175-87.
9. Calamia KT, Hunder GG. Clinical manifestations of giant cell (temporal) arteritis. *Clin Rheum Dis* 1980; 6: 389-403.
10. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple Myeloma (Review). *N Engl J Med* 2004; 351: 1860-73.
11. Papanicolaou DA, Winder RL, Manolagas SC, Chrousos GP. The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease. *Ann Intern Med* 1998; 128: 127-37.
12. Lukitsch O, Gebhardt KP, Kovary PM. Follicular hyperkeratosis and cryocryoglobulinemia syndrome: occurrence in patient with multiple myeloma. *Arch Dermatol* 1985; 121: 795-8.
13. Yiannias JA, el-Azhary RA, Gibson LE. Erythema elevatum diutinum: a clinical and histopathologic study of 13 patients. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 38-44.
14. Nelson EA, Gibson B. The management of leg ulcers in a patient with ulcerative colitis. *J Wound Care* 1995; 4: 391-3.
15. Keung YK, Yung C, Wong JW, et al. Association of temporal arteritis, retinal vasculitis, and xanthomatosis with multiple myeloma: Case Report and literature Review. *Mayo Clin Proc* 1998; 73: 657-60.

-----

[...] En la lectura, la amistad es súbitamente devuelta a su pureza original. Con los libros no hay amabilidad. Esos amigos nuestros, si pasamos la noche con ellos, es realmente porque así lo deseamos. A ellos, al menos, no los despedimos a menudo más que a duras penas. Y cuando los hemos dejado, no tenemos ninguno de esos pensamientos que estropean la amistad: ¿Qué habrán pensado de nosotros? ¿Nos habrá faltado tacto? ¿Les habemos caído bien? ...sin olvidarnos del temor de que el otro nos olvide. Todas esas agitaciones vinculares expiran en el umbral de la amistad pura y calma que hallamos en la lectura. Tampoco hay deferencia; no nos reímos de lo que dice Molière sino en la exacta medida en que nos causa gracia; cuando nos fastidia, no tenemos miedo de poner cara de aburridos, y cuando tenemos decididamente suficiente con su compañía lo volvemos a dejar en su lugar tan bruscamente como si no se tratara de un genio ni una celebridad, [...]

Marcel Proust (1871-1922)

Sobre la lectura. Buenos Aires: Libros del Zorzal, 2006, p 55. Traducción castellana de Pedro Ubertone. El libro es el prólogo de la traducción de Proust, del inglés al francés, hecha en 1905-1906, del libro de John Ruskin (1819-1900) *Sesame and lilies* (Primera edición en 1865).