

## ARTÍCULO ORIGINAL

### Gammopatía monoclonal: un diagnóstico a tener en cuenta.

### Monoclonal gammopathy: a diagnosis for to keep in mind.

Ivón Howland Alvarez, <sup>I</sup> Yrving Figueredo Peguero, <sup>II</sup> Clara Luna Conde, <sup>III</sup> Mario Wilford de León, <sup>IV</sup> Yolanda Cruz Gómez, <sup>V</sup> Nairobi Fonseca Torres. <sup>VI</sup>

<sup>I</sup> Licenciada en Bioquímica. Profesor Asistente. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. La Habana, Cuba.

<sup>II</sup> Especialista de I Grado en Medicina Interna. Máster en Hematología. Instructor. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. La Habana, Cuba.

<sup>III</sup> Especialista de I Grado en Hematología. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. La Habana, Cuba.

<sup>IV</sup> Especialista de I Grado en Medicina Interna. Profesor Asistente, Máster en Hematología. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. La Habana, Cuba.

<sup>V</sup> Licenciada en Bioquímica. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. La Habana, Cuba.

<sup>VI</sup> Licenciada en Tecnología de la Salud. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. La Habana, Cuba.

#### RESUMEN

**Introducción.** La identificación de las gammopatías monoclonales con riesgo elevado de progresión ha sido objeto de estudio en los últimos años. **Métodos.** Se estudiaron 40 pacientes en los que se detectó una banda monoclonal por el sistema Hydrasys, la mayoría de ellas de novo. **Resultados.** Del total de electroforesis de proteína realizadas en el año 2010 se obtuvo un 14 % de gammopatías monoclonales. En el 36% de las mismas no constaba una estimación diagnóstica. En el grupo de diagnosticados la más frecuente fue el mieloma múltiple. La edad media de los pacientes fue de 61,5 años y hubo diferencias entre porcentajes por sexo. **Conclusiones.** Los datos sugieren realizar un seguimiento clínico estricto basándose en los protocolos existentes, cuando el resultado es la aparición de una banda monoclonal. **Palabras clave:** gammopatía monoclonal, paraproteinemias, discrasia de células plasmáticas, electroforesis de proteínas séricas, mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström.

#### ABSTRACT

**Introduction.** How to identify monoclonal gammopathies at risk for progression has been studied for the last year. **Methods.** 40 patients were studied in which a monoclonal band had been detected, in some of the cases de novo. The electrophoresis was performed in the Hydrasys system. **Results.** Of the total of electrophoresis carried out, the 14% was monoclonal gammopathy. In 36% a diagnostic assumption was not stated. Most frequent diagnosis in the group of patients with a diagnosis was multiple myeloma. Average age of patients was 61.5 years and there were differences among percentages for sex. **Conclusions.** The data suggest to achieve an strict clinical pursuit being based on the existent protocols when the result is the appearance of a monoclonal band. **Key words:** monoclonal gammopathy, paraproteinemia, plasma cell dyscrasia, serum protein electrophoresis, multiple myeloma, Waldenström's macroglobulinemia.

## **INTRODUCCIÓN**

Las gammopatías monoclonales (GM) constituyen un grupo de trastornos que se caracterizan por la proliferación anormal de un clon de células plasmáticas que son capaces de producir una paraproteína monoclonal ó componente M (CM), constituida por moléculas completas y/o fracciones de inmunoglobulinas.

El mieloma múltiple es el prototipo de gammopatía monoclonal maligna. Su nombre se debe a Rustizky, quien en 1873 empleó este término en consideración a los múltiples tumores óseos presentes en un paciente con esta patología. Su incidencia anual es de 4 casos por cada 100.000 habitantes. No existe un claro predominio sexual y la edad media en el momento del diagnóstico es de 65 años, representando el número de casos por debajo de los 30 años únicamente el 0,3%.<sup>1</sup> Es responsable de aproximadamente el 1% de las muertes debidas a cáncer en los países occidentales.

Las manifestaciones clínicas son debidas al aumento de células plasmáticas a nivel de la médula ósea que producen un descenso del resto de las series celulares y la aparición de lesiones líticas por alteración de los sistemas de redes de citoquinas, que regulan la relación entre las células plasmáticas y el microambiente medular junto a la afectación renal secundaria a la eliminación de cadenas ligeras por orina y a la hipercalcemia.<sup>2</sup> Esta enfermedad, descrita como propia de la séptima década, tiene un pronóstico de vida de 2 a 3 años y sólo 3% de los pacientes supera los 10 años de sobrevida.<sup>3</sup>

La exploración más sistemática de los pacientes y la mejora de los métodos electroforéticos en términos de normalización y sensibilidad, han hecho que el hallazgo fortuito de una gammopatía monoclonal sea cada vez más frecuente y sin relación alguna con un contexto clínico que la sugiera. De esta forma, del total de las GM, cerca del 60% corresponde a una gammopatía monoclonal esencial o de significado incierto (GMSI) la cual, a pesar de ser asintomática y no requerir terapia, puede evolucionar a una GM maligna, lo que le da una condición de pre-maligna, con un riesgo de progresión del 1% al año.<sup>3,4</sup>

La gammopatía monoclonal esencial o de significado incierto (GMSI) constituye entonces la causa más frecuente de hallazgo de un componente monoclonal en suero u orina<sup>5</sup>. Se viene estudiando más en los últimos años por su riesgo elevado de progresión a un proceso maligno. Se caracteriza por no cumplir los criterios diagnósticos para el mieloma múltiple y por su estabilidad, cursando de manera asintomática durante años, aunque se ha descrito que en algo más del 16% de los casos evoluciona hacia un mieloma. Su hallazgo presupone la expansión de una clona celular productora de inmunoglobulinas, bien sean células plasmáticas o células linfoides, sin rasgos característicos de malignidad. La presencia de GMSI es un proceso cuya frecuencia aumenta con la edad, de manera que puede aparecer en el 10% de las personas mayores de 80 años.<sup>6</sup> González y colaboradores reportan en un estudio español del 2008 una incidencia de 30-40 casos nuevos/año, con un incremento en los últimos años de hasta 70 casos por año.<sup>7</sup>

El término GMSI fue acuñado por Kyle en 1978 para referirse al hallazgo de CM en pacientes sin suficientes criterios para ser diagnosticados de mieloma u otro síndrome linfoproliferativo. Con el paso del tiempo muchos de estos pacientes desarrollan dichas enfermedades, siendo la tasa de transformación del 40% a los 25 años.<sup>8</sup>

En los estudios de GM en el mundo se observa que el tipo de proteína M implicada que más predomina es el de la clase IgG (en el 75% de los casos, se trata de una IgG, en el 15%, de una IgM y en el 10%, de una IgA). Respecto al riesgo de progresión de los pacientes con GMSI, se ha señalado.<sup>9</sup> que es mayor cuando la proteína M es de clase IgA. De los resultados obtenidos en los estudios de los últimos cinco años, cabe destacar el alto porcentaje de pacientes menores de 50 años; en MM el porcentaje de clase IgA ha ido en aumento.

Es importante conocer que puede haber gammapatías monoclonales transitorias en enfermos post-trasplante sometidos a tratamiento inmunosupresor y en infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Su manejo requiere un seguimiento periódico, ya que no se puede predecir aquellos casos que evolucionarán hacia una malignización.

En cuanto a los factores ambientales y la incidencia familiar, hay que decir que en los pacientes con mieloma o enfermedad linfoproliferativa se ha encontrado una vinculación con factores genéticos, hábitos de consumo (alcohol, tabaco), ambientales (fertilizantes y productos de la industria petroquímica) y exposición a radiaciones ionizantes. Por otra parte, en algunos estudios se ha demostrado incidencia familiar de gammapatía y cáncer.<sup>10,11,12</sup>

En lo que respecta a la asociación de gammapatías monoclonales y otras enfermedades, dada la edad avanzada de los pacientes que presentan GMSI es conveniente establecer, mediante estudios poblacionales amplios, cuáles pueden tener una relación de carácter etiológico. Se ha establecido una clara relación con patologías tales como: liquen mixedematoso, neuropatías periféricas y hepatopatía crónica por el virus C de la hepatitis, entre otras.<sup>13,14</sup>

En cuanto a la evolución, algunas gammapatías tienen carácter transitorio y se asocian con estímulos inmunes agudos tales como infección, reacciones de hipersensibilidad causadas por fármacos y período postrasplante (renal, médula ósea), otras permanecen estables a lo largo de la vida del paciente y otras evolucionan a procesos malignos.<sup>15</sup>

La exploración de estas gammapatías es importante porque debe permitir la orientación hacia una gammapatía benigna o no, imponiéndose una vigilancia periódica y vitalicia, porque solamente la ausencia de evolución en el tiempo permitirá realmente afirmar la benignidad.<sup>16,17</sup>

Aunque cierto número de proteinogramas están indicados por sospecha de gammapatía monoclonal, en los laboratorios clínicos es habitual la detección de estas bandas monoclonales y si no existen otras variables que indiquen la presencia de una discrasia de células plasmáticas, este resultado es frecuentemente soslayado por el clínico de asistencia y el paciente no es remitido a la consulta de Hematología para recibir el adecuado según el protocolo establecido en estos casos.

La frecuencia con que se producen estos hallazgos no está claramente descrita y por tanto, el marco en el que se plantea este estudio es el de la descripción de este problema, así como de las características de las gammapatías diagnosticadas, y la adecuación, o no, del manejo que de ellas se hace en la práctica clínica, todo ello referido a nuestro ámbito asistencial.

La hipótesis de partida es que una importante proporción de los nuevos casos detectados en el laboratorio carece de correlato clínico en términos de estimación

diagnóstica y propuesta de seguimiento evolutivo. El objetivo principal de este trabajo es conocer la presentación de bandas monoclonales en la rutina diagnóstica de un laboratorio asistencial. Además se pretende establecer la proporción de gammapatías monoclonales sin correlación clínica. Otros objetivos son describir la distribución inmunoquímica y según diagnóstico clínico de las gammapatías.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo de 291 electroforesis de proteínas y 68 inmunofijaciones realizadas en el Área de Laboratorio de Diagnóstico Clínico del Hospital CIMEQ durante el año 2010. Los pacientes procedían de consulta externa, urgencias, salas o de Atención Primaria u otros hospitales que fueron derivados al hospital. Se recogieron los datos contenidos en las historias clínicas de los pacientes en los que se detectó e identificó un componente monoclonal durante el periodo de estudio.

El diagnóstico de las gammapatías monoclonales se fundamentó en hallazgos clínico-humorales relacionados tales como: anemia, lesiones osteolíticas, hipercalcemia, daño renal, hiperproteinemia, cuantificación de inmunoglobulinas, síndromes linfoproliferativos crónicos asociados, porcentaje de células plasmáticas en la médula ósea <10% (GMSI) o >10% (MM u otra discrasia de células plasmáticas) y síndrome febril asociado.

Se analizaron las siguientes variables: concentración de inmunoglobulina monoclonal, proteínas séricas totales, calcio, albúmina, hemoglobina, velocidad de sedimentación globular, medulograma, proteinuria de *Bence Jones*.

Se definieron como casos sin propuesta explícita de diagnóstico o seguimientos todos aquellos en los que el clínico no anotó en la historia ningún diagnóstico referido a la gammapatía ni propuesta de seguimiento evolutivo.

Todas las electroforesis de proteínas séricas y la inmunofijación fueron realizadas en gel de agarosa en el sistema Hydrasys. Las determinaciones bioquímicas se realizaron en el autoanalizador Hitachi 912 y las hematológicas en el autoanalizador Sysmex XE-2100.

## RESULTADOS

Se diagnosticaron un total de 40 pacientes con bandas monoclonales en los resultados de electroforesis de proteínas e inmunofijación, lo que representa el 14% con respecto al total de electroforesis realizadas durante el año 2010; de ellos, solamente 3 casos habían sido diagnosticados en años anteriores lo que representa que en el 92.5% de los casos el diagnóstico fue *de novo*.

La edad media del total de los 40 pacientes estudiados fue de 61.5 años (rango: 34-76), mediana de 62 años y desviación estándar de 11,04. En cuanto al sexo el 76% fueron mujeres y el 24% hombres.

En el 67% (23 casos) se observó un patrón monoclonal y en el 33% (11 casos) se observó un patrón biclonal (Tabla 1). Se revisaron las historias clínicas de todos los pacientes, excepto en 6 casos que no tenían historia clínica y en los que no se constató una impresión diagnóstica por parte del facultativo que indicó el análisis, por lo que la muestra final para el resto de las variables analizadas fue de 34 pacientes.

**Tabla 1**

*Distribución de la proteína M de pacientes con gammapatía monoclonal y el diagnóstico asociado.*

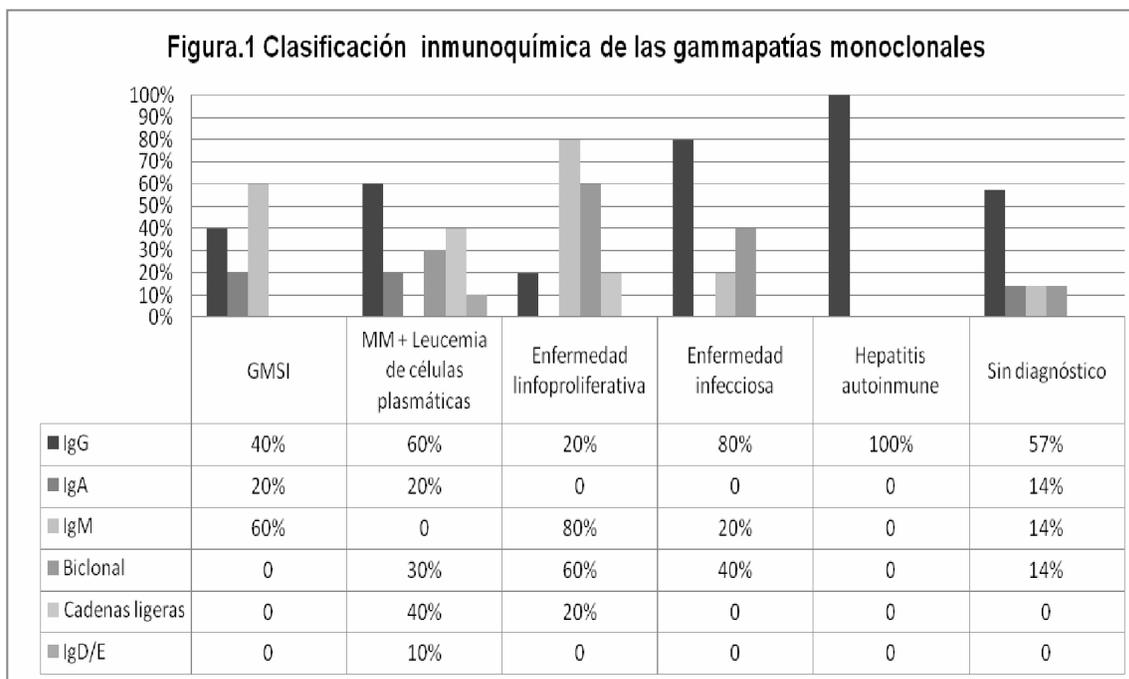
Distribución de la proteína M	Número de casos diagnosticados	Diagnóstico asociado
Componente monoclonal		
IgG Kappa	10	VHC, MM, GMSI, Hepatitis autoinmune, HIV
IgG Lambda	8	GMSI, VHB+ Poliglobulia, MM, Leptospirosis
IgG A Kappa	2	GMSI + CMV
IgM Kappa	2	GMSI, LLC
Kappa libre	1	MM (BJ)
Componente biclonal		
IgM Kappa + IgG Lambda	2	VHC, LLC
IgA Lambda + IgG Lambda	1	Sin diagnóstico
IgM Kappa + IgM Kappa	1	LNH
IgG Lambda + IgG Lambda	1	VHB + Poliglobulia
IgM Lambda + IgG Kappa	1	Sin diagnóstico
IgA Lambda + Lambda libre	2	2 Leucemia de células plasmáticas
Ig D/E Kappa + Kappa libre	1	MM (BJ)
IgM kappa + lambda libre	1	MW
IgM lambda + lambda libre	1	LLC
Total	34	

Los diagnósticos asociados a las gammapatías monoclonales fueron: gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) en 5 pacientes (15% del total), mieloma múltiple (MM) en 10 (29%), 8 con MM y 2 con leucemia de células plasmáticas, enfermedad linfoproliferativa en 5 pacientes (15%), 3 con leucemia linfocítica crónica (LLC), 1 linfoma no Hodgking (LNH) y 1 macroglobulinemia de Waldenström (MW) y enfermedad infecciosa en 6 pacientes (18%), 2 con hepatitis C (VHC), 1 con hepatitis B (VHB), 1 con citomegalovirus (CMV), 1 con virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y 1 con leptospirosis, hepatitis autoinmune en 2 pacientes (6%). La clasificación inmunológica por diagnóstico asociado se puede observar en la (Figura.1) en la que puede observarse la variación en cuanto al tipo de inmunoglobulina entre los subgrupos.

En el 36% del total de pacientes en los que se constató la presencia de un componente monoclonal no se encontró en las historias clínicas una estimación diagnóstica explícita ni una propuesta de seguimiento evolutivo relacionada con este hallazgo.

Según los datos analíticos solo el 58% de estos pacientes presentaban niveles de proteínas séricas totales >80 mg/dl, pero únicamente el 2% valores presentó valores de calcio >2,25 mmol/L y el 3,5% valores de creatinina elevados (se

detectaron 4 pruebas de *Bence Jones* positivas). En cambio un 70% de los pacientes cumplían criterios de anemia según la OMS y además una eritrosedimentación elevada.



## DISCUSIÓN

La principal indicación de solicitud de una electroforesis de proteínas séricas debería ser la sospecha de existencia de una gammapatía monoclonal, ya que con la metodología actualmente disponible en el laboratorio que permite determinar proteínas de forma específica, la utilidad de los patrones electroforéticos ha disminuido. Según Kyle,<sup>3</sup> la solicitud de electroforesis estaría indicada ante la sospecha de existencia de mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström o desórdenes relacionados, estando también recomendada cuando el paciente presente fatiga o debilidad sin que se conozca la causa, elevación de la velocidad de sedimentación, osteoporosis, dolor de espalda de origen desconocido, lesiones osteolíticas o fracturas, hipercalcemia, proteinuria de Bence Jones, insuficiencia renal o infecciones recurrentes, o en adultos con evidencia clínica que sugiera la presencia de amiloidosis.

Aunque aplicando los criterios de Kyle por los que se debería solicitar un proteinograma parte de las GMSI quedarían sin ser diagnosticadas como ocurre en nuestro medio en el que a diferencia de otros trabajos se obtiene menor valor de pacientes con diagnóstico de GMSI y mayor número de pacientes con enfermedad maligna concreta. Uno de los resultados principales del estudio muestra que aun detectándose la existencia de una gammapatía monoclonal, en una cantidad importante de estos pacientes no se hace referencia en su historia clínica a esta patología y tampoco consta una propuesta de seguimiento. Debido a que el conjunto de los indicadores de calidad asistencial del centro se encuentran

dentro de los límites aceptables, asociamos este porcentaje de pacientes en los que no consta un diagnóstico clínico de la banda monoclonal detectada en el laboratorio

a una falta de conocimiento concreto a la hora de realizar la petición de electroforesis de proteínas séricas, sin tener en cuenta la información clínica disponible y adecuada para solicitar esta prueba y, por tanto, siendo considerada

como una prueba rutinaria y no como técnica de búsqueda de una gammapatía monoclonal que es su utilidad fundamental.

Es probable que gran parte de estas gammapatías no referenciadas sean del tipo GMSI, ya que la presencia de este componente monoclonal en baja concentración y sin evidencia de mieloma múltiple o patología relacionada es relativamente frecuente. Sin embargo, se debería realizar un seguimiento de esta banda monoclonal no asociada a patología maligna, ya que la probabilidad acumulada de progresión a mieloma múltiple o patología relacionada es del 1% por año y el riesgo de progresión no desaparece incluso cuando la concentración de componente monoclonal permanece estable durante años.<sup>4</sup>

Respecto al resto de objetivos de nuestro artículo, la media de edad de los pacientes que presentan una banda monoclonal se corresponde con lo descrito recientemente por otros autores: se nota una tendencia a encontrar a personas cada vez más jóvenes con padecimientos malignos que se veían antes con más frecuencia en la tercera edad. En nuestro estudio encontramos un aumento del porcentaje en personas del sexo femenino con respecto al masculino con respecto a lo descrito en la literatura. La distribución inmunoquímica coincide con lo ya publicado, aunque en este estudio no se encontró un claro predominio de las cadenas ligeras  $\kappa$  sobre las  $\lambda$ . Existe discrepancia en la menor frecuencia de la GMSI, con respecto al mieloma múltiple, aunque estos resultados quedan un poco desfigurados debido al número de pacientes que aparecen sin diagnosticar que probablemente serían incluidos en GMSI.

La inmunoglobulina más frecuente en este subgrupo es inmunoglobulina (Ig) G, aunque algo menor de lo que describe Kyle para GMSI. En cuanto a los trabajos realizados en los que se describe la existencia de bandas monoclonales de origen incierto en asociación o en coincidencia con enfermedades autoinmunes enfermedad hepática infecciones crónicas no hay discrepancia con lo descrito por otros autores.

En cuanto a mieloma múltiple en la distribución según el tipo de Inmunoglobulina no encontramos ningún caso de IgM, pero sí uno de IgD/E el cual según los datos de la literatura es bastante infrecuente. Los datos de signos y síntomas clínicos de estos pacientes coinciden con lo descrito en la literatura, siendo lo más frecuente dolor óseo y lesiones osteolíticas.

Con respecto a los hallazgos en los pacientes con enfermedades infecciosas, se sabe que ciertas patologías son conocidas por ir acompañadas de gammapatías monoclonales: enfermedades virales como el herpes o el citomegalovirus. En este caso las gammapatías a menudo son transitorias, están descritas también las hepatopatías: hepatitis crónica por el virus de la hepatitis C, la cirrosis, los tratamientos inmunosupresores. Otras gammapatías no se asocian a patología conocida alguna, particularmente en los ancianos: éstas, constituyen las verdaderas GMSI.<sup>18</sup>

La frecuente existencia de gammapatías de origen incierto, sin clara significación patológica en el momento del diagnóstico requiere un mayor esfuerzo clínico, pues en cualquier caso siempre resultaría obligado el seguimiento.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Blade J, Kyle R, Greipp P. Multiple myeloma in patients younger than 30 years. Report of 10 cases and review of the literature. *Arch Intern Med*. 1997 feb 10;157(3):361.
2. Del Potro E, Morales E. Mieloma múltiple y otras discrasias de células plasmáticas. *Rev Clin Esp*. 1999;199(1):52-7.
3. Kyle RA, Rajkumar SV. Epidemiology of the plasma -cell disorders. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2007;20(4):637-64.
4. Conte G, Figueroa G, Lois V, Cabrera M, León A, García H, et al. Mieloma múltiple en Chile. Características clínicas y sobrevida. *Rev Med Chile*. 2007;135(9):1111 -7.
5. Repiso M, Vélez de Mendizábal E, Elizondo MJ. Mieloma Múltiple IgA a propósito de un caso. *MEDIFAM*. 2002;12(2):144-8.
6. Crawford J, Eye MJ, Cohen MJ. Evaluation of monoclonal gammopathy in the well ederly. *Am J Med*. 1987;82(1):39-45.
7. González ME, Fernández C, Robles V, González AJ, Arias MI, González A, et al. Serie de 618 casos de J. gammopatías monoclonales de significado indeterminado (GMSI): factores predictivos de desaparición del componente monoclonal o de evolución a gammopatías malignas. *Rev Clin Esp*. 2008;208(6):288-94.
8. Alexanian R, Webwe D, Liu F. Differential diagnos is of monoclonal gammopathies. *Arch Pathol Lab Med*. 1999;123(2):108-13.
9. Rajkumar SV. MGUS and smoldering multiple myeloma: update on pathogenesis, natural history, and management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2005;2005:340 -5.
10. Bladé J. On the «significance» of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Mayo Clin Proc*. 2004;79(7):855-6.
11. Bizzaro N, Passini P. Familial occurrence of multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance in sibilings. *Haematolo gica*. 1990;75(1):58-63.
12. Benjamin M, Reddy S, Brawley OW. Myeloma and race: a review of the literature. *Cancer Metastasis Rev*. 2003;22(1):87-93.
13. De la Cruz J, Medraño JC. Gammapatía monoclonal y anti -VHC: ¿asociación a crioglobulinemia? *Rev Clin Esp*. 1995;195(4):280-1.
14. Toral JR, Moreno JM, Garrido A, Martín A. Síndrome de Sjögren, gammapatía IgM y polineuropatía. *Rev Clin Esp*. 1988;182(1):54 -5.
15. Bladé J, Rosiñol L. Mieloma múltiple. En: Sans -Sabrafen J, Besses Raebel C, Vives Corrons JL, editores. *Clínica hematológica*. 5a ed. Barcelona: Elsevier España; 2006. p. 636 -7.
16. Cesana C, Klersy C, Barbarano L, Nosari AM, Crugnola M, Pungoli Gargantini L, et al. Pronostic factors for malignant transformation in monoclonal gammopathy of undetermined s ignificance and smoldering multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2002 Mar 15;20(6):1625 -34.
17. Decaux O, Cazalets-Lacoste C, Cador-Rousseau B, Laurat E, Sebillot Bracq J, Leblay R, et al. Follow-up of monoclonal gammopathy of undetermined signifiacne in a popula tion of 51 patients older than 70 years. *Rev Med Interne*. 2002;23(9):751 -8.
18. Giraudeau V. Actuación ante el hallazgo fortuito de una gammapatía monoclonal. *Acta bioquím clín latinoam*. 2004;38(2):207-10.

Recibido: 1 de marzo del 2011

Aceptado: 14 de julio del 2011

Ivón Howland Alvarez. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. 216 y 11B, Siboney, La Habana, Cuba.

Correo electrónico: [ihowlanda@infomed.sld.cu](mailto:ihowlanda@infomed.sld.cu)