

Gamopatía monoclonal de significado incierto y otras entidades asociadas a paraproteínas monoclonales

Monoclonal gammopathy of undetermined significance and other entities associated with monoclonal paraproteins

GUILLERMO CONTE, GASTÓN FIGUEROA, • SANTIAGO DE CHILE (CHILE)

La gamopatía monoclonal de significado incierto (GMSI) es la más frecuente de las gamopatías monoclonales (Figura 1), afectando 3-4% de la población sobre los 50 años de edad. Es una de las condiciones premalignas de mayor prevalencia en la población general, diagnosticándose en la mayoría de los casos de manera incidental. La frecuencia de progresión a mieloma múltiple sintomático (MMS) u otras entidades relacionadas es de ~1% al año y aunque todos los pacientes con MMS han evolucionada desde una GMSI, la mayoría de los pacientes con GMSI nunca progresan (1). Estas características clínicas han consolidado una impresión de benignidad, enfocando su estudio al riesgo de progresión oncológica. Existe una creciente evidencia que indica que esta orientación debe ampliarse.

Los estudios poblacionales han mostrado una disminución en la sobrevida de los pacientes con GMSI debido a causas malignas y no malignas, lo que supone un posible rol independiente del diagnóstico de GMSI en la mortalidad. Estos estudios han demostrado una asociación de GMSI con osteoporosis, fracturas vertebrales y de cadera, trombosis venosas y arteriales, infecciones (bacterianas y virales), trastornos renales y enfermedades autoinmunes (2-4).

Se suma el riesgo de transformación maligna, una serie de condiciones asociadas a efectos patológicos inducidos por la paraproteína monoclonal. Este es un creciente grupo de enfermedades renales, neurológicas, dermatológicas y trastornos multisistémicos (5). En la mayoría de estas condiciones la población maligna es mínima y con frecuencia la gamopatía monoclonal subyacente no es sospechada. De importancia clínica es que el tratamiento antineoplásico puede lograr la regresión de algunos de estos cuadros.

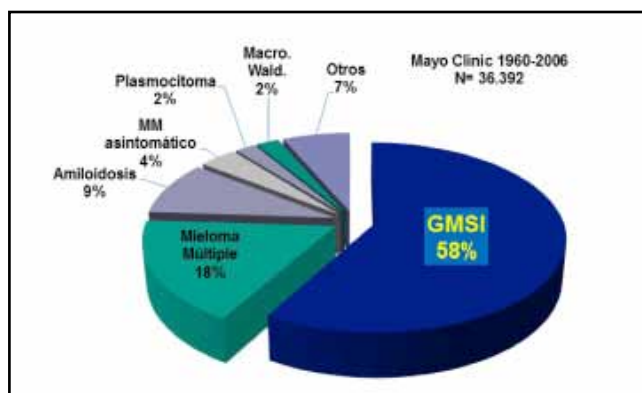


Figura 1. Frecuencia de las distintas gamopatías monoclonales (Kyle RA, Rajkumar SV. Hematol Oncol Clin NA 2007; 21:1093)

Dr. Guillermo Conte: MD, FACP. Profesor Titular de Medicina, Jefe Sección Hematología, Hospital Clínico, Universidad de Chile; Dr. Gastón Figueroa: Universidad de Chile. Santiago de Chile (Chile).
Correspondencia a: Dr. Guillermo Conte
E-mail: gfconte@gmail.com

En esta revisión se intenta dar una actualización sobre GMSI y una visión global sobre las distintas entidades asociadas a paraproteínas monoclonales (Figura 2).

Gamopatía monoclonal de significado incierto

El diagnóstico de GMSI requiere la presencia de tres criterios: paraproteína monoclonal menor a 3 g/dL, plasmocitosis medular menor a 10% y ausencia de daño de órganos blanco asociados a mieloma (CRAB: hipercalcemia, falla renal, anemia y lesiones óseas). Hoy se reconocen tres entidades: GMSI no IgM (IgG o IgA), GMSI IgM y GMSI de cadenas livianas (Tabla 1) (6). La GMSI de cadenas livianas es una entidad recientemente caracterizada y tiene un menor riesgo de progresión a MMS (0,27% al año), y un mayor riesgo de desarrollar falla renal (23% de los casos). Es posible que algunos casos catalogados como GMSI de cadenas livianas correspondan a falla renal o activación policlonal (7).

La evaluación de todo paciente con GMSI debe incluir una completa evaluación clínica, una detallada caracterización de la paraproteína monoclonal, una evaluación de la masa tumoral y la búsqueda sistemática de evidencias de daño de órganos blanco. Un panel de expertos ha recomendado el siguiente estudio (1):

- Historia y examen físico detallado. Buscando signos de MM/amiloidosis
- Sangre: hemograma completo con VHS, BUN, calcemia, creatininemia, proteínas totales, albúmina, beta-2 microglobulina.
- Identificación y cuantificación del componente monoclonal: electroforesis e inmunofijación en suero y

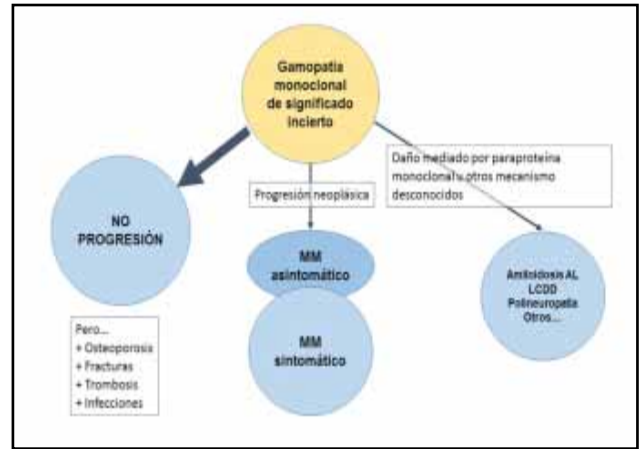


Figura 2. Visión general de las GMSI.

orina, cadenas livianas séricas libre, cuantificación de inmunoglobulinas y proteinuria de 24 horas.

- Evaluación de la infiltración medular por células plasmáticas: biopsia y mielograma excepto en pacientes con isotipo IgG y proteína M < 1.5 g/dL.
- Estudio óseo con RM o PET CT, esto es opcional en pacientes de bajo riesgo
- *TAC tórax y abdomen en búsqueda de linfadenopatías especialmente en pacientes con paraproteína IgM.

Debido a que la mayoría de los pacientes nunca progresaran a MM sintomático es importante identificar factores de riesgo de progresión que permitan estratificar a los pacientes y orientar la estrategia de seguimiento. Se han descrito una serie de factores clínicos y biomarcadores asociados a progresión (Tabla 2). Para uso clínico se han desarrollado dos

Tabla 1. Tipos de GMSI. *CRAB: hipercalcemia (> 11 mg/dL), insuficiencia renal (creatininemia > 2 mg/dL), anemia (< 10 g/dL), lesiones óseas (una o más lesiones líticas en serie ósea, TAC o PET-CT)

Tipo de GMSI	Definición	Tasa de progresión anual	Eventos primarios de progresión
GMSI no IgM	Paraproteína monoclonal sérica (IgG o IgA) < 3 g/dL Plasmocitosis clonal en médula < 10% Ausencia de daño de órganos blanco (CRAB)* o amiloidosis AL	1%	MM sintomático Plasmocitoma
GMSI IgM	Paraproteína monoclonal sérica IgM < 3 g/dL Infiltración linfoplasmocítica en médula ósea < 10% Ausencia de anemia, síntomas constitucionales, hiperviscosidad, adenopatías, hepatoesplenomegalia u otra evidencia de daño orgánico atribuible al desorden linfoplasmocitario.	1.50%	M. Waldenstrom Amiloidosis AL MM sintomático (raro)
GMSI de cadenas livianas	Cociente anormal de cadenas livianas libre séricas (FLC < 0.26 o > 1.65) Aumento de la cadena liviana libre comprometida (Aumento de FLC- α si cociente es > 1,65, aumento de FLC- λ si cociente es < 0.26) Inmunofijación de cadenas pesadas de inmunoglobulinas negativo Ausencia de daño de órganos blanco (CRAB) o amiloidosis AL. Plasmocitosis clonal en médula < 10% Proteína monoclonal en orina < 0.5 g/24 horas	0.30%	MM de CL

Tabla 2. Factores predictores de progresión en GMSI.

	Factores predictores
Masa tumoral	Nivel de paraproteína monoclonal (<1.5 gr/dL vs ≥1.5 gr/dL) Porcentaje de infiltración de células plasmáticas en la MO (<5% vs ≥5%)
Proporción de células plasmáticas clonales	Presencia de ≥95% de plasmocitos clonales Reducción de inmunoglobulinas no clonales
Características biológicas del clon maligno	Isotipo no IgG Producción de cadenas livianas libres Anormalidades citogenéticas Aneuploidía (contenido de DNA por citometría de flujo) Aumento en marcadores de resorción ósea Perfil de expresión génica (GEP70 risk score) Presencia de células plasmáticas circulantes Presencia de células B clonales circulantes Heterogeneidad clonal Presencia de microRNA circulantes (miR-744 y let-7e)
Estudios de imágenes	Presencia de lesiones focales en MRI

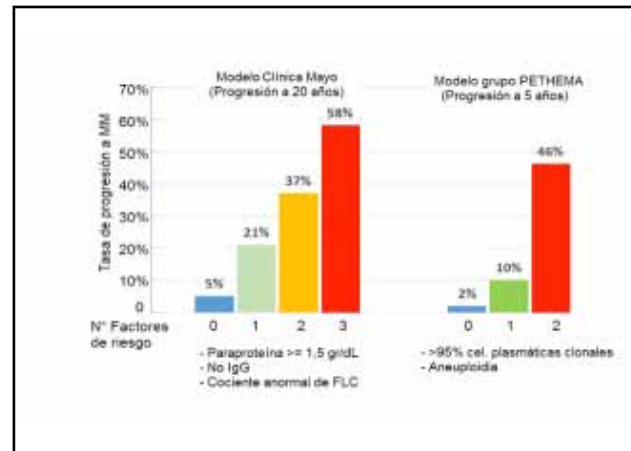
modelos, uno por el grupo de la Clínica Mayo y otro por el grupo español PETHEMA (Figura 3). El modelo de la Clínica Mayo reconoce tres factores de riesgo: isotipo no IgG, paraproteína ≥ 1.5 g/dL y un cociente de cadenas livianas libre séricas anormal (rango normal 0.26-1.65). El riesgo de progresión a 20 años fue 5, 21, 37 y 58%, en pacientes con 0, 1, 2 y 3 factores, respectivamente (8). El modelo del grupo español utiliza la caracterización inmunofenotípica por citometría de flujo de las células plasmáticas en médula ósea, identificando la proporción de células plasmáticas neoplásicas y el contenido de DNA como marcador de aneuploidía. En este modelo la presencia de ≥95% de células plasmáticas clonales y aneuploidía fueron factores predictores, con un riesgo de progresión a cinco años de 2, 10 y 46%, en pacientes con 0, 1 y 2 factores, respectivamente (9).

Debido a que el riesgo de progresión a MM sintomático es constante en el tiempo, se recomienda el seguimiento de todos los pacientes con GMSI. Posiblemente pueden exceptuarse los pacientes añosos con una corta expectativa de vida. Estudios poblacionales demuestran que el seguimiento de los pacientes con GMSI reduce la frecuencia de complicaciones mayores como falla renal, fracturas vertebrales y compresión medular, al momento de diagnosticarse un MM sintomático (10). Las recomendaciones para el seguimiento de los pacientes con GMSI se muestran en la Tabla 3.

Entidades asociadas a paraproteínas monoclonales

Enfermedades renales

La disfunción renal es una frecuente complicación en pacientes con MM sintomático. En estos pacientes se ha descrito una serie de mecanismos patogénicos como riñón

**Figura 3.** Modelos de predicción de progresión en GMSI.**Tabla 3.** Recomendaciones para el seguimiento de los pacientes con GMSI.

GMSI de bajo riesgo*	GMSI no de bajo riesgo
Control a los seis meses, y si se encuentra estable luego cada 1-2 años.	Control a los seis meses y luego anual
<p>*Utiliza el modelo de la clínica mayo (Isotipo IgG, proteína M < 1.5 gr/dL y cociente normal de cadenas livianas libre séricas).</p> <p>El seguimiento debe incluir anamnesis y examen físico (con énfasis en síntomas o signos de daño de órganos blanco, adenopatías, organomegalia, hiperviscosidad y amiloidosis) y estudios de laboratorio (cuantificación de proteína M, hemograma, creatinemia y calcemia).</p> <p>En casos con cadenas livianas libre elevada debe incluirse pro-BNP y proteinuria para detectar daño de órganos asociado al depósito de cadenas livianas o amiloidosis.</p> <p>+ Evaluación y tratamiento de la osteoporosis + Inmunizaciones</p>	

de mieloma (cast nephropathy), necrosis tubular aguda (por hipercalcemia o AINEs) o amiloidosis AL. Sin embargo, en los últimos años se ha descrito una serie de patologías renales atribuibles a desórdenes de células plasmáticas clonales que no cumplen criterio de MM sintomático (GMSI en su mayoría). En la actualidad estas entidades se agrupan bajo el término de Gamopatía Monoclonal de Significado Renal (GMSR) (11). El espectro de patologías renales asociadas a GMSR es amplio, incluyendo entidades ya conocidas como amiloidosis AL y otras como enfermedad por depósito de inmunoglobulinas (que incluye enfermedad por depósito de cadenas livianas (LCDD), enfermedad por depósito de cadenas pesadas (HCDD) y enfermedad por depósito de cadenas livianas y pesadas (LHCDD)), tubulopatía proximal por cadenas livianas (con o sin síndrome de Fanconi), glomerulopatía proliferativa con depósito de Ig monoclonales y glomerulopatía C3 con gamopatía monoclonal (12). Las GMSR están asociadas a una significativa morbilidad debido al deterioro progresivo de la función renal. El diagnóstico precoz de la gamopatía monoclonal subyacente es crucial en el manejo, ya que la quimioterapia frecuentemente mejora el pronóstico renal de los pacientes (13).

Para el diagnóstico está indicada la biopsia renal para

determinar el tipo exacto de lesión renal asociada a la gamopatía y evaluar su severidad. Requiere también un completo estudio hematológico que incluya electroforesis e inmunofijación en sangre y orina, y determinación de cadenas livianas séricas libres (14).

Enfermedades neurológicas

Diversos trastornos del sistema nervioso periférico están íntimamente asociados a una paraproteína monoclonal (15). La polineuropatía puede ser causada por la interacción de anticuerpos reactivos a antígenos presentes en los nervios periféricos o por depósito de inmunoglobulinas o amiloidosis.

Se distinguen tres subtipos clínicos de neuropatías paraproteínicas:

- Polineuropatía simétrica desmielinizante distal
- Tipo polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica
- Polineuropatía periférica sensitivomotora axonal

Aproximadamente 10% de los pacientes con una polineuropatía sensitivomotora crónica tienen asociada una paraproteína monoclonal y 2/3 de estos pacientes son clasificados como GMSI.

La GMSI IgM se asocia a una polineuropatía sensitiva y motora simétrica desmielinizante. Usualmente es muy lentamente progresiva y predominantemente distal, con ataxia sensorial. En la mitad de estos casos se identifican anticuerpos antiglicoproteína asociada a mielina (antiMAG). En los pacientes antiMAG negativos se han identificados anticuerpos reactivos contra otros antígenos neurales, principalmente gangliosidos.

Las GMSI IgG e IgA se asocian a polineuropatía con mucho menos frecuencia que la GMSI IgM. Clínicamente se presenta frecuentemente como una polineuropatía sensitivomotora, de predominio distal. Con menor frecuencia, algunos casos se presentan con compromiso axonal.

Enfermedades dermatológicas

El pioderma gangrenoso es una lesión cutánea reportada en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal o con artritis, pero 2-20% de los casos se asocian a una gamopatía monoclonal, usualmente una GMSI IgA. Se ha reportado regresión de las lesiones luego del tratamiento antimieloma.

Dos condiciones se asocian a GMSI IgG: xantogranuloma necrobiótico y escleromixedema. El xantogranuloma necrobiótico se caracteriza por placas y pápulas eritematovioláceas, con tendencia a la atrofia central y preferencia a la localización periorbitaria. La paraproteína asociada es con mayor frecuencia una IgG kappa y algunos casos se asocian a crioglobulinemia. El tratamiento con alquilantes o terapia antimieloma es efectiva (16).

El escleromixedema es una afección caracterizada por una proliferación de fibroblastos con depósito de mucina y colágeno en la dermis reticular superior y media. Clínicamente se caracteriza por un extenso engrosamiento de la piel con un aspecto de empedrado (liquen mixedematoso).

Frecuentemente se asocia a una paraproteína IgG lambda y en algunos casos se ha reportado mejoría el uso de talidomida o terapia antimieloma (5).

El síndrome de Schnitzler es un cuadro caracterizado por episodios recurrentes de rash urticarial, fiebre, artralgias o artritis, mialgias, adenopatías, esplenomegalia y la presencia de una gamopatía monoclonal IgM, usualmente kappa. Un 15-20% de los pacientes desarrollan enfermedad de Waldenstrom o linfoma y sin tratamiento tienen riesgo de desarrollar amiloidosis AA (17).

Enfermedades multisistémicas

La amiloidosis AL es la más conocida de las gamopatías monoclonales con compromiso sistémico. Se caracteriza por el depósito de cadenas livianas mal plegadas en la forma de amiloide fibrilar resultando en la disfunción del órgano afectado. Sus principales características clínicas son insuficiencia cardíaca, síndrome nefrótico, hepatoesplenomegalia, macroglosia, síndrome de túnel carpiano, polineuropatía sensitivomotora y neuropatía autonómica. El diagnóstico usualmente se realiza en etapas avanzadas de la enfermedad y el pronóstico está determinado en gran medida por el compromiso cardíaco (18).

El síndrome de POEMS es un trastorno multisistémico caracterizado por polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gamopatía monoclonal, lesiones óseas escleróticas y lesiones cutáneas. Otras importantes características son papiledema, sobrecarga de volumen extravascular, trombocitosis, niveles elevados de VEGF y estudios de función pulmonar anormal. El clon maligno puede estar presente en la médula ósea o presentarse como un plasmocitoma. El tratamiento antineoplásico (radioterapia o terapia antimieloma) produce una rápida mejoría de la sintomatología (19).

Otras manifestaciones hematológicas asociadas a GMSI

Se ha descrito la presencia de GMSI en otras condiciones como aplasia pura de serie roja (20), púrpura trombocitopénica inmunológica refractaria (21), enfermedad de von Willebrand adquirido (22). El rol de la gamopatía monoclonal en estas condiciones clínicas aún es incierto.

Conclusiones

El espectro de condiciones clínicas asociadas a gamopatías monoclonales es muy amplio. Debido a que en la mayoría de los casos la gamopatía monoclonal se presenta en una etapa premaligna (GMSI) no hay síntomas directamente relacionados a la masa tumoral. Es por esto necesario incluir la búsqueda sistemática de una gamopatía monoclonal en algunas condiciones como disfunción renal de causa no establecida, polineuropatía, insuficiencia cardíaca de causa no clara y situaciones de compromiso multisistémico. En una mayoría de casos el diagnóstico y tratamiento precoz de la gamopatía monoclonal subyacente puede mejorar significativamente el pronóstico de los pacientes.

Referencias

1. **Van de Donk NW, Palumbo A, Johnsen HE, Engelhardt M, Gay F, Gregersen H, et al.** European Myeloma Network. The clinical relevance and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance and related disorders: recommendations from the European Myeloma Network. *Haematologica*. 2014 Jun; **99** (6): 984-96.
2. **Kristinsson SY, Björkholm M, Andersson TM, Eloranta S, Dickman PW, Goldin LR, et al.** Patterns of survival and causes of death following a diagnosis of monoclonal gammopathy of undetermined significance: a population-based study. *Haematologica*. 2009 Dec; **94** (12): 1714-20.
3. **Kristinsson SY, Tang M, Pfeiffer RM, Björkholm M, Goldin LR, Blimark e, et al.** Monoclonal gammopathy of undetermined significance and risk of infections: a population-based study. *Haematologica*. 2012 Jun; **97** (6): 854-8.
4. **Kristinsson SY, Pfeiffer RM, Björkholm M, Goldin LR, Schulman S, Blimark e, et al.** Arterial and venous thrombosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma: a population-based study. *Blood*. 2010 Jun 17; **115** (24): 4991-8.
5. **Glavey SV, Leung N.** Monoclonal gammopathy: The good, the bad and the ugly. *Blood Rev*. 2016 May; **30** (3): 223-31.
6. **Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al.** International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014 Nov; **15** (12): e538-48.
7. **Dispenzieri A, Katzmann JA, Kyle RA, Larson DR, Melton LJ 3rd, eolby ct, et al.** Prevalence and risk of progression of light-chain monoclonal gammopathy of undetermined significance: a retrospective population-based cohort study. *Lancet*. 2010 May 15; **375** (9727): 1721-8.
- R **Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, Melton LJ 3rd, Bradwell AR, Ctark RJ, et al.** Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 2005 Aug 1; **106** (3): 812-7.
9. **Pérez-Persona E, Vidriales MB, Mateo G, García-Sanz R, Mateos MV, de Coca AG, et al.** New criteria to identify risk of progression in monoclonal gammopathy of uncertain significance and smoldering multiple myeloma based on multiparameter flow cytometry analysis of bone marrow plasma cells. *Blood*. 2007 Oct 1; **110** (7): 2586-92.
10. **Go RS, Gundrum JO, Neuner JM.** Determining the clinical significance of monoclonal gammopathy of undetermined significance: a SEER-Medicare population analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2015 Mar; **15** (3): 177-186.
11. **Leung N, Bridoux F, Hutchison CA, Nasr SH, Cockwell P, Femand JP, et al.** International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant. *Blood*. 2012 Nov 22; **120** (22): 4292-5.
12. **Sethi S, Fervenza FC, Rajkumar SV.** Spectrum of manifestations of monoclonal gammopathy-associated renal lesions. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2016 Mar; **25** (2): 127-37.
13. **Kourelis TV, Nasr SH, Dispenzieri A, Kumar SK, Gertz MA, Fervenza FC, et al.** Outcomes of patients with renal monoclonal immunoglobulin deposition disease. *Am J Hematol*. 2016 Aug 8. doi: 10.1002/ajh.24528.
14. **Bridoux F, Leung N, Hutchison CA, Touchard G, Sethi S, Femand JP, et al.** International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance. *Kidney Int*. 2015 Apr; **87** (4): 698-711.
15. **Rison RA, Beydoun SR.** Paraproteinemic neuropathy: a practical review. *BME Neurol*. 2016 Jan 28; **16**:13.
16. **Higgins LS, Go RS, Dingli D, Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al.** Clinical features and treatment outcomes of patients with necrobiotic xanthogranuloma associated with monoclonal gammopathies. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2016 Aug; **16** (8): 447-52.
17. **Simon A, Asli B, Braun-Falco M, De Koning H, Femand JP, Grattan C, et al.** Schnitzler's syndrome: diagnosis, treatment, and follow-up. *Allergy*. 2013; **68** (5): 56-8.
18. **Kastritis E, Dimopoulos MA.** Recent advances in the management of AL Amyloidosis. *Sr J Haematol*. 2016 Jan; **172** (2): 170-86.
19. **Dispenzieri A.** POEMS syndrome: update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2015 Oct; **90** (10): 951-62.
20. **Korde N, Zhang Y, Loeliger K, Poon A, Simakova O, Zingone A, et al.** Monoclonal gammopathy-associated pure red cell aplasia. *Sr J Haematol*. 2016 Jun; **173** (6): 876-83.
21. **Mahévas M, Gerfaud-Valentin M, Moulis G, Terriou L, Audia S, Guenin S, et al.** Characteristics, outcome and response to therapy of multirefractory chronic immune thrombocytopenia. *Blood*. 2016 Jun 27. pii: blood-2016-03-704734.
22. **Voisin S, Hamidou M, tefrancolsA, Sigaud M, Mahé B, Trossaert M.** Acquired Von Willebrand syndrome associated with monoclonal gammopathy: a single-center study of 36 patients. *Medicine* (Baltimore). 2011 Nov; **90** (6): 404-11.