

Casuística de gammopatía monoclonal de significado incierto y mieloma múltiple en el Hospital Naval Almirante Nef, Viña del Mar, Chile

Case study of monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma at "Hospital Naval Almirante Nef", Viña del Mar, Chile

Sr. Editor:

En Chile, los únicos registros de mieloma múltiple (MM), prototipo de las gammopatías monoclonales (GMs) malignas, corresponden a las tasas de mortalidad (MINSAL <http://epi.minsal.cl>) y al reciente estudio realizado por Conte y cols¹. 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 sobrevivida². Del total de las GMs, cerca del 60% corresponde a la gammopatía monoclonal de significado incierto ("monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS") 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 año².

El objetivo del presente trabajo fue identificar los pacientes con MGUS o MM a partir de la revisión retrospectiva de resultados de 1.809 electroforesis y 465 inmunofijaciones de proteínas, realizadas entre enero del año 2000 y diciembre de 2004, en el Hospital Naval Almirante Nef. En todos los casos, el diagnóstico se fundamentó en la concentración sérica de proteína monoclonal (proteína M) < 3 g/dL (MGUS) o > 3 g/dL (MM); el porcentaje de células plasmáticas en la médula ósea < 10% (MGUS) o > 10% (MM); ausencia (MGUS) o presencia (MM) de hallazgos clínicos relacionados (anemia, lesiones óseas, hipercalcemia o insuficiencia renal). A partir de la historia clínica de los pacientes se obtuvieron signos y síntomas clínicos, principales exámenes de laboratorio y los estadios de MM según Durie y Salmon³ al momento del diagnóstico.

Este estudio permitió identificar 17 pacientes con MGUS, habiéndose diagnosticado 1 a 3 casos por año en el período 2000 a 2003, y 10 casos el 2004. La Tabla 1 muestra los datos demográficos así como el tipo de proteína M implicada. En la población estudiada predominó la clase IgG. Res-

pecto al riesgo de progresión de los pacientes con MGUS, se ha señalado⁴ que éste es mayor cuando la proteína M es de clase IgA. La proteína M fue cuantificada en 12 casos con una concentración promedio de 1,2 g/dL (rango 0,5-2,1 g/dL).

Del mismo modo, se identificaron 50 pacientes con MM, observándose un incremento relativo de pacientes MM respecto de la población principalmente afectada (mayores de 65 años) del 200% correspondiente a 6 MM/9.733 en 2.000 y 17 MM/13.434 en 2004. La Tabla 1 muestra los datos demográficos, así como los diferentes tipos de MM. Al momento del diagnóstico, 6% de los pacientes tenían menos de 50 años de edad. La historia previa con otro tipo de GM de 7 pacientes, se extendió desde los 3 meses hasta los 2 años.

Las características clínicas del MM, al momento de consulta, fueron similares a las descritas por Conte y cols¹. El dolor óseo estuvo presente en el 70% de los pacientes (35/50), siendo severo en el 20%; la fatiga (32%) y la pérdida de peso (22%), en la mitad de los casos fue mayor a 10 kg. El 41% de los casos mostró una infiltración plasmocitaria de médula ósea mayor a 60%. El calcio sérico se determinó en 44 pacientes (promedio 9,8 mg/dL; rango 7,2-13,8; n = 44), y en 5 casos fue superior a 12,0 mg/dL. Además, se efectuaron radiografías óseas en 47 pacientes, revelando anormalidades en 37 casos. Las lesiones líticas estuvieron presentes en 72% (27/37) y osteoporosis o fracturas patológicas en alrededor del 11% (4/37).

La anemia (hemoglobina inferior a 12,0 g/dL) fue la principal manifestación clínica, siendo generalmente normocítica normocrómica. El promedio de la concentración de hemoglobina fue 10,0 g/dL (rango 5,6-15,0 g/dL; n = 49), siendo inferior a 8,5 g/dL en 15 casos. Kyle y Rajkumar² han sugerido que la causa es un déficit de eritropoyetina debido a la falla renal que acompaña a estos pacientes y a un reemplazo en médula ósea por células de mieloma. La falla renal sería producto de la precipitación de cadenas livianas en los túbulos distal y colector. Casi un tercio de los pacientes (14/46) mostró comprometida la función renal (creatinina sérica \geq 2,0 mg/dL). Cabe destacar que 5 de los 8 pacientes con mieloma de cadenas livianas presentaron un compromiso renal importante. En este estudio, 57% de los pacientes (17/30) excretaron proteínas de Bence Jones (cadenas livianas libres) y en un caso sólo se detectó proteína M en orina (tipo kappa). La concentración promedio de IgG

Tabla 1. Características demográficas y distribución de la proteína M de pacientes con gammapatía monoclonal de significado incierto (MGUS) o mieloma múltiple (MM) diagnosticados entre 2000 y 2004 en el Hospital Naval Almirante Nef, V Región

	MGUS	MM
Pacientes < 50 años/Total	3/17	3/50
Hombre/Mujer	11/6	26/24
Edad mediana, años (rango)	72 (28-96)	72 (45-96)
Tipo de proteína M		
IgG/IgA/IgM	10/4/3	19/18/-
Cadenas livianas κ/λ	-	6/2
Total + *	17	45 + 5*
Otros antecedentes	- 1 caso evolucionó a macroglobulinemia de Waldenström (enfermedad linfoproliferativa maligna), después de 11 meses (IgM concentración inicial 1,5 g/dL).	<ul style="list-style-type: none"> • 45 MM Sintomático, 6 casos presentaron una historia previa de otro tipo de GM: <ul style="list-style-type: none"> - 2 MM Asintomático - 3 plasmocitoma óseo solitario - 1 MGUS • 2 MM Asintomático • 2 Leucemia de células plasmáticas • 1 Mieloma osteoesclerótico, diagnóstico previo de: <ul style="list-style-type: none"> - MGUS

*No se les realizó inmunofijación de proteínas.

fue 4,4 g/dL (n = 19; rango 1,1-8,0) y para IgA fue 2,9 g/dL (n = 18; 0,7-7,0). La literatura ha descrito un porcentaje mayoritario para la clase IgG siendo casi el triple de la clase IgA².

En cuanto a las etapas del MM al momento del diagnóstico, según los criterios de Durie y Salmon³, la más frecuente fue la etapa-III (64%), luego la etapa-II (21%) y finalmente la etapa-I (15%). El estadio predominante fue el estadio-A (70% = 32/46) correspondiente a pacientes con función renal relativamente normal (creatinina sérica < 2,0 mg/dL). Recientemente, Conte y cols⁵, compararon el valor pronóstico de supervivencia del sistema de Durie y Salmon con el nuevo sistema de etapificación internacional en MM ("International Staging System for Multiple Myeloma"), basado en la concentración de β_2 -microglobulina y de albúmina. En este estudio, se determinó la concentración de β_2 -microglobulina a 19 pacientes con un promedio de 7,0 mg/dL (rango 1,0-28,3 mg/dL) y 47% de éstos tenía una concentración superior a 5,5 mg/dL, lo cual ha sido asociado a una supervivencia de 29 meses.

De los resultados obtenidos en este estudio, cabe destacar el alto porcentaje de pacientes

menores de 50 años y en MM el porcentaje de clase IgA mayor que en otros estudios². Por último, quisiéramos enfatizar la importancia del seguimiento de los casos de MGUS así como del registro sistemático de éstos, como contribución fundamental a la comprensión de la evolución de esta patología y de su proceso de transformación en maligna, permitiendo establecer futuras estrategias de tratamiento.

Agradecimiento: Agradecemos a la Dra. Isabel Briceño, Directora del Laboratorio Clínico del Hospital Naval Almirante Nef, por su permanente disposición y apoyo en este trabajo.

*Katherine Barriá^a, Jessica Maldonado^b,
Rocío Álvarez^c, María Rodríguez¹,
Magdalena Cortés^e*

*^aTesista carrera de Química y Farmacia,
^cDoctor en Farmacología, ^eMSc., Bioquímica,
Facultad de Farmacia, Universidad de Valparaíso,
Valparaíso, Chile.*

*¹Hematóloga, ^bMSc., Bioquímica, Hospital
Naval Almirante Nef, Viña del Mar, Chile.*

Referencias

1. 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: 1111-7.
2. Kyle RA, Rajkumar SV. Epidemiology of the plasma-cell disorders. *Best Pract Res Clin Haematol* 2007; 20: 637-64.
3. Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer* 1975; 36: 842-54.
4. Rajkumar SV. MGUS and smoldering multiple myeloma: update on pathogenesis, natural history, and management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005; 340-5.
5. Conte G, Figueroa G, Lois V, Cabrera M, León A, García H, et al. Valor pronóstico del nuevo sistema de etapificación internacional en mieloma múltiple. Comparación con el sistema de Durie-Salmon. *Rev Med Chile* 2008; 136:7-12.

Correspondencia a:
Magdalena Cortés.
Departamento de Bioquímica, Facultad de Farmacia, Universidad de Valparaíso.
Av. Gran Bretaña 1093, Playa Ancha, Valparaíso, Chile.
Fono: 56 32 2508112.
E-mail: magdalena.cortes@uv.cl