

TRABAJO ORIGINAL

TRANSFORMACIÓN MALIGNA DE PACIENTES CON GAMAPATÍAS MONOCLONALES DE SIGNIFICADO INCIERTO ESTUDIO EN EL HOSPITAL PRIVADO DE COMUNIDAD

Bioq. Virginia Gonzáles, Dra. Ana María Rodríguez Bianchi

INTRODUCCIÓN

Las gammopatías monoclonales de significado incierto (GMSI) afectan al 2% de personas mayores de 50 años y al 3% de personas mayores de 70 años¹.

Se definen por la presencia de una proteína monoclonal en concentración menor a 3 g/dl; ausencia o baja concentración de cadenas livianas en orina; ausencia de lesiones óseas líticas, ausencia de anemia, hipercalcemia e insuficiencia renal relacionadas con la paraproteína; y un porcentaje de células plasmáticas menor al 10% en médula ósea².

Los pacientes con GMSI tienen mayor riesgo de desarrollar a largo plazo alguna enfermedad maligna como mieloma múltiple, macroglobulinemia, amiloidosis y otros trastornos linfoproliferativos².

OBJETIVO

El objetivo de este trabajo es realizar un relevamiento de los pacientes con GMSI que concurren a nuestro hospital para determinar qué porcentaje de estos pacientes desarrolló alguna transformación maligna en los últimos 7 años.

En estos pacientes analizamos el tiempo que tardaron en desarrollar dicha transformación y a qué patología evolucionaron.

Comparamos los datos obtenidos con estudios realizados en otros países y también con un estudio realizado anteriormente en nuestro Hospital.

MATERIALES Y MÉTODOS

Pacientes

Los datos de los pacientes fueron extraídos de la base de datos del Sector Proteínas perteneciente al Laboratorio Central, que posee 520 registros de gammopatías monoclonales desde el año 1974. De estos registros, 32,7 % correspondían a GMSI. Los pacientes fueron todos adultos de raza blanca y de ambos sexos concurrentes al Hospital Privado de Comunidad:

El total de pacientes registrados con diagnóstico de GMSI es de 170, de los cuales 79 están vivos.

De los pacientes vivos, 26 historias clínicas han sido desechadas debido a que los pacientes dejaron de concurrir a la consulta por distintas causas.

Se consultaron 53 historias clínicas de pacientes vivos que son las disponibles para determinar 3 tipos de estadios:

- 1- El paciente se controla y está estable.
- 2- El paciente está siendo evaluado porque presenta síntomas compatibles con una patología maligna.
- 3- El paciente tiene una patología maligna en la actualidad.

De los óbitos se consultaron 45 historias clínicas. El resto de las historias clínicas habían sido desechadas.

Criterios de inclusión

- 1- Pico monoclonal menor de 3 g/dl
- 2- La punción de médula debe mostrar menos de 10% de células plasmáticas.
- 3- Ausencia de lesiones óseas, anemia, hipercalcemia e insuficiencia renal.

Criterios de exclusión

- 1- Pico monoclonal mayor de 3 g/dl.
- 2- Enfermedad maligna como mieloma múltiple (MM), macroglobulinemia de Waldenström (MW), Linfomas, Smoldering mielomas (SM).
- 3- Más de 10% de células plasmáticas en médula.

Métodos de laboratorio

El pico monoclonal es identificado y evaluado por electroforesis sobre acetato de celulosa o electroforesis sobre gel de agarosa. Si el estudio es positivo se realizan inmunoelectroforesis e inmunofijación.

De las cadenas livianas en orina, la proteína de Bence Jones se detecta por electroforesis sobre acetato de celulosa previa concentración con concentrador de líquidos biológicos AMICON hasta 200 veces.

El componente M se cuantificó por densitometría.

Las inmunoglobulinas se cuantificaron por inmunodifusión radial (IR).

Se revisaron historias clínicas con causa de muer-

¹ Servicio de Laboratorio del Hospital Privado de Comunidad. Córdoba 4545. (B7602CBM) Mar del Plata, Argentina.
E-mail: virginiaagonzales@hotmail.com

te de todos los pacientes catalogados como GMSI que hubieran fallecido durante dicho lapso .

Se revisaron HC de pacientes vivos para controlar si habían aumentado su componente monoclonal (POM) o si habían desarrollado alguna enfermedad maligna.

Se citó a pacientes que no tenían control en los últimos 6 meses para realizarles un proteinograma.

Métodos estadísticos

En la valoración estadística se ha utilizado estadística descriptiva (determinación de medianas, desviación estandar).

Determinación del riesgo actuarial acumulado en la transformación de GMSI a procesos malignos.

RESULTADOS

De los 79 pacientes con diagnóstico de GMSI que se encuentran vivos 51,9% son mujeres y 48,1% son hombres.

La media de edad de estos pacientes es 71,7 años .

La media del valor de su componente monoclonal es de 1,37 mg/dl.

Con respecto a las inmunoglobulinas, la que se encontró con mayor frecuencia fue la IgG en el 69,5% de los pacientes (tabla 1). La cadena liviana k se halló en el 57,9% de los pacientes (tabla 2).

La media del valor de hemoglobina hallado en estos pacientes fue de 12,24 mg/dl y el valor medio de creatinina fue de 1,432 mg/dl, siendo los valores normales en nuestro laboratorio: hemoglobina 12-14 mg/dl y creatinina 0,7-1,1 mg/dl.

Solo 2 pacientes con diagnóstico de GMSI tenían proteinuria de Bence Jones positiva.

De los pacientes con diagnóstico de GMSI que se encuentran vivos y cuyas Historias clínicas pudieron ser consultadas, 5 pacientes han desarrollado un proceso maligno y 1 paciente se encuentra actualmente en estudio por haber empeorado sus parámetros clínicos y de laboratorio.

En cuanto a los óbitos, de 45 historias clínicas consultadas, 3 pacientes desarrollaron una transformación linfoproliferativa maligna (6,81%) que fue la causa de su fallecimiento. El resto de los pacientes tuvo como causa de muerte otras patologías que incluyen neumonía (11,36%) infección urinaria (6,81%) cáncer de pulmón (6,81%), anemia (4,54%) y otras (63,67%).

Tabla 1. Clase de Inmunoglobulina

IEFIGL	Porcentaje
2	1,7
A	8,5
G	69,5
M	16,9
N	3,4

Tabla 2. Cadenas livianas

Cadena Liviana	Porcentaje
K	57,9
L	42,1

Teniendo en cuenta todas las historias clínicas consultadas, tanto de pacientes vivos como muertos el porcentaje de pacientes que transformó a una enfermedad maligna fue del 9,87%.

La probabilidad de progresión acumulativa es de 6,33 en 5 años.

DISCUSIÓN

En nuestro estudio de los 8 pacientes que desarrollaron una patología maligna, 7 desarrollaron un mieloma múltiple y una macroglobulinemia de Waldstrom, con lo cual obtuvimos una mayor incidencia de MM en nuestro Hospital que en los estudios de Kyle² y Van de Poel (Hospital de Netherlands)³ y también que en el estudio realizado en el año 2000 en el HPC.

La incidencia acumulativa de transformación maligna fue de 6,3% en 5 años en nuestro estudio, mientras que fue del 11% en 14 años en el estudio del Hospital de Netherlands. El valor es mayor en el estudio de Kyle (11% en 10 años). En el estudio anterior del HPC fue de 3,9% en 5 años.

Encontramos un alto porcentaje de mujeres (7 de 8) entre los pacientes que transformaron a patología maligna. Esta tendencia se observó también en los otros estudios y suponemos que puede deberse a la mayor esperanza de vida que en general tienen las mujeres (tabla 3).

Con respecto a los pacientes que murieron, el mayor porcentaje se debió a neumonía y en segundo lugar mieloma múltiple junto con insuficiencia renal y cáncer de pulmón.

A lo mejor la progresión y fallecimiento por patología maligna está sobrestimada, ya que los pacientes con GMSI suelen fallecer por otras patologías no relacionadas. De todas formas la mayor incidencia de enfermedades linfoproliferativas en esta población está comprobada, con lo cual es muy importante el control y seguimiento de estos pacientes^{1,2,3}.

Se sabe que las variables que hacen que un paciente transforme de una GMSI a GMM no son estrictas pero en general es de peor pronóstico un valor alto de componente monoclonal y bajo de las restantes inmunoglobulinas.

Se recomienda realizar un control cada 6 meses, evaluando básicamente su proteinograma, componente monoclonal, proteinuria de Bence Jones, cuantificación de inmunoglobulinas, valores de creatinina y hemoglobina. También una evaluación

Tabla 3. Patología maligna desarrollada en 8 pacientes

Paciente	Sexo	Cadena pesada	Cadena liviana	PBJ	Tipo trasformacion(meses)	Patología
1	F	Ig G	k	-	84	Mieloma
2	F	Ig M	k	-	12	M.W
3	F	Ig G	k	+	8	Mieloma
4	F	Ig G	L	-	48	Mieloma
5	F	-	-	+	12	Mieloma
6	F	Ig A	k	-		Mieloma
7	F	Ig G	L	-		Mieloma
8	M	Ig A	k	-		Mieloma

clínica y de ser necesario radiografías óseas y punción de médula ósea.

Este seguimiento que debería realizarse a todos los pacientes con GMSI procura un diagnóstico temprano no solo de transformación maligna sino también de fallas renales, infecciones y problemas hematológicos a los cuales suelen ser proclives estos pacientes^{1,2,6}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Investigación de pacientes con una proteína monoclonal 2001¿Es un mieloma múltiple o una gammopatía monoclonal de significado indeterminado? *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana* . Vol XXXV, n° 1: 91-96 .
2. Kyle R et al. A long term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2002; 346: 21.
3. Van de Poel et al. Malignant transformation of monoclonal gammopathy of undetermined significance among out-patients of a community hospital in Southwestern Netherlands. *British Journal of Haematology* 1995; 91:121-5.
4. Kyle R, Rajkumar V. Monoclonal gammopathies of undetermined significance. *Haematology-Oncology Clinics of North America* 1999; 13:1181-97.
5. Kyle R. The monoclonal gammopathies. *C Chemistry* 1994; 40:2154-61.
6. Giraldo, Rubio et al. Gammopatías monoclonales de significado indeterminado. Aspectos clínicos, biológicos y evolutivos de 397 casos. *San-gre* 1991; 36:377-82.



Foto: Ejercicio 4. Extenderse en el suelo con la cara hacia abajo, las manos abiertas, los pies en punta, los codos dirigidos hacia afuera. En esta posición hacer flexiones de brazos, bajando y subiendo el cuerpo. Extraído de: Curso de gimnasia del Almanaque Argentino. En: Meier E, Cabelago R. Almanaque del Estudiante Argentino. 5° edición. Kaiser y Cia impresores, Buenos Aires. 1915; 21.