

Universitat Autònoma de Barcelona

Departament de Medicina



**ESTUDIO RETROSPECTIVO DE PACIENTES
CON GAMMAPATÍA MONOCLONAL DE
SIGNIFICADO INCIERTO EN EL
ÁREA DE SALUD 6 DE VALENCIA**

Autora: María del Monte Moreno Jiménez

Directoras: **Dra. Luz Muñoz Marín** (Profesora Asociada UAB)
Dra. Encarna Monzó Castellano (Jefa de Sección Servicio
Hematología Hospital Arnau de Vilanova de Valencia)

Trabajo de investigación

SEPTIEMBRE DE 2010

ÍNDICE

RESUMEN.....	5
INTRODUCCIÓN.....	8
Definición.....	9
Epidemiología.....	10
Etiopatogenia.....	11
Clínica.....	13
Exploraciones complementarias.....	14
Criterios diagnósticos.....	14
Diagnóstico diferencial.....	15
Tratamiento.....	16
Evolución.....	16
OBJETIVOS.....	20
MATERIAL Y MÉTODOS.....	23
Tipo y ámbito de estudio.....	24
Variables a estudio.....	25
Recogida de datos.....	26
Estrategia de análisis.....	26
RESULTADOS.....	29
Datos descriptores de la serie.....	30
Datos analíticos.....	31
Otras pruebas complementarias.....	32
Evolución clínica.....	35
Factores predictores de evolución hacia malignidad.....	36
DISCUSIÓN.....	39
CONCLUSIONES.....	44
ANEXOS.....	47
Anexo I: Algoritmo para el estudio de una proteína M recientemente detectada.....	48
Anexo II: Ficha de recogida de datos.....	49
Anexo III: características del Departamento de Salud 6 de Valencia.....	50
BIBLIOGRAFÍA.....	53

RESUMEN

Objetivo: Determinar la incidencia de GMSI en los pacientes del área de salud 6 de Valencia. Determinar las variables analíticas y factores de riesgo de malignización.

Material y método: Estudio descriptivo transversal retrospectivo observacional, sin grupo control. La población diana fueron los pacientes afectados de GMSI que viven en el área de salud 6 de Valencia. La población estudiada fueron los pacientes afectados de GMSI de dicha área que han acudido al Servicio de Hematología del hospital Arnau de Vilanova. Los resultados se presentan como medias y desviación estándar para las variables continuas y proporciones para las categóricas.

Resultados: La muestra comprendió a 80 pacientes, un 61.3 % hombres y un 38.8% mujeres, con una edad media de 70 años. La incidencia fue de 4,4 nuevos casos por 100.000 habitantes/año. El subtipo predominante fue IgG, con una concentración media de 1,79. Aparecieron bandas monoclonales en el 66,3% y proteinuria de Bence-Jones en el 17,5%. El 57,5% de los pacientes tuvieron infección crónica por virus hepatotropos. El 5% de los pacientes evolucionaron a mieloma múltiple y el 2,5% a Macroglobulinemia de Waldenström. Los factores de riesgo de evolución fueron el subtipo de Ig, el tamaño de la proteína M, el porcentaje de células plasmáticas en aspirado medular y un porcentaje mayor del 90% de células plasmáticas con un inmunofenotipo aberrante.

Conclusiones: Aunque los datos analíticos y evolutivos corresponden con los obtenidos en otras series estudiadas, la incidencia de pacientes con GMSI fue menor de la esperada, lo que restó peso estadístico.

INTRODUCCIÓN

DEFINICIÓN

Las gammopatías monoclonales son un grupo de desórdenes asociados con una proliferación monoclonal de células plasmáticas, capaces de segregar una proteína monoclonal (tabla 1). Esta proteína, consiste en dos cadenas pesadas (gamma, alpha, mu, delta, épsilon), que distinguen a las gammaglobulinas como IgG, IgA, IgM, IgD e IgE y dos cadenas ligeras (kappa y lambda)¹.

En 1952, Waldeström introdujo el término de *hiperglobulinemia esencial* para determinar una entidad en la que se producía una proliferación monoclonal de un tipo específico de inmunoglobulina. Posteriormente, muchos términos fueron usados para nombrar esta entidad, como el de gammapatía monoclonal benigna, idiopática, asintomática o no mielomatosa. El término de gammapatía monoclonal benigna se consideró posteriormente como erróneo, ya que en el momento del diagnóstico, no puede preverse si este proceso permanecerá estable en los próximos años o podrá evolucionar hacia otra entidad, como puede ser el mieloma múltiple (MM), la macroglobulinemia de Waldeström (MW), la amiloidosis primaria (AL) u otros procesos linfoproliferativos. Es por ello, que en 1978, Kyle introdujo el término de gammapatía monoclonal de significado incierto².

La gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) se define como la presencia de una inmunoglobulina monoclonal, llamada también proteína M, en el suero o en la orina, en pacientes sin evidencia de otros procesos proliferativos, tales como MM, MW o AL. Esta proteína M debe estar presente en una concentración menor a 3 g/dl y en estos pacientes no deben estar presentes lesiones líticas en huesos, anemia, hipercalcemia ni insuficiencia renal.

Tabla 1. Clasificación de los desórdenes proliferativos de las células plasmáticas*.
GMSI
<ol style="list-style-type: none"> 1. Gammapatía Monoclonal de Significado Incierto idiopática 2. Gammapatía Monoclonal de Significado Incierto asociada a neoplasias u otras enfermedades que no producen proteína monoclonal. 3. Gammapatía biclonal o tricolonal. 4. Proteinuria de Bence-Jones idiopática.
Gammapatías monoclonales malignas
<ol style="list-style-type: none"> A. Mieloma múltiple <ol style="list-style-type: none"> 1. Mieloma múltiple quiescente 2. Mieloma múltiple sintomático 3. Mieloma múltiple no secretor 4. Leucemia de células plasmáticas 5. Síndrome POEMS: polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, proteína monoclonal, cambios cutáneos. 6. Plasmocitoma óseo solitario 7. Plasmocitoma extramedular B. Procesos linfoproliferativos malignos <ol style="list-style-type: none"> 1. Macroglobulinemia de Waldeström 2. Linfoma maligno 3. Leucemia linfocítica crónica
Enfermedad de las cadenas pesadas (alfa, mu, gamma)
Crioglobulinemia
Amiloidosis primaria

*Tomado de Kyle R et al. Epidemiology of the plasma cell disorders. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2007
Dec;20(4):637-64

EPIDEMIOLOGÍA

La GMSI es la más frecuente de todas las gammapatías monoclonales³. Representa entorno a un 57% de todas las gammapatías, frente a un 19% que supone el MM, un 13% que representa la AL y el 3% correspondiente a la MW.

En cuanto a la prevalencia de la GMSI en la población general, ésta aumenta con la edad. Así, la presencia de GMSI supone un 3,2% de la población mayor de 50 años, siendo de un 5,3% en mayores de 70 años y 7,5% en mayores de 85 años⁴.

El sexo, aunque no constituye un factor determinante en la aparición de la GMSI, también influye en ella. En todas las series de pacientes estudiados, hay una predominancia de hombres respecto a mujeres. Incluso se ha visto que la proporción de hombres afectados de GMSI es similar a la de mujeres una década mayores⁴, lo que relaciona claramente la relación edad-sexo con la aparición de esta entidad.

Se ha visto también una relación entre las distintas razas y la presencia de GMSI. En el estudio realizado por Landgren et al, se evaluó la prevalencia de GMSI en adultos de Ghana⁵. Comparándola con la prevalencia en la población blanca de Estados Unidos, se ha visto un incremento de 2 veces la prevalencia de GMSI en población de Ghana. También se vio que, en la población de Veteranos estadounidenses, la presencia de GMSI fue de un 0.98% en afroamericanos, frente a un 0,4% en caucásicos⁶.

ETIOPATOGENIA

Los factores etiológicos que predisponen a una persona a desarrollar una GMSI están todavía en investigación. En los distintos estudios, se ha visto una serie de factores, tanto genéticos como ambientales, que parecen predisponer al desarrollo de esta patología, aunque no puede concluirse que ninguno de ellos sea más importante para su desarrollo.

En cuanto a los factores genéticos, cabe destacar que existe un aumento del riesgo de padecer GMSI en pacientes cuyos familiares de primer grado han padecido este desorden⁷. Por otro lado, como hemos mencionado anteriormente, es cierto que existe una cierta predisposición étnica para el desarrollo de las GMSI, ya que se ha visto una mayor prevalencia en pacientes de raza negra que de raza caucásica. También se ha visto una prevalencia menor en pacientes de población asiática respecto a la aparecida en los países occidentales⁸.

En las GMSI, se han observado cambios moleculares y citogenéticos similares a los observados en el MM. Así, se ha observado la presencia de dos poblaciones de células plasmáticas en personas con GMSI. Una de ellas es normal y policlonal, con CD 38+, CD56-, CD19+, mientras que la otra es monoclonal, con un fenotipo aberrante (CD38+, CD56+ y/o CD19-)⁷. Esto diferencia a los pacientes con GMSI de los que padecen MM, que tienen un mayor porcentaje de células plasmáticas con inmunofenotipo anormal⁹. Sin embargo, aunque utilizando microarrays de primera generación, ha sido posible distinguir entre las células plasmáticas normales respecto a las afectas de GMSI o MM, ha sido imposible mediante estas técnicas distinguir las células plasmáticas con GMSI de las células mielomatosas. A pesar de que se ha intentado precisar un poco más esta diferenciación con los microarrays de tercera generación, los resultados no han sido del todo concluyentes, aunque parece ser que las células mielomatosas con un perfil de expresión génica similar a las de la GMSI podrían

corresponder a pacientes con una mayor supervivencia. Sería necesario un mayor número de investigaciones para aclarar un tanto esta hipótesis¹⁰.

En lo referente a las alteraciones genéticas que aparecen en la biología molecular de los pacientes con GMSI, se observan, principalmente, traslocaciones relacionadas con el locus de las inmunoglobulinas¹¹. La prevalencia de las traslocaciones de IgH aparece principalmente en el 50% de las GMSI, mientras que aparecen en más del 90% de las líneas celulares en el MM. Otras anomalías, como la delección o monosomía del cromosoma 13 o la aneuploidía de los cromosomas 3, 5, 7, 9, 11, 15, 19, 21 aparecen también en los pacientes con GMSI.

Un aspecto a tener en cuenta en la etiopatogenia de las GMSI y su evolución hacia el MM, son los factores del microambiente que favorecen la proliferación y diferenciación de las células plasmáticas malignas y que bloquean su apoptosis. Entre ellos, podemos destacar el papel de citocinas, tipo IL-1 β , IL-6, o TNF α , la primera relacionada con las lesiones esqueléticas propias del MM, debido a su acción activadora de los osteoclastos, y las dos segundas, factores relacionados con la proliferación de las células mielomatosas¹⁰. Por otro lado, cabe destacar el papel de la angiogénesis en la médula ósea como factor de progresión hacia el MM. Así, según algunos autores, la GMSI no sería más que la fase avascular del MM¹⁰. En el estudio de Rajkumar et al 2000, se observó que el incremento de la angiogénesis en la médula ósea puede tener un valor pronóstico, ya que la densidad media de microvasos en médula ósea aumenta de un 1,3 vasos por campo de alta potencia en controles sanos a 3 en pacientes afectados de GMSI, hasta 11 en pacientes con MM y 20 en pacientes con recaída de MM^{12,13}.

Otro de los factores que se ha visto como posible inductores de la aparición de la GMSI, ha sido la infección crónica. Así, en un estudio realizado por Malik et al¹⁴, se comprobó que un 66% de los pacientes tenían infección crónica por *Helicobacter pylori*. Cuando dicha infección fue tratada, en un 28% de los pacientes, se redujo o resolvió el pico monoclonal.

En cuanto a la presencia de otros factores ambientales, aunque en un primer momento el estudio de Iwanaga et al¹², mostró que la prevalencia de GMSI en la población de Nagasaki es menor que en la serie de Kyle et al (2,4% frente a un 3,2%), en posteriores estudios, se concluyó que, en los pacientes expuestos a la bomba atómica, la prevalencia aumentó en aquellos que sufrieron la radiación a una distancia de 1,5 km, disminuyendo la prevalencia en los que la sufrieron a una distancia de 3 km. Además, el riesgo se incrementó en aquellas personas afectadas a una edad menor de 20 años, sobre todo en aquellos que la dosis de radiación fue mayor. No se observó una asociación significativa entre la exposición a la radiación y la progresión de la GMSI hacia otras entidades¹³.

Otros factores, tales como productos químicos, como asbesto, fertilizantes, aceites minerales o pesticidas se han visto como posibles factores que pueden contribuir a desarrollar tanto un MM

como una GMSI. De hecho, en el estudio de Landgren et al¹⁷, se objetivó que la prevalencia de GMSI en personas que trabajaban con pesticidas era el doble que en la población general.

CLÍNICA

Los pacientes afectados de GMSI permanecen asintomáticos hasta que no se produce evolución hacia otra entidad. Es por ello, que no hay datos clínicos que nos puedan hacer sospechar este diagnóstico. En la exploración física de los pacientes con GMSI tampoco suele haber alteraciones propias de esta patología.

El diagnóstico se realiza por la realización de una electroforesis de proteínas como parte del estudio o del seguimiento de otras patologías. Lo más frecuente es que se trate de polineuropatías, anemias de origen indeterminado, vasculitis, hipercalcemia o aumento de la VSG. En la tabla 2, se exponen aquellas entidades que han sido asociadas con la GMSI.

Tabla 2. Asociaciones descritas con GMSI	
Síndr. linfoproliferativos	Linfoma no Hodgkin Leucemia linfática crónica
Hemopatías	Leucemia mielomonocítica crónica Leucemia neutrofílica crónica
Neuropatías periféricas	Un 50% de los casos IgM con polineuropatía tienen Ac frente a mielina (MAG)
Dermopatías	Liquen mixedematoso o mucinosis papular (IgG-gamma) Escleroderma de Buschke Hipoderma gangrenoso (IgA) Xantomatosis plana difusa.
Inmunosupresión	SIDA Trasplante de órganos sólidos (renal, hepático) Trasplante de progenitores hematopoyéticos
Miscelánea	Componente monoclonal con actividad anticuerpo

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Para el estudio diagnóstico de las GMSI, debe realizarse una analítica completa, en la que se determine, entre otros, el hemograma, la función renal, la calcemia (ver anexo I). Estos tres parámetros son de gran importancia, ya que la presencia de anemia, hipercalcemia o insuficiencia renal pueden ser considerados como lesiones orgánicas debido a proliferación de células plasmáticas, lo que conllevaría el diagnóstico de MM¹. La cuantificación de las Ig se utiliza como seguimiento para determinar la progresión de la GMSI. También es de utilidad la realización del proteinograma mediante electroforesis sérica, que nos mostraría el pico monoclonal, así como la determinación de las cadenas kappa y lambda, tanto en suero como en orina.

La inmunofijación, tanto en suero como en orina, es el gold standard para confirmar la presencia de la proteína M y es la forma de distinguir los distintos tipos de cadenas pesadas y ligeras que la conforman.

En el estudio de las GMSI no podemos olvidar la determinación de proteinuria de Bence-Jones, que, en algunas series está relacionada con la posible evolución hacia otras entidades, tales como MM.

La realización de una serie ósea radiográfica es necesaria para descartar la presencia de lesiones líticas óseas, que conllevaría una variación en el diagnóstico.

En cuanto al aspirado de médula ósea, éste es de vital importancia para descartar el diagnóstico de MM. Así, la presencia de un porcentaje de células plasmáticas en médula ósea superior al 10%, es considerado como MM. Además, pueden realizarse técnicas de biología molecular, con fin de determinar si existe traslocación en el locus de las Ig o aneuploidías, así como realizar el estudio inmunofenotípico de las células plasmáticas, en el que podrá determinarse si existen distintas poblaciones de células plasmáticas, así como el porcentaje de células con fenotipo aberrante. Estos estudios se realizan, habitualmente, en el momento del diagnóstico, no repitiéndose frecuentemente si no existen alteraciones o cambios en la evolución del proceso.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Los criterios propugnados para el diagnóstico de la GMSI por el International Myeloma Working Group en el 2003¹ son los siguientes:

- Concentración de proteína M en suero menor de 3 g/dl
- Células plasmáticas clonales en biopsia o aspirado de médula ósea menor a 10%

- No evidencia de procesos proliferativos de células B
- No daño en ningún órgano diana, incluyendo lesiones óseas.

Los criterios para determinar el daño en los órganos diana propios de los procesos proliferativos de células plasmáticas son:

- Niveles de calcemia elevados: calcio sérico $>0,25$ mmol/l por encima del límite superior de la normalidad o $>2,75$ mmol/l
- Insuficiencia renal: creatinina > 173 mmol/l.
- Anemia: hemoglobina 2g/dl por debajo del límite inferior de la normalidad o hemoglobina menor de 10 g/dl.
- Lesiones óseas: lesiones líticas u osteoporosis con fracturas por compresión.
- Otras: síntomas de hiperviscosidad, amiloidosis, infecciones bacterianas recurrentes (>2 episodios en 12 meses).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La principal entidad con la que realizar el diagnóstico diferencial de las GMSI (ver tabla 3) es con el MM, sobre todo con el Mieloma Múltiple Quiescente (MMQ). Éste, al igual que las GMSI, se comporta de forma asintomática, con un pico monoclonal, que, normalmente, suele ser mayor de 3 g/dl, una de las principales diferencias respecto a la GMSI. Otra de las diferencias definitorias del MMQ es la presencia en el aspirado de médula ósea de más de un 10% de células plasmáticas, hecho que excluye el diagnóstico de GMSI. Por lo demás, los pacientes afectados de MMQ no presentan alteraciones en órganos diana, como puede ser la anemia, hipercalcemia, insuficiencia renal o lesiones óseas. En el caso de que apareciera alguna de estas lesiones de órganos diana, ya no estaríamos hablando de un MMQ, sino de un MM.

Otra de las entidades con las que realizar el diagnóstico diferencial con las GMSI, es la MW. En ella, puede existir también la presencia de una IgM monoclonal, aunque la característica más definitoria es la infiltración de médula ósea por un linfoma linfoplasmocitoide de predominio intertrabecular.

En cuanto al diagnóstico diferencial de las GMSI con la AL, es de vital importancia la realización de una biopsia, cuya localización más realizada es en la grasa del panículo abdominal, con el fin de descartar depósitos de amiloide.

Tabla 3. Diagnóstico diferencial de las gammopatías monoclonales*						
	Pico monoclonal	BMO	Anemia	Hipercalcemia	Insuficiencia renal	Lesiones óseas
GMSI	< 3 g/dl	<10%	No	No	No	No
MMQ	>3 g/dl	> 10%	No	No	No	No
MM	>3 g/dl	> 10%	Sí	Sí	Sí	Sí
MW	Cualquiera	Patrón intertrabecular	Sí	No	Rara	10% osteoporosis
AL	Cualquiera	< 10%	+/-	No	Sd. nefrótico	No

* Extraído de Molina Garrido M.J. et al. Diagnóstico diferencial de las gammopatías monoclonales. *An Med Interna* 2006;23(11):546-51

TRATAMIENTO

No existe un tratamiento para las GMSI. Aunque existen algunos estudios que evalúan el efecto de medicación que intenta reducir el riesgo de progresión en pacientes con GMSI de alto riesgo (con concentraciones elevadas de proteína M, de tipo IgA o IgM y con anormal cociente de cadenas ligeras), que incluye dehidroepiandrosterona e inhibidores de la COX-2, no existen aún datos concluyentes de los mismos¹⁸.

En la actualidad, la única medida que se realiza con estos pacientes afectados de GMSI es el seguimiento, con el fin de detectar lo más precozmente posible la evolución hacia otras entidades que sí que requerirían un tratamiento específico. Este seguimiento se debe realizar de forma indefinida. En un primer momento, según lo propugnado por el UK Myeloma Forum¹⁹, en los pacientes considerados como de bajo riesgo, se debería repetir la electroforesis cada 3-4 meses y extender el intervalo a 6-12 meses si el componente monoclonal permanece estable y no aparecen nuevos síntomas. Este seguimiento no sería necesario ser realizado por especialistas hematólogos. No ocurre lo mismo con los pacientes del grupo de alto riesgo, que deberían ser revisados en menos de 3 meses para un control más estrecho, tanto de los posibles síntomas como de las variables analíticas que puedan indicar progresión.

EVOLUCIÓN

Una de las principales dificultades a la hora de realizar el seguimiento de las GMSI es la incertidumbre de una posible evolución hacia la malignidad. La tasa anual de progresión hacia MM u otros trastornos malignos relacionados es aproximadamente de un 1% anual²⁰.

Cabe destacar la serie de la Clínica Mayo, que estudió a 1384 pacientes afectados de GMSI, residentes en el sudeste de Minnesota, diagnosticados de 1960 a 1994. El largo periodo de seguimiento que se hizo a estos pacientes, pudo dar una importante referencia en cuanto a la evolución natural de esta patología. Así, se vio que un 12% evolucionaban hacia un proceso maligno en 10 años, un 25% en 20 años y un 30% en 25 años²⁰.

En cuanto a los factores que pueden pronosticar una evolución de las GMSI hacia malignidad, en el estudio comentado anteriormente se determinó que el tipo de proteína monoclonal (IgA e IgM), así como la concentración sérica de proteína M, fueron predictores independientes del riesgo de malignización. Estos mismos factores fueron determinados como de riesgo de malignización en la serie de Cesana et al 2002. Además, se encontró relación con el riesgo de malignización el aumento de la VSG, un porcentaje de células plasmáticas en médula ósea mayor del 5%, la presencia de proteinuria de Bence-Jones y la reducción de una de las dos Ig policlonales²¹. Estos dos últimos factores no fueron confirmados en la serie de Kyle et al 2002.

Otro de los factores que se ha visto que podría determinar la progresión a malignidad ha sido la relación de las cadenas ligeras libres en suero²². Así, pacientes con una anormal relación de cadenas ligeras kappa y lambda, esto es, menor a 0,26 o mayor a 1,65 tienen un riesgo de progresión mayor que aquellos con una relación normal. Por ello, en la serie de Rajkumar et al 2005, se propone un modelo de estratificación del riesgo basado en las cadenas ligeras. Concluyó que, teniendo como factores de riesgo de progresión la anormal relación de cadenas ligeras, la presencia de una Ig de tipo IgA o IgM y la concentración de proteína M superior a 1,5 g/dl, el porcentaje de malignización a 20 años con los tres factores de riesgo era del 58%, con dos factores de riesgo era de 37%, con un factor de riesgo del 21% y con ningún factor de riesgo del 5%.

El porcentaje de células plasmáticas en médula ósea se ha revelado también como un posible factor predictor de evolución hacia malignidad. Así, en el estudio de Cesana et al 2002, se observó que los pacientes con un porcentaje de células plasmáticas superior al 5% tenían mayor riesgo de progresión.

En cuanto al inmunofenotipo de las células plasmáticas, a pesar de la dificultad en la detección de pacientes con alto riesgo de evolución a otras entidades mediante estudios genéticos o moleculares, en el estudio llevado a cabo por Pérez-Persona et al. 2007, se observó un incremento del riesgo de progresión hacia MM de aquellos pacientes afectados de GMSI o MMQ que presentan una proporción de células plasmáticas anormales (CD19 -, CD56 +, CD45 -) superior al 95%²³. En el estudio de Olteanu et al 2008, únicamente se vio como factor de progresión la negatividad para CD19 en más del 90% de células plasmáticas²⁴.

Otro concepto que está adquiriendo cada vez más importancia en la determinación de la progresión de la GMSI es la diferenciación, tanto de las GMSI como de los MMQ en dos

subgrupos, el tipo “evolving” y el tipo “non-evolving”¹⁰. El tipo “evolving” se caracteriza por un aumento progresivo de la proteína M, principalmente en los tres primeros años de seguimiento, pasando de una GMSI inicial a un MM sintomático en este periodo de tiempo. Por otro lado, en el tipo “non-evolving” la concentración de proteína M permanece estable durante un largo tiempo, hasta que en un momento determinado se produce la transformación a malignidad. Este concepto es de gran importancia, ya que la tasa de transformación a malignidad en 10 años es del 10% en pacientes con tipo “non-evolving” y del 55% en pacientes con tipo “evolving”²⁵. Es por ello que se ha considerado el patrón de evolución de la concentración de proteína M durante los primeros años del seguimiento como un factor muy importante para el riesgo de transformación de las GMSI.

Finalmente, en una serie de 4259 pacientes suecos afectados de GMSI, se ha podido comprobar, como estos pacientes no sólo presentan un mayor riesgo de muerte por MM o MW, sino también por infecciones bacterianas, cardiopatía isquémica u otras enfermedades hematológicas, hepáticas y renales que la población general²⁶. También se ha relacionado la presencia de GMSI con la aparición de otras patologías, tales como el tromboembolismo venoso, las fracturas vertebrales y de cadera y la osteoporosis²⁷.

OBJETIVOS

- Determinar la incidencia de GMSI, así como las características biológicas de los pacientes diagnosticados de GMSI, tales como la edad media al diagnóstico, sexo predominante y tipo de inmunoglobulina prevalente en los pacientes del área de salud 6 de Valencia que han acudido al Servicio de Hematología del hospital Arnau de Vilanova de Valencia.
- Cuantificar las variables analíticas definitorias de estos pacientes: cuantificación media de globulinas, de inmunoglobulinas así como de proteínas totales y albúmina.
- Determinar el porcentaje evolución hacia malignidad de los pacientes afectados de GMSI y si el riesgo de malignización en estos pacientes viene determinado por los factores preconizados como de riesgo para un mal pronóstico en las GMSI, tales como la concentración de componente M, por presencia de un componente monoclonal tipo IgA o IgM, de proteinuria de Bence-Jones o de la relación anormal entre las cadenas kappa y lambda.

MATERIAL

Y

MÉTODOS

TIPO Y ÁMBITO DE ESTUDIO

El presente estudio se trata de un estudio descriptivo transversal retrospectivo observacional, sin grupo control.

La población diana sobre la que se pretende extrapolar los datos de este estudio son los pacientes afectados de GMSI que viven en el área de salud 6 de Valencia. Para ello, se estudiará a los pacientes afectados de GMSI de dicha área que han acudido al Servicio de Hematología del hospital Arnau de Vilanova de Valencia, hospital de referencia de esta área. Más concretamente, serán estudiados aquellos pacientes codificados como GMSI en la base de datos informatizada de dicho Servicio de Hematología.

En cuanto a los criterios de selección, serán incluidos, como hemos apuntado anteriormente, los pacientes diagnosticados como Gammapatía Monoclonal de Significado Incierto en la base de datos del Servicio de Hematología entre el año 2004 y el 2009. En cuanto a los criterios de exclusión, se excluirán del listado de pacientes aquellos que, aunque en un primer momento fueron diagnosticados como GMSI, el diagnóstico final fue de gammapatía policlonal. Así también, serán excluidos aquellos que, en principio, fueron diagnosticados como GMSI pero tras la realización del estudio inicial, se descubrió en sucesivas visitas que se trataban en realidad pacientes afectados de MM u otros procesos proliferativos de células plasmáticas (componente M mayor de 3 g/dl, presencia de más de un 10% de células plasmáticas en el aspirado de médula ósea, lesiones líticas).

Para la realización del estudio, van a ser revisadas las historias de 86 pacientes (n=86), que son aquellos que tiene los diagnósticos anteriormente mencionados. El sistema de muestreo va a ser un muestreo no probabilístico, ya que se utilizarán todas las historias de dichos pacientes, sin realizar selección de las mismas.

VARIABLES A ESTUDIO

- **Sexo:** variable cualitativa dicotómica(1: hombre, 2: mujer)
- **Fecha de nacimiento:** dd/mm/aaaa
- **Estado actual:** variable cualitativa (1: vivo, 2: exitus, 3: desaparecido)
- **Fecha de diagnóstico:** dd/mm/aaaa
- **Subtipo de GMSI:** variable cualitativa (1: IgG, 2: IgM, 3: IgA, 4: IgE)
- **Concentración de componente M:** variable cuantitativa continua, expresada en g/dl.
- **Concentración de gammaglobulina:** variable cuantitativa continua, expresada en g/dl.
- **Concentración de albúmina:** variable cuantitativa continua expresada en g/dl.
- **Concentración de proteínas totales:** variable cuantitativa continua expresada en g/dl.
- **Concentración de IgG, IgM e IgA:** variable cuantitativa continua expresada en mg/dl.
- **Concentración de hemoglobina:** variable cuantitativa continua expresada en g/dl.
- **Concentración de calcio:** variable cuantitativa continua expresada en mEq/l.
- **Cociente cadenas ligera kappa/lambda en suero:** variable cuantitativa continua.
- **Concentración de β 2-microglobulina:** variable cuantitativa continúa expresada en mg/l.
- **Proteinuria de Bence-Jones:** variable cualitativa (1: negativa, 2: positiva, 0: no realizada).
- **Bandas monoclonales en inmunofijación sérica:** variable cualitativa (1: presentes, 2: ausentes, 0: no realizado).

- **Porcentaje de células plasmáticas en aspirado de médula ósea:** variable cualitativa (1: 0-5%, 2: 5-10%, 0: no realizado).
- **Virus hepatitis positivo:** variable cualitativa (1: VHB +, 2: VHC +, 3: VHB Y VHC +, 0: no realizado)
- **Lesiones esqueléticas en serie ósea:** variable cualitativa (1: ausentes, 2: presentes, 0: no realizado)
- **Biología molecular de células plasmáticas:** variable cualitativa (1: sin alteraciones, 2: alterada, 3: no realizada)
- **Inmunofenotipo de células plasmáticas:** variable cualitativa (1: sin alteraciones, 2: <90% con fenotipo aberrante, 3: >90% con fenotipo aberrante)
- **Diagnóstico evolutivo:** variable cualitativa (1: GMSI, 2: Mieloma múltiple, 3: Macroglobulinemia de Waldeström).
- **Fecha de diagnóstico evolutivo:** dd/mm/aaaa
- **Fecha de última revisión:** dd/mm/aaaa.

RECOGIDA DE DATOS

Los datos se recogerán mediante fichas, con el fin de no obviar ninguno de los datos necesarios (ver anexo II).

Las historias clínicas serán revisadas a través del programa *Consulta* del Servicio de Hematología del hospital Arnau de Vilanova. De él se extraerán los datos identificativos de cada paciente. Los datos analíticos se extraerán del programa *Servolab*, mientras que los datos radiológicos provendrán del programa *Nuevo visor Kodak*, del servicio de Radiología. Por último, los datos referentes el estudio de la médula ósea de los pacientes, así como del inmunofenotipo y de la biología molecular se obtendrán a través de la base de datos del programa *Hemocontrol*.

ESTRATEGIA DE ANÁLISIS

El procesamiento y análisis de los datos se realizará a través del paquete estadístico SPSS 15.0 para Windows.

En el análisis descriptivo, las variables cuantitativas se describirán en medias y desviación estándar, mientras que las variables cualitativas se describirán en porcentajes.

En el análisis bivalente, para determinar la relación entre las variables cualitativas, se utilizará el Chi cuadrado. Para relacionar las variables cualitativas con las cuantitativas, se utilizará la T-Student.

El nivel de significación estadística asumido en todos los contrastes será del 0,5%, esto es $p < 0.05$.

RESULTADOS

DATOS DESCRIPTORES DE LA SERIE

En la población estudiada, se encontraron 80 pacientes que cumplieron los criterios de selección anteriormente expuestos, desechando aquellos pacientes que cumplieron los criterios de exclusión. En cuanto a la distribución por **sexos**, el 61.3 % de los pacientes eran hombres, siendo el 38.8% mujeres. La **edad media al diagnóstico** de la GMSI fue de 70 años, con una desviación estándar de $\pm 10.$, siendo la edad menor 39 años y la edad mayor 91. En lo referente a la **edad en el momento del diagnóstico según sexos**, no se observó prácticamente variación entre hombres y mujeres, siendo la edad media al diagnóstico en hombres de 71.47 ± 10.9 y en mujeres de 68.77 ± 10.34 , no encontrándose diferencias significativas ($p=0,27$).

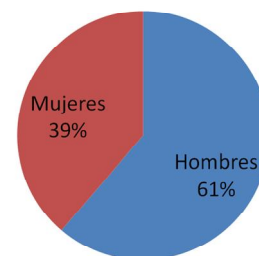


Figura 1. Distribución por sexos

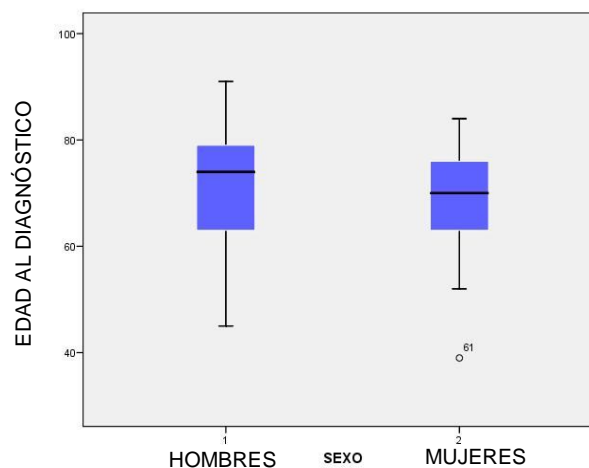


Figura 2. Distribución de edad de los pacientes por sexos

El **subtipo de GMSI** prevalente fue el IgG, con un porcentaje de 52.5%. Las GMSI subtipo IgM presentan en esta serie un porcentaje de 16.3% y las IgA de 30%. Como dato curioso, en esta serie existe un único caso de gammapatía monoclonal tipo IgE. El **tiempo total de seguimiento** de estos pacientes fue de una media de 20.48 meses, con una desviación estándar de ± 18.8 .

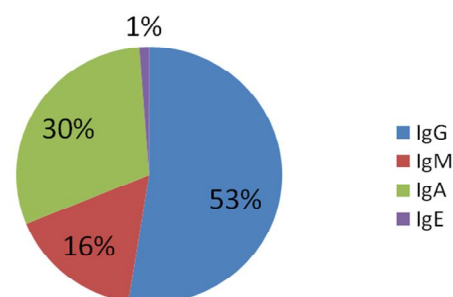


Figura 3. Subtipo de Ig

DATOS ANALÍTICOS

En los proteinogramas de los pacientes, las **proteínas totales** tuvieron una media de 7.36 ± 0.9 g/dl, mientras que la albúmina tuvo una media de 3.91 ± 0.85 g/dl. La concentración media de **gammaglobulinas** fue de 1.48 ± 0.65 g/dl. La concentración media de **hemoglobina** en esta serie de pacientes fue de 13.4 ± 1.79 g/dl. En cuanto a la concentración de **B2-microglobulina**, ésta fue en este grupo de pacientes de 2.13 ± 1.55 mg/l. En lo referente a concentración del **componente M** respecto al tipo de GMSI, en el subtipo IgG, la concentración media fue de $1,79 \pm 0,63$ g/dl. En el subtipo IgM, la media fue de $0,91 \pm 0,44$ g/dl, mientras que en el subtipo IgA la concentración media fue de $0,88 \pm 0,5$ g/dl.

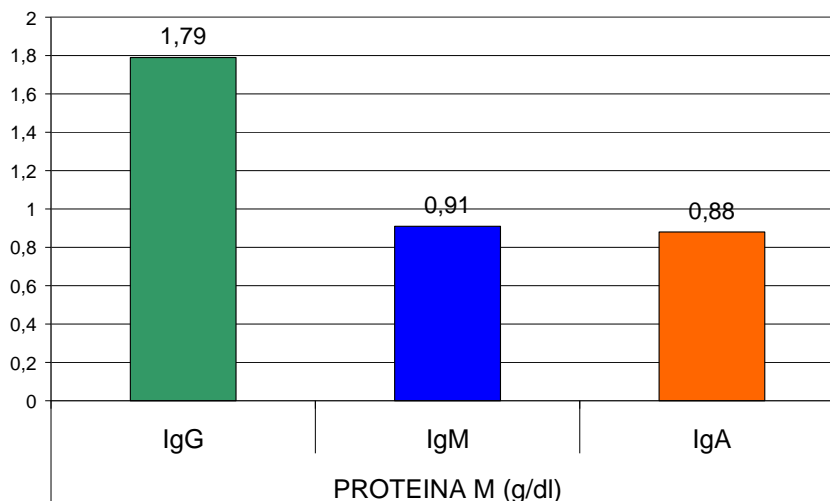


Figura 4. Concentración de proteína M por subtipos

En un 80% de los pacientes, se realizó la determinación de la **proteinuria de Bence-Jones**. En el 20% restante, no se pudo realizar dicha determinación. En un 62,5% de los pacientes, la proteinuria de Bence-Jones fue negativa, mientras que en el 17,5%, fue positiva.

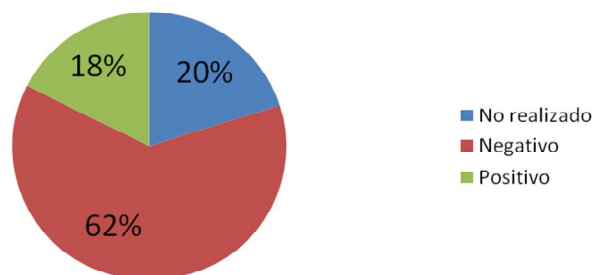


Figura 5. Proteinuria de Bence-Jones

OTRAS PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

En cuanto a la presencia de **bandas monoclonales** observadas mediante inmunofijación del suero, el 66,3% de los pacientes presentaban dichas bandas en las analíticas realizadas con motivo del estudio de la GMSI, mientras que en un 21,3% de los pacientes, las bandas no aparecían en la inmunofijación. En un porcentaje del 12,5% dicha prueba complementaria no se solicitó en el estudio de la gammapatía.

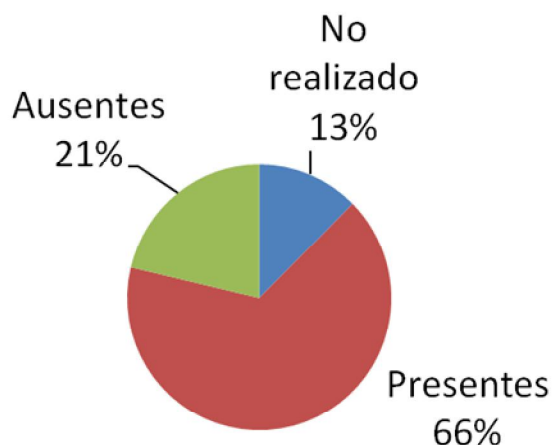


Figura 6. Bandas monoclonales

Las **radiografías seriadas óseas**, como despistaje de progresión hacia MM, fueron realizadas en un 53,8%. De ellos, un 48,8% no presentaba ninguna alteración ósea, mientras que en un 5%, la serie ósea estaba alterada. Estas alteraciones no se trataban en ningún caso de lesiones líticas propias del MM. En un 46,3% de los pacientes, no se realizó dicha prueba.

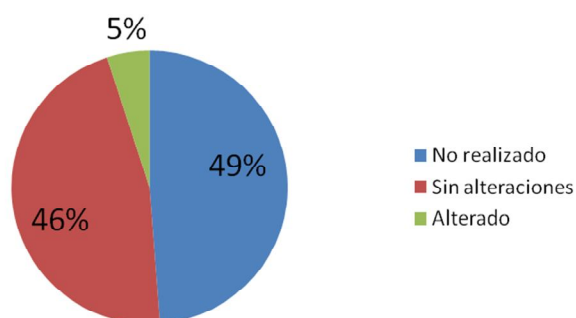


Figura 7. Radiografías seriadas óseas

La determinación de **infección crónica por virus hepatotropos B y C** fue realizada en el 60% de los pacientes. En el 42,5 % de los pacientes, no se encontró presencia de virus de hepatitis B ni C. En el 23,8%, aparecieron los antígenos anti-core, que muestran infección crónica por virus de la hepatitis B, mientras que el 1,3%, presentan infección por virus de hepatitis C. El 2,5% de los pacientes, presentaban infección tanto por el virus de la hepatitis B como por el C.

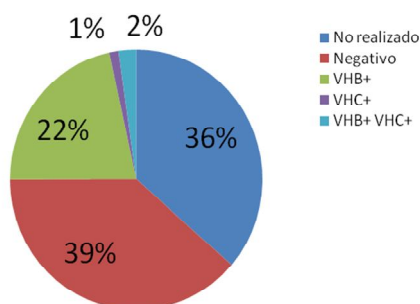


Figura 8. Virus de hepatitis

El **aspirado de médula ósea** para determinar la concentración de células plasmáticas, se realizó en un 83,8% de los pacientes. En el 52,5%, se observó una concentración de células plasmáticas menor o igual al 5%, mientras que en un 31,3% la concentración fue del 5-10%. En ningún caso, la cifra de células plasmáticas en el aspirado fue superior al 10%, ya que es uno de los principales criterios que distinguen el MM de la GMSI.

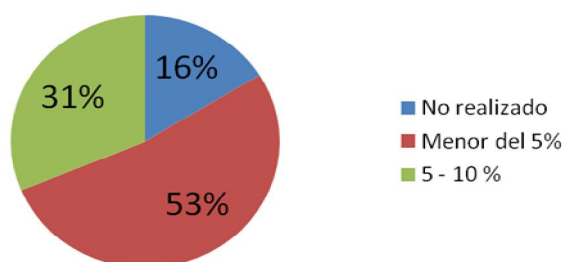


Figura 9. Porcentaje de células plasmáticas en aspirado

La determinación de la **biología molecular** mediante FISH de las células plasmáticas se realizó en el 33.8% de los pacientes. En un 25 % de los pacientes, la biología molecular fue normal. Entre los pacientes con biología molecular alterada, la alteración más frecuente fue la trisomía del cromosoma 11, que aparece en tres de los seis pacientes con biología molecular alterada. A continuación, aparece el reordenamiento de IgH, en dos de los seis pacientes. En uno de los pacientes apareció la delección 13q14.

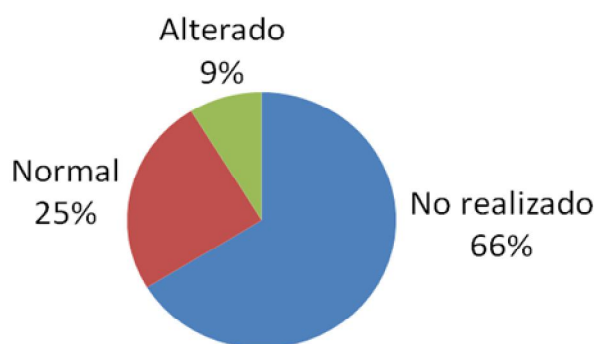


Figura 10. Biología molecular

En un 38% de los pacientes, se realizó la determinación del **inmunofenotipo de las células plasmáticas**. En el 6.3%, el inmunofenotipo fue normal, mientras que en un 18.8% de los pacientes, en el inmunofenotipo existía menos de un 90% de células plasmáticas con fenotipo aberrante, principalmente positivo para CD 56 o negativo para CD 19. En un 12.5% de los pacientes, el porcentaje de células plasmáticas con un fenotipo aberrante fue más del 90%.

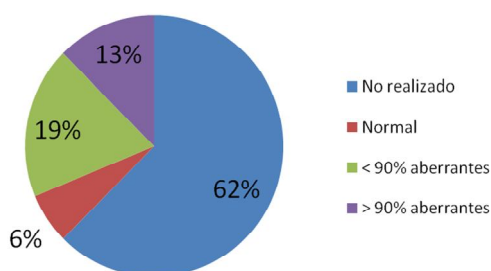


Figura 11. Inmunofenotipo

EVOLUCIÓN CLÍNICA

De los 80 pacientes que componen la serie, 4 evolucionaron a MM, lo que supone un 5% de los pacientes estudiados. Hacia MW, evolucionaron 2 pacientes, esto es el 2,5% de los pacientes. En el resto de pacientes, esto es, un 92%, se mantuvo el diagnóstico de GMSI durante los 6 años de estudio.

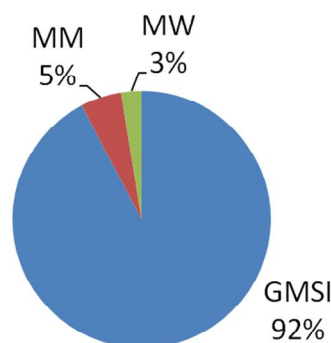


Figura 11. Evolución clínica

Factores predictores de evolución hacia malignidad

En cuanto a los posibles factores predictores de mala evolución de la GMSI hacia la malignidad de esta serie de pacientes (tabla 4), es cierto que, debido al bajo número de pacientes recogidos en esta serie como GMSI en nuestra área, el número total de pacientes con evolución hacia un proceso maligno ha sido muy bajo, esto es, un total de 6 pacientes de los 80 estudiados, lo que supone un 7,5 % de los pacientes. Este porcentaje es similar al esperado en esta serie suponiendo un 1% de progresión al año. Debido al pequeño número de pacientes, el peso estadístico de la asociación entre los factores y la malignización es prácticamente nulo, por lo que no podrán sacarse datos concluyentes de los factores que más pueden predecir la evolución en esta serie.

A pesar de ello, cabe destacar que, en cuanto al subtipo de GMSI, en dos de los seis pacientes, la evolución hacia MM apareció en el subtipo IgA, uno de los subtipos con más riesgo de malignidad según estudios anteriores. Así, dentro del subtipo IgA, el porcentaje de malignización fue del 8,3%. En los otros dos pacientes que evolucionaron hacia MM, el subtipo fue IgG, el subtipo más predominante entre las GMSI en todas las series, con un porcentaje de malignización del 4,8% en esta serie. Los pacientes que evolucionaron a MW fueron, como era de esperar tipo IgM, con un porcentaje de malignización del 15% para este subtipo.

El tamaño de la proteína M como predictor de malignidad también ha sido referenciado en alguno de los estudios. En los pacientes que evolucionaron a MM, la media de la proteína M en el subtipo IgG fue de 1,94 g/dl, habiendo una media de 1,79 g/dl en todos los pacientes con diagnóstico de GMSI. En el subtipo IgM, la media fue de 1,05 g/dl, ligeramente superior a la media del grupo (0,91 g/dl). Por último, en el subtipo IgA, la concentración de proteína M fue de 2,06 g/dl, superior al 0,87 g/dl que supuso la media de todo el grupo de pacientes.

En algunos estudios, se observó que una alteración del cociente kappa/lambda (menor a 0,26 o mayor a 1,65) conllevaba un mayor riesgo de malignización en los pacientes afectos

de GMSI. La media del cociente kappa/lambda en la población del estudio fue de 4.65, claramente superior al intervalo de normalidad propugnado como de menor riesgo de progresión. Es por ello, que no es de extrañar que en los pacientes que evolucionaron hacia MM o MW el cociente sea claramente superior a dicha normalidad.

La presencia de proteinuria de Bence-Jones también ha sido considerada como un posible factor de riesgo de progresión. En esta serie, la proteinuria de Bence-Jones sólo fue positiva en uno de los cuatro casos de evolución a MM, mientras que en el caso de la MW, fue positivo en uno de los dos casos.

Finalmente, en cuanto al porcentaje de células plasmáticas en el aspirado de médula ósea, cabe destacar que los cuatro pacientes que evolucionaron hacia MM tenían un porcentaje de 5-10% de células plasmáticas en médula ósea en el momento del diagnóstico inicial. En cambio, en los pacientes que evolucionaron hacia MW, en ambos casos el porcentaje de células plasmáticas en el aspirado fue del 0-5%. En lo referente a la biología molecular de las células plasmáticas, los resultados no son claros, ya que ésta se halló alterada en 2 de los 4 pacientes que evolucionaron a MM, mientras que fue normal o no se realizó en el resto de pacientes. En cambio, sí parece que hubo relación entre el riesgo de malignización y los inmunofenotipos aberrantes, ya que en 3 de los 4 pacientes que evolucionaron a MM, las células plasmáticas aberrantes supusieron más de un 90% de las células plasmáticas normales, no realizándose esta determinación en el otro paciente que evolucionó a MM. En los pacientes que evolucionaron a MW, o bien no se realizó dicha técnica o el porcentaje fue menor del 90%.

Tabla 4. Factores de riesgo de progresión de GMSI	
Factores relacionados en esta serie	Factores no relacionados en esta serie
Subtipo de Ig (IgA e IgM > IgG) Tamaño de proteína M. Porcentaje de células plasmáticas en aspirado de médula ósea Inmunofenotipo aberrante en >90% de células plasmáticas	Proteinuria de Bence-Jones Cociente κ/λ

DISCUSIÓN

En el presente estudio sobre los pacientes del área de salud 6 de Valencia, diagnosticados por el Servicio de Hematología como GMSI, hemos concluido que la incidencia de GMSI en nuestra área es entorno a 4,4 nuevos casos por 100.000 habitantes/año, teniendo un total de 80 nuevos casos en los 6 años que duró el estudio. Esta incidencia ha sido muy inferior a la esperada, teniendo en cuenta los estudios revisados. Así, la incidencia de la serie de Kyle et al fue de 16,4 casos nuevos por 100000 habitantes/año, mientras que en estudio de Máiz Suárez et al en población española²⁸ fue de 44,8 nuevos casos por 100000 habitantes/año. Esto puede llevarnos a pensar que quedan muchos pacientes con GMSI por diagnosticar en nuestra área. Si bien es cierto que, debido a la clínica asintomática de dicha enfermedad, existirán muchos casos que no han sido diagnosticados, ya que, tanto la determinación de las Ig como la electroforesis de proteínas no son pruebas que se realicen de forma rutinaria en la consulta de Atención Primaria en nuestra área, por lo que hay que tener una sospecha diagnóstica importante, como es el caso de una anemia en una persona sin pérdidas sanguíneas documentadas, para la determinación de las inmunoglobulinas, en muchas ocasiones para descartar un MM. Tras la revisión de las historias de todos estos pacientes, se ha observado que ha sido en el contexto del estudio de otras patologías, principalmente neurológicas y reumatológicas, donde se ha realizado la cuantificación de inmunoglobulinas.

Hay que tener también en cuenta que, al tratarse el hospital Arnau de Vilanova de un hospital que abarca muchas poblaciones con una gran dispersión geográfica correspondientes a un medio rural (ver anexo III), muchos de los pacientes son seguidos en otros centros hospitalarios de la provincia, ya que, en gran parte, dichas poblaciones de área rural basan su

población en personas jubiladas, que anteriormente han sido seguidas en esos centros y que no dejan de acudir a los que desde siempre han sido sus hospitales de referencia.

La población que presenta GMSI en el Servicio de Hematología del hospital de referencia del área de Salud 6 de Valencia, sigue una distribución similar al resto de poblaciones estudiadas en los diversos estudios sobre esta patología. Es una población de edad avanzada, con una media de edad de 70, prevalentemente conformada por pacientes del sexo masculino, tal y como se observó en los estudios realizados por Kyle et al 2002.

En cuanto al tipo de proteína monoclonal, en este estudio, igual que sucedió en estudios anteriores^{4,20}, el subtipo más prevalente fue el IgG. En cambio, al contrario que sucede en dichos estudios, el porcentaje de GMSI subtipo IgA fue superior al subtipo IgM en esta población estudiada. Este porcentaje mayor de IgA frente a IgM fue documentado también en el estudio realizado por Steingrimsdottir et al 2007 en población de Islandia²⁹.

La presencia de proteinuria de Bence-Jones tuvo un porcentaje similar al observado en otros estudios, tales como Cesana et al 2002. Por otro lado, en esta serie de pacientes si que se observó un componente M ligeramente superior en relación con los estudios de poblaciones anteriormente citados.

En cuanto a la serie ósea, como cabría esperar, no se observaron alteraciones propias de proceso mielomatoso en la misma, si bien cabe destacar el elevado número de pacientes a los que no se realizó dicha prueba. Esto concordaría con la pauta que propugna que sólo se realizará la serie ósea a los pacientes con Ig superiores a 2,0 g/dl³⁰.

Cabe destacar que, en el grupo de pacientes estudiados, la proporción de infección crónica por virus de hepatitis B fue considerablemente elevada, ya que supuso un 22% del total de pacientes. Este dato es muy superior a la prevalencia de hepatitis B en la población general, que, según la OMS es del 3 al 5%. El aumento de la prevalencia en infección crónica por virus hepatotropos podría justificar que estos casos de GMSI fueran en realidad secundarios a la infección hepática crónica.

El porcentaje de pacientes en los que se realizó el aspirado de médula ósea para determinar el porcentaje de células plasmáticas en esta serie de pacientes fue elevado, del 82%. La realización de biología molecular y del inmunofenotipo en las células plasmáticas fue más reducido, aunque fue entorno al 34-37% de los pacientes.

Respecto al porcentaje de pacientes que evolucionaron a malignidad, el 92,5% de los permanecieron con un diagnóstico de GMSI, evolucionando el 7,5% hacia otras entidades de peor pronóstico. Este porcentaje es algo superior al esperado si tomamos como referencia el 1% anual propugnado tradicionalmente como valor de referencia de transformación hacia malignidad de las GMSI, ya que, teniendo en cuenta que el periodo de estudio de estos

pacientes ha sido 6 años, el porcentaje esperado sería un 6%. De todos modos, es cierto que en otras series el porcentaje de progresión ha sido algo mayor, como es el caso de Cesana et al 2002 con un 14% a 10 años, Kyle et al 2002 con un 12% en 10 años o Bladé 2002 con un porcentaje del 15% a 10 años.

El principal escollo a tener en cuenta en el presente trabajo, ha sido el breve tiempo de seguimiento de estos pacientes, ya que con los escasos 6 años de seguimiento es difícil obtener datos de la evolución de la GMSI. Hay que tener en cuenta que los pacientes que evolucionaron hacia MM o MW fueron los que fueron diagnosticados en los años 2004 y 2005, como era de esperar. Por otro lado, el número de pacientes afectados con GMSI revisados en el presente estudio es bastante reducido, lo que resta peso estadístico a los datos obtenidos en el presente estudio.

A pesar de todo ello, sí es cierto que se ha observado que aquellos factores de riesgo propugnados en las diferentes series como predictores de evolución hacia malignidad, han sido confirmados en la presente serie. Entre ellos, destacan los subtipos IgA e IgM, propugnados como de mayor riesgo de progresión. Cabe mencionar que la prevalencia de malignización en el subtipo IgM fue claramente superior a la esperada según las series revisadas, ya que fue del 2,5% en el total de la población con GMSI, cifra muy superior al 0,5% hallado en la población del sureste de Minnesota de la serie de la Clínica Mayo²⁰. También se ha confirmado el tamaño de la proteína M como predictor del riesgo de progresión, ya que en esta serie, coincidiendo con series anteriores^{4, 20}, se observa un aumento del componente M en aquellos pacientes que han evolucionado hacia MM o MW. Otro de los factores confirmados ha sido el porcentaje de células plasmáticas en el aspirado de médula ósea, ya que en todos los pacientes que evolucionaron a MM fue mayor del 5%. También se confirmó la presencia de un porcentaje de células plasmáticas aberrantes en médula ósea superior al 90% como un factor predictor de evolución. La presencia de proteinuria de Bence-Jones no puede considerarse en esta serie como un factor de riesgo, al haber aparecido únicamente en dos de los seis casos de progresión, uno en un paciente con evolución a MM y otro en paciente con evolución a MW. Así como tampoco puede considerarse la presencia de un cociente kappa/lambda de las cadenas ligeras en suero anormal como un factor de riesgo de progresión, ya que la media de toda la población está ya por encima de dicho cociente.

CONCLUSIONES

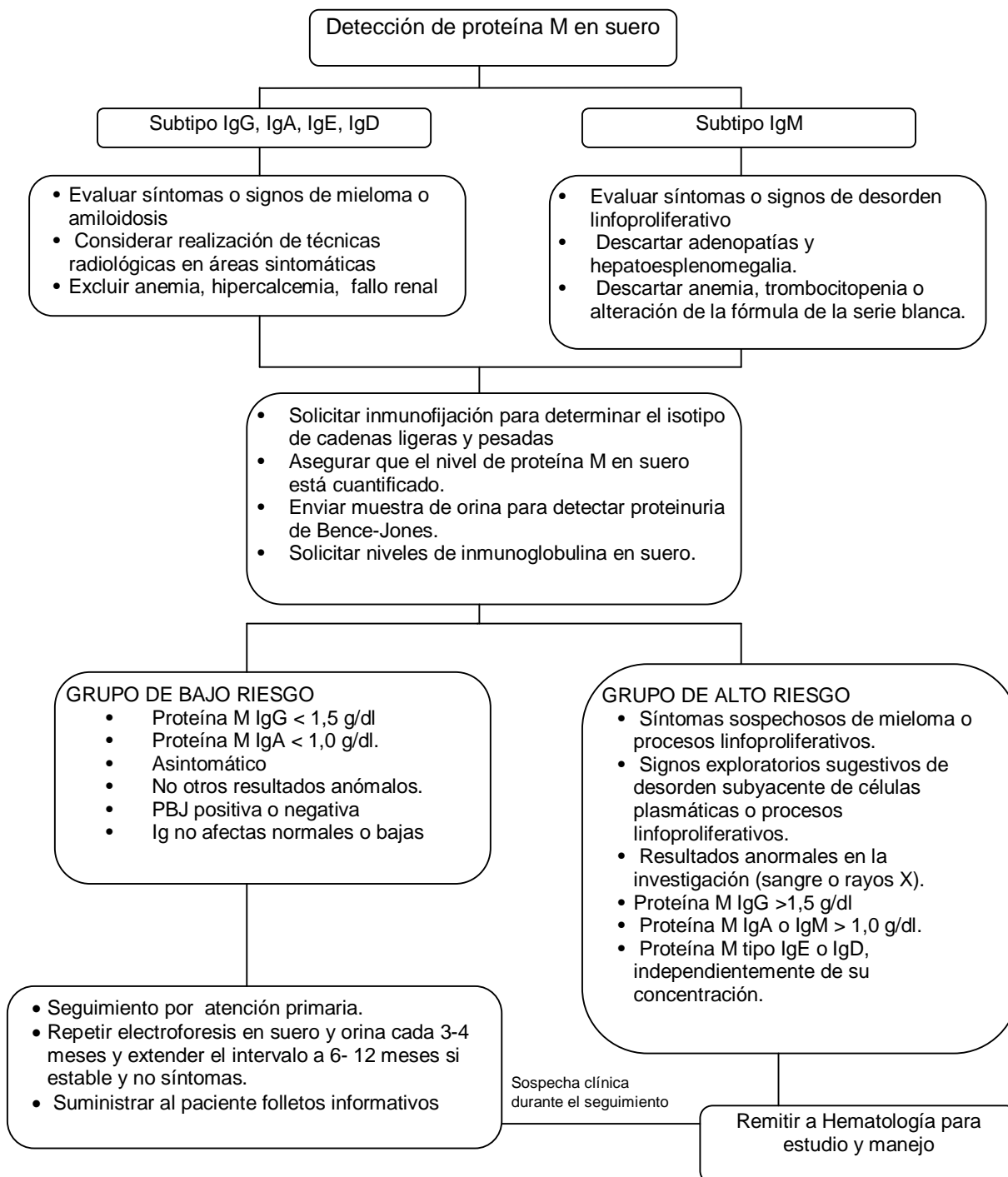
Como conclusiones al presente trabajo descriptivo sobre la población afecta de GMSI estudiada en el hospital Arnau de Vilanova, en el área de salud 6 de Valencia, podemos afirmar, que la población estudiada comparte con las series publicadas las características biológicas, analíticas y los resultados de las exploraciones complementarias realizados como estudio de las GMSI. También comparte el porcentaje de evolución hacia la malignidad.

Sin embargo, la incidencia de aparición de las GMSI es menor en este estudio que en las series publicadas anteriormente, por lo que debería llevarse a cabo un examen más exhaustivo del total de la población, incluyendo los pacientes que están siendo seguidos en otros centros de la provincia, para tener una idea real de la verdadera incidencia y de la prevalencia de esta patología en nuestra área.

Del mismo modo, sería necesario el seguimiento de los pacientes estudiados durante un mayor periodo de tiempo, con controles semestrales o anuales, para obtener conclusiones significativas en cuanto a los factores que pueden conllevar un riesgo de evolución hacia la malignidad, aunque es cierto que los pocos pacientes que han evolucionado hacia MM o MW, sí que presentan algunos de los factores de progresión hacia malignidad propugnados en anteriores series de pacientes.

ANEXOS

ANEXO I: ALGORITMO PARA EL ESTUDIO DE UNA PROTEÍNA M RECIENTEMENTE DETECTADA *.



* Basado en: Bird J et al. UK Myeloma Forum (UKMF) and Nordic Myeloma Study Group (NMSG): guidelines for the investigation of newly detected M-proteins and the management of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). *Br J Haematol*, 2009;147(1):22-42.

ANEXO II: I: FICHA DE RECOGIDA DE DATOS

ID				
NHC				

NOMBRE		
APELLIDOS		

SEXO	
FECHA DE NACIMIENTO	
ESTADO ACTUAL	
FECHA DEL DIAGNÓSTICO	

SUBTIPO DE GMSI	
CONCENTRACIÓN PROTEÍNA M (g/dl)	
GAMMAGLOBULINAS (g/dl)	
ALBÚMINA (g/dl)	
PROTEINAS TOTALES (g/dl)	
IgG (mg/dl)	
IgM (mg/dl)	
IgA (mg/dl)	
HEMOGLOBINA (g/dl)	
CALCIO (g/dl)	
CADENAS K en sangre (mg/dl)	
CADENAS λ en sangre (mg/dl)	

β -2 MICROGLOBULINA (mg/l)	
PROTEINURIA DE BENCE-JONES	
BANDAS MONOCLONALES CON IF	
% DE PLASMOCITOS EN ASPIRADO	
VIRUS HEPATITIS POSITIVO	
LESIÓN ESQUELÉTICA	
BIOLOGÍA MOLECULAR	
INMUNOFENOTIPO	
DIAGNÓSTICO EVOLUTIVO	
FECHA DIAGNÓSTICO EVOLUTIVO	

FECHA ÚLTIMA REVISIÓN	
-----------------------	--

ANEXO III: CARACTERÍSTICAS DEL DEPARTAMENTO DE SALUD 6 DE VALENCIA.



El Departamento de Salud 6 de Valencia tiene unas características propias que no están presentes en otros departamentos de la Comunidad Valenciana. Cuenta con un total de 324483 habitantes, distribuidos en 49 municipios. La principal peculiaridad de este departamento es la gran dispersión geográfica de las poblaciones del departamento. Así, entre el hospital de referencia, es decir, el hospital Arnau de Vilanova, que está situado en Valencia hasta Castielfabib, la población más alejada, distan 139 km. Se trata además de un departamento muy heterogéneo, en el que podemos encontrar comarcas con una gran densidad de población, como L'Horta, 7 de cuyos pueblos pertenecen a este departamento, con una densidad de población de 1770,94 habitantes por km², así como comarcas con una muy baja densidad de población, como El Rincón de Ademuz, con una densidad de población de 7,03 habitantes por km² (ver tabla 5).

El hospital de referencia del Departamento 6 es el hospital Arnau de Vilanova, con 306 camas, lo que supone una cama hospitalaria por cada 1060 habitantes, lejos de la media de la Comunidad Valenciana, de entorno a una cama por 270 habitantes. Este centro hospitalario está complementado por los Centros de Especialidades de Burjassot y Liria.

Tabla 5: Características demográficas de las comarcas que componen el Departamento 6 de Valencia

	Nº de Municipios	Nº de habitantes	Densidad de población (hab/km ²)
Camp de Túria	16	135373	176,11
L'Horta	7	153943	1770,94
Los Serranos	19	17936	12,76
Rincón de Ademuz	7	2605	7,03

BIBLIOGRAFÍA

1. The International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 2003;121:749-57.
2. Kyle R. Monoclonal gammopathy of undetermined Significance: natural history in 241 cases. *Am J Med* 1978;64(5):814-26
3. Amor M, Sánchez P et al. Gammopatías monoclonales. *Guías Clínicas Fisterra* 2006; 6(19).
4. Kyle R, Therneau T et al. Prevalence of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *N Engl J Med* 2006 354;1362-9.
5. Landgren et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance among men in Ghana. *Mayo Clin Proc.* 2007;82(12):1468-1473.
6. Kyle R et al. Epidemiology of the plasma cell disorders. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2007 Dec;20(4):637-64
7. Vachon CM et al. Increased risk of monoclonal gammopathy in first-degree relatives of patients with Multiple Myeloma or Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *Blood* 2009;114:785-90.
8. Bowden M et al. A comparative study of monoclonal gammopathies and immunoglobulin levels in Japanese and United States elderly. *J Am geriatr Soc.* 1993;41(1):11-14.
9. Ocqueteau M et al. Immunophenotypic characterization of plasma cells from monoclonal gammopathy of undetermined significance patients: implications for the

- differential diagnosis between MGUS and multiple myeloma. *AM J Patohol* 1998;152:1655-65.
10. Bladé J et al. Pathogenesis and progression of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Leukemia* 2008;22(9):1651-1657.
 11. Avet-Loiseau H et al. High incidence of translocations t(11;14)(q13;132) and t(4;14)(p16;q32) in patients with plasma cell malignancies. *Cancer Res.* 1998;58(24):5640-45.
 12. Kyle R et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Br J Haematol* 2006;134(6):573-89.
 13. Rajkumar SV et al. Bone marrow angiogenesis in 400 patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance, multiple myeloma and primary amyloidosis. *Clin Cancer Res.* 2002;8(7):2210-6.
 14. Malik et al. Role of Helicobacter pylori infection in the incidence and clinical course of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(6):1371-74.
 15. Iwanaga M et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance: study of 52802 persons in Nagasaki City, Japan. *Mayo Clin Proc* 2007;82(12):1474-79.
 16. Iwanaga M et al. Relationship between monoclonal gammopathy of undetermined significance and radiation exposure in Nagasaki atomic bomb survivors. *Blood.* 2009;113(8):1639-50
 17. Landgren et al. Pesticide exposure and risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance in the Agricultural Health Study. *Blood* 2009;113:6386-93.
 18. Bladé J et al. Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *N Eng J Med* 2006 355:2765-70.
 19. Bird J et al. UK Myeloma Forum (UKMF) and Nordic Myeloma Study Group (NMSG): guidelines for the investigation of newly detected M-proteins and the management of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). *Br J Haematol.* 2009;147(1):22-42.
 20. Kyle R, Therneau T et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2002; 346:564-9.
 21. Cesana C et al. Prognostic Factors for malignant transformation in monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2002 Mar 15;20(6):1625-34.
 22. Rajkumar S et al. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2005; 106:812-7.
 23. Pérez-Persona et al. New criteria to indentify risk of progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma based on multiparameter flow cytometry analysis of bone marrow plasma cells. *Blood* 2007; 110:2586-92.

24. Olteanu H et al. Immunophenotypic studies of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *BMC Clin Pathol* 8 (13): 1-9, 2008.
25. Rosiñol L et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance: Predictors of malignant transformation and recognition of an evolving type characterized by a progressive increase in the M protein size. *Mayo Clin Proc* 2007;82:428-434.
26. Sigurdur Y Kristinsson et al. Patterns of survival and causes of death following a diagnosis of monoclonal gammopathy of undetermined significance: a population-based study. *Haematol.* 2009 Dec;94(12):1641-4.
27. Bida J et al. Disease Associations with monoclonal gammopathy of undetermined significance: a population-base study of 17398 patients. *Mayo Clin Proc.* 2009;84(8): 685-693.
28. Máiz et al. Incidencia de gammopatías monoclonales en el Área Sanitaria de Lugo durante los años 1994 a 2004. *Química Clínica* 2006;25(5)397-402.
29. Steingrimsdottir H et al. Monoclonal Gammopathy: natural history studied with a retrospective approach. *Haematol* 2007;92(8):1131-34.
30. Molina Garrido M.J. et al. Diagnóstico diferencial de las gammopatías monoclonales. *An Med Interna* 2006;23(11):546-51.
31. Mollee P. Current trends in the diagnosis, therapy and monitoring of the monoclonal gammopathies. *Clin Biochem Rev* 2009;30: 93-101.

