

# Enfoque práctico para médicos internistas de las neoplasias de células plasmáticas / gammapatías monoclonales

## Practical approach for internists to plasma cell neoplasms/monoclonal gammopathies

Cesar Augusto Mejía Vélez <sup>1</sup>, Rolando Humberto Martínez Cordero <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Grupo Interinstitucional de Medicina Interna -GIMI1, Especialización en Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Libre, Cali, Colombia.

<sup>2</sup> Unidad Hematología y Trasplante de Médula Ósea, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá DC, Colombia

**Correspondencia:** Cesar Augusto Mejía Vélez  
Correo: cesar-mejiav@unilibre.edu.co

**Palabras clave:** gammapatías monoclonales, mieloma múltiple neoplasias

**Keywords:** monoclonal gammopathies, multiple myeloma

**Citación:** Mejía VCA, Martínez CRH. Enfoque práctico para médicos internistas de las neoplasias de células plasmáticas / gammapatías monoclonales. *ijep.h*. 2022; 5(2): e-9909. Doi: 10.18041/2665-427X/ijep.h.2.9909.

**Conflicto de interés**  
ninguno.

### Resumen

**Introducción:** El concepto de gammapatías monoclonales (GM) está ampliamente extendido en la literatura médica y hace referencia al hallazgo característico de un pico monoclonal en la región gamma en la electroforesis de proteínas séricas. El mieloma múltiple (MM) es con diferencia la entidad más representativa dentro del grupo y en general es la segunda causa de malignidad hematológica más frecuente.

**Objetivo:** Revisar las principales características clínicas de las gammapatías monoclonales, con énfasis en el mieloma múltiple.

**Métodos:** Texto escrito con base en la conferencia magistral de igual título presentada en el Congreso de Medicina Interna ACMI Valle – Universidad Libre.

**Resultados:** Con respecto al mieloma múltiple se discuten los siguientes aspectos: historia, fisiopatología, epidemiología, escenarios clínicos en los que se debe sospechar, diagnóstico, estratificación del riesgo y tratamiento; así mismo se brevemente se discuten otras neoplasias de células plasmáticas asociadas a mieloma múltiple (amiloidosis de cadenas ligeras, macroglobulinemia de Waldenström, síndrome de POEMS).

**Conclusiones:** El mieloma múltiple es la entidad más representativa dentro del grupo de las gammapatías monoclonales y en general es la segunda causa más frecuente de malignidad hematológica; conocer las principales características clínicas de esta patologías y los escenarios clínicos en los que se debe sospechar es fundamental para lograr un diagnóstico temprano que favorezca mejores desenlaces

### Abstract

**Introduction:** The concept of monoclonal gammopathies (GM) is widely known in medical literature and refers to the typical finding of a monoclonal spike in the gamma region on serum protein electrophoresis. Multiple myeloma (MM) is by far the most representative entity within the group and is the second most frequent cause of hematological malignancy.

**Objective:** To review the main clinical characteristics of monoclonal gammopathies, with emphasis on multiple myeloma.

**Methods:** Text written based on the magistral conference with the same title presented at the ACMI Valle - Universidad Libre Internal Medicine Congress.

**Results:** These multiple myeloma topics are discussed: history, pathophysiology, epidemiology, clinical scenarios for suspicion, diagnosis, risk stratification and treatment; also we briefly discuss about other plasma cell neoplasms associated with multiple myeloma (light chain amyloidosis, Waldenström's macroglobulinemia, POEMS syndrome).

**Conclusion:** Multiple myeloma is the most representative entity within the group of monoclonal gammopathies and in general is the second most common cause of hematological malignancy; to know the main clinical characteristics of these pathologies and the clinical scenarios in which they should be suspected is essential to achieve an early diagnosis that favors better outcomes

## Introducción

El concepto de gammapatías monoclonales (GM) está ampliamente extendido en la literatura médica y hace referencia al hallazgo característico de un pico monoclonal en la región gamma en la electroforesis de proteínas séricas; no obstante, hoy se sabe que estas patologías pueden presentarse aún en ausencia de pico monoclonal por lo que es más preciso el término de neoplasias de células plasmáticas (1).

El mieloma múltiple (MM) es con diferencia la entidad más representativa dentro del grupo y en general corresponde a la segunda causa de malignidad hematológica más frecuente, precedida por los linfomas. Por lo anterior en este trabajo se hará énfasis en el MM desde el punto de vista de sus características clínicas; aspectos como el tratamiento se discutirán de manera tangencial dado que por su complejidad y extensión escapa a los objetivos de este escrito (1).

## Historia

El primer caso de MM del que se tiene registro fue reportado por Samuel Solly en 1844 y corresponde a una descripción eminentemente clínica. Poco después, en 1848, Henry Bence Jones describiría la presencia de una sustancia en la orina de estos pacientes, que con el tiempo se caracterizaría como una proteína monoclonal y que hoy se conoce como proteína de Bence Jones. Finalmente sería von Rustizky quien acuñaría el término de mieloma múltiple en 1873. En cuanto al diagnóstico fue el bioquímico sueco Arne Tiselius quien en 1930 describió la electroforesis de proteínas, logro por el que sería galardonado con el Premio Nobel de Química en 1948; sin embargo, la utilización de la electroforesis de proteínas para el estudio del MM se atribuye a Lewis Longworth quien en 1938 describió el pico monoclonal (2, 3).

## Fisiopatología

Las inmunoglobulinas, o anticuerpos, son proteínas producidas por las células plasmáticas y juegan un rol esencial en la inmunidad humoral; estructuralmente se componen de dos cadenas pesadas (alfa –  $\alpha$  (IgA), gamma –  $\gamma$  (IgG), delta –  $\delta$  (IgD), épsilon –  $\epsilon$  (IgE), mu –  $\mu$  (IgM)) y dos cadenas livianas (kappa –  $\kappa$ , lambda –  $\lambda$ ) (4).

Diferentes factores genéticos y medioambientales derivan en la proliferación monoclonal de células plasmáticas lo que con el tiempo se traducirá en una neoplasia de células plasmáticas sintomática cuya representación electroforética dependerá del tipo de inmunoglobulina producida por la célula plasmática. Así por ejemplo, el MM típicamente se asocia con IgG (52%), IgA (21%) o cadenas livianas (16%), mientras que la macroglobulinemia de Waldenström, un tipo poco frecuente de neoplasia de células plasmáticas, se caracteriza por la presencia de IgM; eventualmente el MM puede ser biclonal en el 2% de los casos; finalmente cabe resaltar que en 1-5% de los casos de MM este puede ser no secretor y por tanto no tener el característico pico monoclonal en la electroforesis de proteínas (5).

El MM es la expresión final de un continuo. Antes de que la

proliferación monoclonal sea clínicamente evidente se describen la gammapatía monoclonal de significado incierto (MGUS) y el MM indolente o asintomático; la MGUS tiene un riesgo de progresión a MM de 1% por año, riesgo que no se modifica con el tiempo; el MM indolente tiene un riesgo de progresión a franco MM de 10% por año los primeros 5 años, de 3% por año los siguientes 3 años y de 1.5% por año en adelante. El riesgo latente de progresión implica la necesidad permanente de seguimiento para estos pacientes (6,7).

## Epidemiología

El MM representa el 1-2% de todos los diagnósticos de cáncer pero el 17% de las malignidades hematológicas. Su incidencia global es de 4.5-6 casos por 100,000 habitantes año. En Colombia, un estudio de 2020 describió una incidencia de 1.79 casos por 100,000 habitantes año y una prevalencia de 8.97 por 100,000 habitantes año. La mortalidad global se estimó en 4.1 casos por 100,000 habitantes año (8, 9).

Escenarios clínicos en los que se debe sospechar mieloma múltiple

- Escenario clásico: paciente anciano, reconsultante por síntomas constitucionales asociados a dolor óseo y artralgias; puede haber presencia de alteración de la función renal (aumento de creatinina) así como anemia normocítica leve.
- Escenario típico: paciente de 65 años o más, que reconsulta por dolor lumbar, adicionalmente puede haber dolor esternal o costal, con anemia, elevación de creatinina o de VSG.
- Escenario infeccioso: paciente de 40 años o más, que presenta cuadros infecciosos a repetición especialmente cuadros neumónicos y de vías respiratorias altas.
- Escenario complicado: paciente con enfermedad avanzada quien requiere ingreso a unidad de cuidados intensivos (UCI) por complicaciones como infecciones, sangrado, fracturas, entre otros.
- Hallazgo incidental: sin síntomas típicos, se identifica tras el estudio de manifestaciones inespecíficas, usualmente desde un abordaje reumatológico, nefrológico o neurológico.

Cabe resaltar que de manera general los principales síntomas entre los pacientes con MM son la anemia y la presencia de dolor óseo que pueden estar hasta en el 70% de los casos. El diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno se correlaciona con un mejor pronóstico (5,10,11).

## Diagnóstico

Conforme los diferentes avances en la comprensión de la enfermedad, el diagnóstico del MM ha ido evolucionado e incorporando nuevos elementos. Los criterios diagnósticos vigentes fueron publicados por el Grupo Internacional de Trabajo del Mieloma (IMWG), adscrito a la Fundación Internacional del Mieloma (IMF), en 2014 (12).

El IMWG plantea que el diagnóstico de MM se establece cuando se documenta infiltración en la médula ósea de células plasmáticas > 10% de la celularidad ó cuando se documenta un plasmocitoma óseo extramedular, y adicionalmente se cumple alguna de las dos siguientes condiciones.

1)  $\geq 1/4$  hallazgos que evidencien disfunción orgánica (criterios CRAB):

- “C”, hipercalcemia: definida como calcio sérico absolutos  $> 11\text{mg/dL}$  o aumento  $> 1\text{ mg/dL}$  por encima del límite superior de referencia.
- “R”, insuficiencia renal: definida como depuración de creatinina  $< 40\text{mL/min}$  o creatinina sérica  $> 2\text{mg/dL}$ .
- “A”, anemia: definida como hemoglobina  $< 10\text{mg/dL}$ .
- “B”, lesiones óseas: definidas como lesiones osteolíticas documentadas por radiografía, por tomografía computarizada o por tomografía por emisión de positrones.

2)  $\geq 1/3$  biomarcadores de malignidad (criterios SLiM):

- “S”, sesenta por ciento: infiltración de células plasmáticas en médula ósea  $> 60\%$  de la celularidad.
- “Li”, cadenas ligeras: relación de cadenas ligeras libres en suero ( $\kappa / \lambda$ )  $> 100$ .
- “M”, resonancia: evidencia de  $> 1$  lesión focal ósea, de tamaño  $> 5\text{mm}$  c/u, documentada por resonancia nuclear magnética.

Hasta antes de la actualización del 2014 el MM se definía en función de los criterios CRAB. Sin embargo, para la época estudios identificaron subgrupos de pacientes con mieloma indolente (no criterios CRAB) que se beneficiaban de tratamiento temprano para prevenir la progresión a franco MM; este hecho dio pie al desarrollo e inclusión de los criterios SLiM en la actualización del IMWG del 2014. Lo anterior se traduce en que, si hay presencia de criterios SLiM, aún en ausencia de criterios CRAB, queda establecido el diagnóstico de MM (13).

### Estratificación del riesgo y tratamiento

Características como mutaciones genéticas de riesgo o niveles elevados de LDH definen a los pacientes como de riesgo estándar versus riesgo alto; se han desarrollado instrumentos, como el R-ISS (2015), sin embargo, su uso está restringido al escenario de la investigación clínica y no se usa rutinariamente en la evaluación de los pacientes en el mundo real (14).

Es fundamental determinar la elegibilidad de los pacientes para ser sometidos a trasplante de derivados hematopoyéticos, que desde mediados de la década de los ochenta se ha venido posicionando como el tratamiento estándar, apoyado de la quimio y la inmunoterapia. Precisamente estas últimas dos modalidades de tratamiento son la piedra angular para los pacientes no candidatos a trasplante. Para determinar la elegibilidad para trasplante se consideran la edad, las comorbilidades, la escala ECOG y la clase funcional; con respecto a la edad en Europa la tendencia es a trasplantar pacientes  $< 65$  años, mientras que en Estados Unidos se trasplantan pacientes de en promedio 70-75 años pero no  $> 77$  años (7, 15).

Vale la pena mencionar los avances recientes en terapéutica con el desarrollo de la terapia con células CAR-T (receptor de antígeno quimérico de células T). Se trata de células genéticamente modificadas por bioingeniería que responden ante antígenos específicos en este caso de las células del mieloma, aunque también se han investigado terapias CAR en el escenario otras

malignidades hematológicas y de enfermedades autoinmunes. En el caso particular del MM, a la fecha existen dos CAR aprobados por la FDA: Idecaptagene Vicleucel bajo el nombre comercial de Abecma (aprobado en marzo de 2021) y Ciltacabtagene Autoleucel bajo el nombre comercial de Carvykti (aprobado en febrero 2022); al momento en Colombia aún no está disponible la terapia con células CAR-T para ninguna indicación (16,17).

### Otras neoplasias de células plasmáticas asociadas a mieloma múltiple

- Amiloidosis de cadenas livianas: si bien existen diferentes tipos de amiloidosis, la de cadenas livianas se asocia ampliamente a síndrome nefrótico, visceromegalias, cardiopatía restrictiva, neuropatía y sangrados; 10% de los casos pueden estar asociados a MM; el diagnóstico se establece en el contexto de un síndrome sistémico dado por las manifestaciones ya mencionadas, por la positividad para rojo Congo que indica la presencia de amiloide en el tejido estudiado y por la comprobación de que el amiloide está relacionado con las cadenas livianas mediante técnica de espectrometría de masas y la presencia de monoclonalidad (70% de los casos corresponde a cadenas  $\lambda$  y 25% de los casos a  $\kappa$ ); el tratamiento de elección es el trasplante autólogo de derivados hematopoyéticos y en pacientes que no son candidatos a quimio-inmunoterapia (12,18).

- Macroglobulinemia de Waldeström: habitualmente se identifica durante el estudio ante la sospecha de un síndrome linfoproliferativo o en efecto de una neoplasia de células plasmáticas; el componente monoclonal esta dado por una IgM pentamérica; 38% de los pacientes presentan anemia, 31% de los casos pueden presentarse como episodios de hiperviscosidad y 27% de los casos pueden ser asintomáticos; el tratamiento consiste en quimio-inmunoterapia (12,19).

- Síndrome POEMS: entidad poco frecuente cuyo acrónimo corresponde a polineuropatía desmielinizante, organomegalia (esplenomegalia, hepatomegalia, adenopatías), endocrinopatía (patologías adrenales, gonadales, paratiroideas o pancreáticas), monoclonalidad (habitualmente IgA) y cambios cutáneos (hiperpigmentación, hipertrichosis, acrocianosis, leuconiquia); en el escenario de adenopatías como hallazgo de organomegalia debe considerarse como diagnóstico diferencial la enfermedad de Castleman. El tratamiento quimioterapéutico combinado con trasplante arroja grandes resultados con remisiones prolongadas (12,20).

### Conclusiones

Las neoplasias de células plasmáticas / gammapatías monoclonales son un conjunto de patologías de entre las cuales el MM es la más representativa. Si bien tienen características comunes cada una tiene aspectos diferenciales en términos clínicos y terapéuticos. El médico internista como clínico por excelencia desempeña un rol esencial en el abordaje de la sospecha diagnóstica de estas patologías; la remisión oportuna a hematología es determinante para los pacientes en cuando favorece el inicio temprano del tratamiento.

## Referencias

1. Kaseb H, Durer C, Fazal S, Babiker HM. Plasma cell cancer. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
2. Kyle RA, Steensma DP. History of multiple myeloma. *Recent Results Cancer Res.* 2011; 183: 3-23. DOI 10.1007/978-3-540-85772-3\_1.
3. Diaz-Maquero JC. Historia del mieloma múltiple. *Rev Biomed.* 2006; 17(3): 225-229. DOI 10.32776/revbiomed.v17i3.459
4. Abbas A, Lichtman A, Pillai S. Cellular and molecular immunology. 10th Ed. Elsevier; 2021.
5. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc.* 2003; 78(1): 21-33. DOI 10.4065/78.1.21
6. Palumbo A, Anderson J. Multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2011; 364: 1046-1060. DOI 10.1056/NEJMra1011442
7. Martinez Cordero H. Protocolo de manejo de pacientes con mieloma múltiple. Instituto Nacional de Cancerología de Colombia; 2020.
8. Martinez CH, Zapata MJ, Cubillos OL, Rico MA, Porras RA, Ospina IJ, et al. Multiple myeloma mortality incidence prevalence of disease - Mmy Mind Study. *Blood.* 2020; 136(Supplement 1): 10-11. DOI 10.1182/blood-2020-142376
9. Kazandjian D. Multiple myeloma epidemiology and survival, a unique malignancy. *Semin Oncol.* 2016; 43(6): 676-681. DOI 10.1053/j.seminoncol.2016.11.004
10. Koshariis C. Methods for reducing delays in the diagnosis of multiple myeloma. *Int J Hematol Oncol.* 2019; 8(1): IJH13. DOI 10.2217/ijh-2018-0014
11. Koshariis C, Van den Bruel A, Oke JL, Nicholson BD, Shephard E, Braddick M, et al. Early detection of multiple myeloma in primary care using blood tests: a case-control study in primary care. *Br J Gen Pract.* 2018; 68(674): 586-593. DOI 10.3399/bjgp18X69835
12. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos M-V, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014; 15(12): 538-548. DOI 10.1016/S1470-2045(14)70442-5
13. Mateos M-V, Hernández MT, Salvador C, de la Rubia J, de Arriba F, López-Corral L, et al. Lenalidomide plus Dexamethasone for High-Risk Smoldering Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2013; 369(5): 438-447. DOI 10.1056/NEJMoa1300439
14. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol.* 2015; 33 (26): 2863-2869. DOI 10.1200/JCO.2015.61.2267
15. Devarakonda S, Efebera Y, Sharma N. Role of Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma. *Cancers (Basel).* 2021; 13(4): 863. DOI 10.3390/cancers13040863
16. Santamaria Alza Y, Vasquez G. Are chimeric antigen receptor T cells (CAR-T cells) the future in immunotherapy for autoimmune diseases? *Inflamm Res.* 2021; 70(6): 651-663. DOI 10.1007/s00011-021-01470-1
17. Rendo MJ, Joseph JJ, Phan LM, DeStefano CB. CAR T-Cell Therapy for Patients with Multiple Myeloma: Current Evidence and Challenges. *Blood Lymphat Cancer.* 2022; 12: 119-136. DOI 10.2147/BLC.TT.S327016
18. Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. *Lancet.* 2016; 387(10038): 2641-2654. DOI 10.1016/S0140-6736(15)01274-X
19. Vijay A, Gertz MA. Waldenström macroglobulinemia. *Blood.* 2007; 109(12): 5096 - 6103. DOI 10.1182/blood-2006-11-055012
20. Ali T, Qazilbash MH. POEMS syndrome: A multisystem clonal disorder. *Eur J Haematol.* 2021; 106(1): 14-18. DOI 10.1111/ejh.13514

©Universidad Libre 2022. Licence Creative Commons CCBYNC-ND-4.0. <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>



