

Serie de 618 casos de gammopatías monoclonales de significado indeterminado (GMSI): factores predictivos de desaparición del componente monoclonal o de evolución a gammopatías malignas

M. E. González García^a, C. Fernández Álvarez^a, V. Robles Marinas^a, A. J. González Huerta^a, M. I. Arias Miranda^b, A. P. González Rodríguez^a, J. García Casas^c, J. Moris de La Tassa^b y J. Fernández García^a

^aServicio de Hematología-Hemoterapia. ^bServicio de Medicina Interna. Hospital de Cabueñes. Gijón. Asturias.

^cDepartamento de Medicina Preventiva. Área de Medicina. Facultad de Medicina de la Universidad Oviedo. Oviedo. Asturias.

Introducción. La identificación de las gammopatías monoclonales de significado incierto (GMSI) con riesgo elevado de progresión se viene estudiando en los últimos años.

Objetivos. Evaluar la incidencia de las GMSI en un área de 300.000 habitantes y sus factores asociados: la desaparición del componente monoclonal (CM), gammopatías transitorias (GMT) y su evolución a gammopatías malignas (GMM).

Métodos. Estudio de 618 GMSI.

Resultados. Incidencia: 30-40 casos nuevos/año, con un incremento en los últimos años de hasta 70 casos por año. Edad y sexo: 71,4 años (32-100); relación H/F 1,4. Patología asociada: infecciosa 328, cardiológica 249, reumatoidea 211, hepática 108, neoplasia 80 y neuropatía 43. Características del CM: IgG 407, IgA 93, IgM 78, IgD 2, biclonales 16, triclinal 1 y ninguna cadena pesada 21. Cadenas ligeras: kappa 389 casos. Variables (media): CM 14 g/l, VSG 32,5 mm, MO porcentaje de células plasmáticas 5,9%, β 2-microglobulina 2,59 mg/l, albúmina 3,1 g/l, serie ósea normal 39,5%. Evolución: GMT 20 casos. Tiempo medio de desaparición 2,6 meses (1,4-4,6), GM transformadas a GMM 24 casos. Tiempo medio de progresión 3 años (IC 1,82-4,3).

Resultados. Se identifican como factores asociados a transformación a GMM: cadena pesada IgA ($p < 0,002$), VSG ($p < 0,001$), edad < 70 años ($p < 0,05$), porcentaje de CP ($p < 0,002$) y osteoporosis ($p < 0,005$). Se propone un modelo de seguimiento de GMSI.

PALABRAS CLAVE: gammopatías monoclonales de significado incierto, componente monoclonal, gammopatías transitorias y gammopatías malignas.

González García ME, Fernández Álvarez C, Robles Marinas V, González Huerta AJ, Arias Miranda MI, González Rodríguez AP, García Casas J, Moris de La Tassa J, Fernández García J. Serie de 618 casos de gammopatías monoclonales de significado indeterminado (GMSI): factores predictivos de desaparición del componente monoclonal o de evolución a gammopatías malignas. Rev Clin Esp. 2008;208(6):288-94.

A series of 618 of monoclonal gammopathy of undetermined significance: variables associated with disappearance and progression

Introduction. How to identify monoclonal gammopathies of undetermined significance (MGUS) at risk for progression has been studied for the last years. **Aims.** To study the incidence of MGUS in a region with 300,000 inhabitants and factors which associate with a) monoclonal gammopathy disappearance (transient MGUS) b) evolution to malignant gammopathy.

Methods. Study of 618 MGUS.

Results. Incidence: 30/40 new cases a year with increase to 70 cases a years in the latest years of study. Age and gender: 71,4 y (32-100), male/female ratio 1.4. Associated pathology: infection 328, heart diseases 249, rheumatic diseases 211, liver diseases 108, cancer 80, neuropathy 43. Monoclonal proteins: IgG 407, IgM 78, IgD 2, biclonal 16, triclinal 1; no heavy chain 21, light chain Kappa 389. Variables (mean): monoclonal component: 14 g/l, ESR 32,5, bone marrow: 5,9% plasma cells β 2-microglobulin: 2,59 mg/l, albumin: 3,1g/l, bone survey: normal 39,5%. Evolution: transient MGUS 20 cases. Time to disappearance 2,6 months (1,4-4,6). Evolution to malignant gammopathy 24 cases, time to progression 3 years (IC 1,82-4,3).

Results. Several factors were associated with malignant transformation: heavy chain IgA ($p < 0,002$), ESR ($p < 0,001$), age < 70 ($p < 0,05$), bone marrow percentage of plasma cells ($p < 0,002$) y osteoporosis ($p < 0,005$). A MGUS follow up model is suggested.

KEY WORDS: monoclonal gammopathies of undetermined significance, M-protein, disappearance gammopathy and malignant gammopathy.

Introducción

Las gammopatías monoclonales de significado indeterminado o incierto (GMSI) constituyen una patología hematológica muy frecuente. Se caracterizan por la detección de una proteína o componente monoclo-

Correspondencia: M. E. González García.

Servicio de Hematología.

Hospital de Cabueñes.

Camino de los Prados, 395.

33202 Gijón. Asturias.

Correo electrónico: esthergongar@yahoo.es

Aceptado para su publicación el 21 de enero de 2008.

nal (CM), que puede encontrarse en sangre y/u orina. Su hallazgo presupone la expansión de una clona celular productora de inmunoglobulinas, bien sean células plasmáticas o células linfoides, sin rasgos característicos de malignidad¹.

Su frecuencia en la población de más de 50 años oscila entre un 0,7 y un 1,7% según las series, alcanzando hasta un 5% en los mayores de 70 años².

El término GMSI (MGUS o *monoclonal gammopathy of undetermined significance*) fue acuñado por RA Kyle en 1978 para referirse al hallazgo de CM en pacientes sin suficientes criterios para ser diagnosticados de mieloma u otro síndrome linfoproliferativo. Con el paso del tiempo muchos de estos pacientes desarrollan dichas enfermedades, siendo la tasa de transformación del 40% a los 25 años³.

Los criterios diagnósticos de la GMSI (según el Grupo Internacional de estudio del Mieloma) son: a) proteína monoclonal en suero inferior a 30 g/l, b) células plasmáticas en médula en porcentaje inferior al 10%, c) ausencia de afectación ósea o renal y d) no evidencia de enfermedad linfoproliferativa⁴.

En cuanto a los factores ambientales y la incidencia familiar hay que decir que en los pacientes con mieloma o enfermedad linfoproliferativa se ha encontrado una vinculación con factores genéticos, hábitos de consumo (alcohol, tabaco), ambientales (fertilizantes y productos de la industria petroquímica) y exposición a radiaciones ionizantes. Por otra parte, en algunos estudios se ha demostrado incidencia familiar de gammapatía y cáncer^{5,6}.

En lo que respecta a la asociación de gammapatías monoclonales y otras enfermedades, hay que señalar que dada la edad avanzada de los pacientes que presentan GMSI es conveniente establecer, mediante estudios poblacionales amplios, cuáles pueden tener una relación de carácter etiológico. Se ha establecido una clara relación con patologías tales como: liquen mixodermatoso, neuropatías periféricas y hepatopatía crónica por Virus C, entre otras^{7,8}.

En cuanto a la evolución, algunas gammapatías tienen carácter transitorio y se asocian con estímulos inmunes agudos tales como infección, reacciones de hipersensibilidad causadas por fármacos y período postrasplante (renal, médula ósea), otras permanecen estables a lo largo de la vida del paciente y otras evolucionan a procesos malignos⁹.

Nuestro estudio se planteó como objetivo identificar los factores asociados a la desaparición de la gammapatía o a su evolución a patología maligna.

Pacientes y métodos

Se trata de un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo de todos los pacientes diagnosticados de GMSI en el Servicio de Hematología y Hemoterapia del Área V de Asturias entre enero de 1992 y febrero de 2004. Se ha revisado la historia clínica (HC) de cada uno de ellos analizando las siguientes variables:

- 1) Sociodemográficas. Edad, sexo, profesión, lugar de nacimiento, residencia habitual y fecha de diagnóstico.
- 2) Evolución. Se describen tres grupos: gammapatía transitoria (GMT), gammapatía estable (GME) y evolución a malignidad.

- 3) Clínicas. Se recogieron los antecedentes patológicos, así como los síntomas previos al diagnóstico y los desarrollados durante el período de seguimiento. Se analizaron diez tipos de patologías asociadas a GMSI: a) factores de riesgo modificables: diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipemias, consumo de alcohol y tabaco; b) patología neurológica; c) patología reumatológica; d) patología infecciosa; e) patología dermatológica; f) patología cardiorrespiratoria y renal; g) patología autoinmune; h) patología vascular; i) patología neoplásica y j) patología hematológica.

- 4) Analíticas. Nivel de hemoglobina (Hb), recuento de leucocitos y plaquetas; velocidad de sedimentación globular (VSG); proteinograma en suero y orina; dosificación de inmunoglobulinas (Ig); inmunofijación en suero y orina; niveles de beta 2 microglobulina (β .2m); proteína C reactiva (PCR); calcio; creatinina y lactatodeshidrogenasa (LDH).

- 5) Radiología ósea. Se definieron dos estadios E0: estudio radiológico normal; E1: osteoporosis.

- 6) Mielograma. Se establecieron tres grupos, con menos del 6% de CP; de 6 a 10%; de 11 a 20%. El recuento y estudio morfológico de la médula ósea se completó con estudios de citometría y citogenética, en algunos casos.

El análisis estadístico se realizó desde una base de datos denominada VELNEO (VELAZQUEZ VISUAL) y posteriormente se utilizó el programa SPSS versión 10.0. Las variables cualitativas se expresan en porcentajes y se analizaron mediante la prueba de Chi cuadrado. Las variables cuantitativas se expresan como media. Se hallaron los cocientes de riesgo y se calcularon intervalos de confianza (IC) del 95% para las variables significativas, se consideró estadísticamente significativo el valor de p inferior a 0,05 (fig. 1).

Resultados

Se han analizado 618 pacientes con GMSI, entre enero de 1992 y febrero de 2004, con un tiempo medio de seguimiento de 4,8 años.

La incidencia acumulada fue de 0,23% (para una población media de 260.100 habitantes). La incidencia anual en los primeros años fue de unos 21 casos por año, desde 1998 se observó un aumento progresivo hasta situarse en 79 casos nuevos por año. Este incremento obedece al aumento de los estudios analíticos y a la mejora de los métodos de análisis con la introducción de la electroforesis capilar.

La edad media de los pacientes fue de 71 años, la mediana de 74, con un rango de 32-100. Respecto al sexo, existe un discreto predominio de los varones (1,4). No se encontró relación alguna entre el lugar de residencia o la profesión con la evolución clínica de los pacientes.

Respecto a la evolución: 20 pacientes presentaron una GMT; 574 una GME y 24 evolucionaron a gammapatía monoclonal maligna (GMM). Los hallazgos sociodemográficos y analíticos basales más característicos se muestran en la tabla 1, y las patologías asociadas más frecuentes en la tabla 2, pero destacamos brevemente los hallazgos más relevantes de cada uno de los grupos.

Gammapatías transitorias

Estos casos representan el 3,2% de nuestra serie. El tiempo medio hasta la desaparición del componente fue

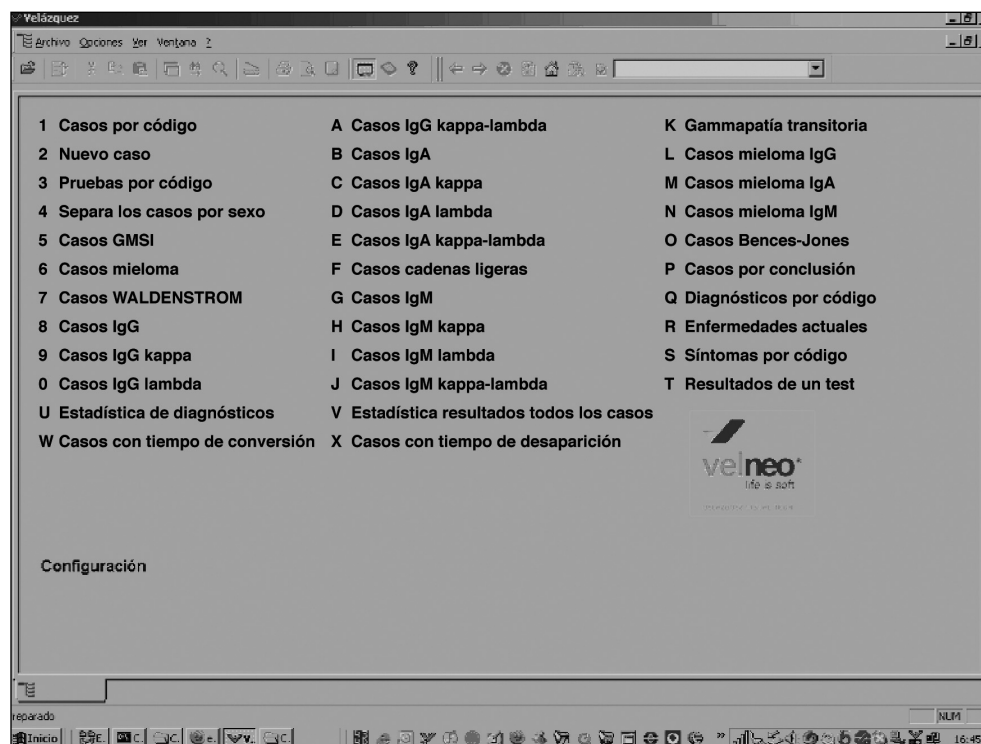


Fig. 1. Base de datos VELNEO. En ella se recogieron todos los casos de de gammapatías del Área V. En este trabajo se describen las características del total de gammapatías monoclonales de significado incierto (GMSI). Ig: inmunoglobulina.

de 2,5 meses (1,4-4,6). La edad media fue de 74 años, ligeramente superior a la media global de la serie, con un ligero predominio de varones (1,2). La cuantía media del CM fue de 10 (rango 7-15) inferior a la media global, con un claro predominio de paraproteína IgG (80%), preferentemente kappa (κ), sólo un caso correspondía a IgA. Destacamos como hallazgo clínico más importante la patología infecciosa, ya que la fiebre se encontraba presente al diagnóstico en el 70% de los casos. En los tres casos en los que se practicó un estudio medular el porcentaje de CP fue inferior al 6%.

Gammapatías estables

Suponen el 92,8% del total de casos, con un discreto predominio de paraproteína IgG. Existe una proporción similar de gammapatías IgA y M (14,2 y 12,5%, respectivamente).

Gammapatías monoclonales que evolucionaron a gammapatía monoclonal maligna

Un total de 24 pacientes (3,9%) evolucionaron a GMM: 22 casos de mieloma múltiple y 2 casos de síndrome linfoproliferativo. Destaca en este grupo un 41,6% de componente IgA, muy superior a las otras dos categorías. El tiempo medio de evolución hasta el diagnóstico de malignidad fue de 44,4 meses (rango 3-132 meses). En la figura 2 se muestra la curva de transformación. No se observaron diferencias respecto al total de la serie en cuanto a sexo, edad o sintomatología al diagnóstico. Si se evidenció un CM ligeramente más ele-

vado, 15 frente a 13,9 y un porcentaje claramente superior de CP. Se realizó un análisis multivariante en forma de regresión logística (RLo) (conversión/no conversión). El modelo final obtenido mostró como factores significativos asociados al riesgo de progresión: a) cadena pesada IgA ($p < 0,002$); b) VSG elevada ($p < 0,001$); c) edad < 70 años ($p < 0,05$); d) porcentaje de CP ($p < 0,002$) e) osteoporosis ($p < 0,005$) (tabla 1). Sin embargo, en el análisis multivariante sólo permanecen como significativos el porcentaje de CP y la presencia de osteoporosis (tabla 3).

Discusión

En cuanto a las características e incidencia del total de nuestras GMSI, nuestros resultados concuerdan con los datos recogidos en la literatura y reflejados en la tabla 4⁹⁻¹¹.

En el caso concreto de las GMT, podemos afirmar que su aparición no es un hallazgo infrecuente en nuestra población, el CM es habitualmente inferior a 15 g/dl, coincide en la mayoría de las ocasiones con procesos infecciosos o patología cardiovascular, y no afecta a la supervivencia. Por ello, el seguimiento periódico es la prueba más importante ante un pico monoclonal de pequeña cuantía, no exigiendo de entrada la realización de otras pruebas complementarias, siendo nuestros resultados similares a otros de nuestro entorno¹². En cuanto al grupo de las GMSI que evolucionan a GMM, tanto el número de casos como el tiempo medio de transformación es coincidente con lo publicado en otros trabajos^{13,14}. Distintos autores han encontrado diversos factores de riesgo para la evolución a malig-

TABLA 1
Características del total de las gammapatías monoclonales de significado incierto (GMSI). Se diferencian tres subgrupos según el componente monoclonal (CM) permanezca estable, evolucione a gammapatía monoclonal maligna (GMM) o desaparezca (gammapatía transitoria [GMT])

Características	Total de GMSI (n = 618)	Estables (n = 574)	Evolucionan (n = 24)	Transitorias (n = 20)
Edad (a) (rango)	71 (32-100)	70 (32-100)	70 (40-80)	74 (52-90)
Sexo (H/M)	369/249	347/227	13/11	9/11
Profesión	Sus labores (SL) 24,4% (152 casos) Agrícola: 14,8% (92 casos) Minero: 6,8% (57 casos)	SL 22,9% (132 casos) Agrícola 13,4% (77 casos) Minero 8,8% (51 casos)	SL 50% (11 casos) Agrícola 33,3% (9 casos) Minero 8,3% (2 casos) Obrero 8,3% (2 casos)	SL 40% (8 casos) Agrícola 30% (6 casos) Minero 20% (4 casos) Obrero 10% (2 casos)
Paraproteínas	IgG 403 IgA 93 IgM 78 IgD 2 Biclonal 17	IgG 376 IgA 82 IgM 72 IgD 2 Biclonal 17	IgG 11 IgA 10 (p = 0,002) IgM 3 IgD 0 Biclonal 0	IgG 16 IgA1 IgM 3 IgD 0
κ/λ κ	389/λ 229	κ 359/λ 215	κ 16/λ 8	κ 14/λ 6
Bi/tri clonales	16/1	16/1	0	0
Hemoglobina (g/dl)	12,2 (10,3-16)	12,2 (10,3-16)	11,7 (10-16)	11,6 (10,3-16)
VSG (mm/1ª h)	32	31	56 (p = 0,001)	50 (p = 0,001)
β2m (mg/l)	2,5 (301 casos)	> 3,5: 20% (31 casos)	> 3,5: 18% (2 casos)	> 3,5: 33,3% (2 casos)
Alb < 3,49 g/l	54% (337 casos)	55% (311 casos)	56,5% (13 casos)	65% (13)
Cr ≥ 1,4 mg/dl	15,6% (97 casos)	14,4% (90 casos)	8,3% (2 casos)	25% (5)
Serie ósea E0	41,5% (257 casos)	40,8% (235 casos)	41,7% (10)	60% (12)
MO ≥ 5,9% CP	28% (52)	24% (39)	54% (13) (p < 0,0001)	0 (R en tres casos)
CM (g/l)	14 (1,6-24)	13,9 (4-23)	15 (1,6-24)	10 (7-15)
Citometría con IF atípico (%)	2,5% (16/618)	1,2% (7/574)	37,5% (9/24) p < 0,039	0

CM: componente monoclonal; CP: células plasmáticas; Cr: creatinina; IF: inmunofenotipo; Ig: inmunoglobulina; R: realizada en tres casos; VSG: velocidad de sedimentación globular.

Serie ósea (cuatro estadios): E0 radiología ósea normal.

TABLA 2
Patología relacionada con las gammapatías monoclonales de significado incierto (GMSI), tanto en el momento del diagnóstico como durante su evolución

Patología (porcentaje)	Estables (n = 574)	Transitorias (n = 20)	Evolucionan (n = 24)
Síntomas al diagnóstico	1. Asintomático 20,9% (NS) 2. Disnea 12,5% (NS) 3. Fiebre 11% (NS)	1. Fiebre 70% p < 0,006 2. Dolor óseo 16% (NS)	1. Asintomático 20,9% (NS) 2. Disnea 12,5% (NS) 3. Fiebre 8,3% (NS)
Patología previa	1. Neumonía 6,8% p = 0,007 2. ACV 7,24% p = 0,03 3. VHC 5,47% p = 0,02 4. Osteoporosis 6,27% (NS) 5. Trombosis 5,22% (NS)	1. Cardiopatía 25% 2. Neumonía 20% 3. Hipertiroidismo 10%	1. Neumonía 9,6% p = 0,05 2. Osteoporosis 13% p = 0,053 3. Trombosis 16,6% p = 0,05
Asintomático desde diagnóstico	11,59% (72 casos)	0	1,4% (1 caso)
Patología desde diagnóstico	1. ACV 11,6% (NS) 2. C. isquémica 15,13% (NS) 3. Neumonía 13,5% (NS) 4. Trombosis 2,2% (NS)	1. Neumonía 30% (NS) 2. Cardiopatía 25% (NS) 3. I. renal 15% (NS) 4. Trombosis 19% (NS)	1. Amiloidosis 4,16% p = 0,001 2. Leucemia de CP 4,16% p = 0,001 3. ITU 8,33% p = 0,0055 4. I. renal 20,8% p = 0,05 5. Trombosis 16,7% p = 0,05

ACV: accidente cerebrovascular; C. isquémica: cardiopatía isquémica; CP: células plasmáticas; I. renal: insuficiencia renal; ITU: infección de orina; NS: no significativos; VHC: virus hepatitis C.

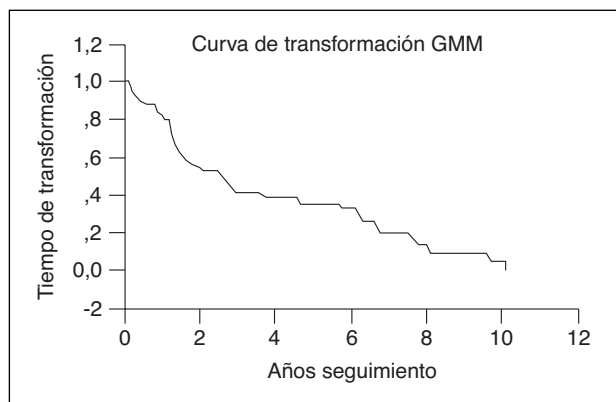


Fig. 2. Tiempo de transformación de una gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) en una gammapatía maligna. Se toma como referencia los resultados obtenidos y la literatura publicada al respecto. GMM: gammapatía monoclonal maligna.

nidad; así C Cesana, en una serie de 1.104 casos, encuentra la plasmocitosis superior al 5%, la VSG elevada y el componente Bence Jones; por su parte, L Baldini en una serie de 385 pacientes refiere como único parámetro el porcentaje de CP superior al 5%^{15,16}. En nuestro estudio, las dos variables vinculadas a una mayor transformación a GMM son el porcentaje de CP y el presentar osteoporosis al diagnóstico. El porcentaje de CP en los 185 mielogramas revisados en el total de nuestra serie es inferior al 5% en el 59% de los casos, comparable al estudio de J Bladé, donde la mediana de células plasmáticas en 305 mielogramas revisados fue de 4,6%¹⁷. En ocasiones, el resultado del aspirado medular de las GMSI puede ser equívoco (porcentaje superior al 10%, atipias celulares). En estos casos puede ser de utilidad la realización del inmunofenotipo¹⁸. Las gammapatías pue-

TABLA 3
**Análisis multivariante:
factores significativos asociados
al riesgo de conversión de una gammapatía
monoclonal de significado incierto (GMSI)
a gammapatía maligna**

Variables	Significación	Exp (B)	IC (Exp B)
% de células plasmáticas	0,002	5,39	1,8-15,7
VSG	NS	3,19	0,2-36,6
Osteoporosis	0,005	12,76	2,15-75,5
Neumonía	NS	2,66	0,5-12,2
VHC	NS	4,11	0,44-38,3
Trombosis venosa	NS	1,76	0,38-8,14
IgA	NS	1,50	0,4-5,2

Se construyó un modelo final de regresión logística con todas las variables que resultaron significativas en el modelo univariante.

IC: intervalo de confianza; Ig: inmunoglobulina; VHC: virus de la hepatitis C; VSG: velocidad de sedimentación globular.

den ser clasificadas según su fenotipo como atípico: CD138+/CD38+/CD45+/- o -/ CD19-, o típico: CD138+/CD38+/CD45+/CD19+. En nuestra serie este estudio se realizó únicamente en 35 casos (5,7%), y 16 presentaron un fenotipo atípico, evolucionando 9 a MM ($p < 0,035$). Estudios recientes destacan el fenotipo atípico de las células plasmáticas como único factor pronóstico independiente, pudiendo llegar a definir un subgrupo de pacientes que se beneficiarían de un seguimiento más estrecho¹⁹.

En nuestra serie se realizaron estudios de citogenética (cariotipo medular) en muy pocos casos (0,6%), siendo todos normales. En la actualidad se recomienda que los estudios de citogenética, hibridación *in situ* fluorescente e hibridación genómica comparada se realicen en pacientes jóvenes que presenten variables asociadas a la progresión con vistas a un mejor seguimiento²⁰.

TABLA 4
**Características del total de las gammapatías monoclonales de significado incierto (GMSI)
del Área V de Asturias, comparándolas con otros estudios**

Estudio	L. Baldini ¹⁶	P. Giraldo ¹²	H. Gregersen ²⁷	J. Bladé ¹⁷	Estudio Área V
Período	Enero 1974	Enero 1971-diciembre 1992	Enero 1978-diciembre 1993	Septiembre 1970-enero 2001	Enero 1992-febrero 2004
Número de pacientes	386	347	1.178	434	618
Edad media	59	62	70	66	71
Relación (h/m)	1,3 (predominio hombres)	1,1 (igual por sexos)	1,08 (igual por sexos)	0,85 (predominio mujer)	1,4 (predominio hombre)
CM	13,9 g/l	11,7 g/l	NC	< 15,6 g/l	14 g/l
Subtipos Ig	IgG 66% IgA 11% IgM 14% Bj 9%	IgG 65% IgA 16% IgM 9% Bj 4,5%	IgG 69,8% IgA 10,5% IgM 11,1% Bj 8%	IgG 67,2% IgA 18,8% IgM 11,9% Bj 1%	IgG 65,9% IgA 15% IgM 12,5% IgD 0,3% Bj 3,3%
Biclonal/triclonal	NC	5,50% (19 casos)	3,50% (14 casos)	1% (4 casos)	3% (17 casos)
Relación κ/λ	K 56,5% λ 43,5%	Predominio K (no constan datos)	K 61,9% λ 38%	K 56,4% λ 43,6%	K 65,7% λ 34,3%

Ig: inmunoglobulina; CM: componente monoclonal.

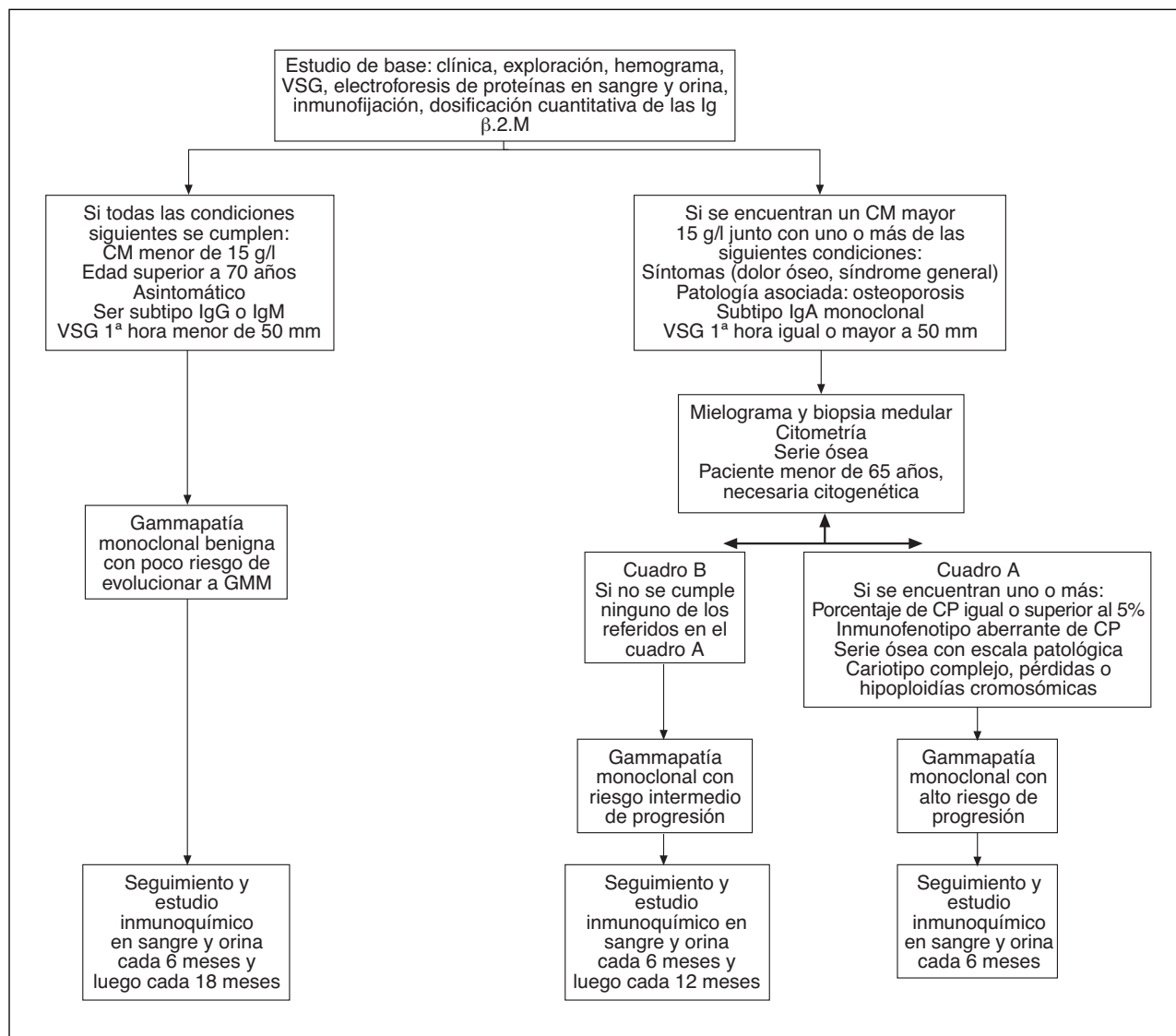


Fig. 3. Seguimiento de una gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) en el Área V de Asturias. Se toman como referencia los resultados obtenidos y la literatura publicada al respecto. CM: componente monoclonal; GMM: gammapatía monoclonal maligna; Ig: inmunoglobulina; VSG: velocidad de sedimentación globular.

Se describe relación entre osteoporosis y desarrollo de GMM ($p = 0,04$), pero este dato tampoco es determinante, dado que la osteoporosis es común en personas mayores de 70 años²¹. Sin embargo, diversos autores han utilizado el concepto de «pseudomiéloma» para referirse a la asociación de osteoporosis severa y GMSI. A la vista de estos resultados, podemos afirmar que sería conveniente investigar de manera sistemática la posible presencia de CM en estos pacientes²². Por último, y a pesar de no haber hallado una relación significativa, ni disponer de un grupo control, consideramos que merece la pena destacar los antecedentes de patología trombótica de nuestros pacientes. No se dispone de datos relativos a los antecedentes familiares de trombosis, ni a la situación basal del paciente en el momento de producirse el evento, pero en el momento del diagnóstico 32 pacientes habían presentado algún tipo de patología trombótica venosa: 16 casos de tromboem-

bolismo pulmonar (TEPA) y 16 casos de trombosis venosa profunda (TVP). Durante el seguimiento se produjeron otros 19 episodios de TVP, todas ellas en GME. La asociación de trombosis y GMM ha sido bien establecida, relacionada, fundamentalmente, con el tipo de régimen de tratamiento, no así en la GMSI^{23,24}. Finalmente, y respecto al control y seguimiento de los pacientes, disponemos de guías como la recientemente publicada por J Bladé¹⁴. En ésta se recomienda controlar a los pacientes diagnosticados de GMSI con periodicidad anual, teniendo en cuenta la medida de las concentraciones totales de proteína y la electroforesis en suero y en orina. La realización del estudio de médula ósea y la serie ósea estarían indicadas si el CM es superior a 15 g/l. Este autor sugiere que el factor más importante en las GMSI es el patrón de evolución durante los primeros años de seguimiento, así utiliza el término de GMSI tipo *evolving* para aquellas gam-

mapatías en las que se observa un aumento de un 10% del CM en tres determinaciones, separadas 6 meses a lo largo de tres años, frente al tipo *non evolving*^{25,26}. Además, publicaciones recientes postulan que la detección de cadenas ligeras libres clonales (cociente FLC anormal) detectadas en el suero de pacientes con GMSI incrementan el riesgo de progresión hacia GMM, y debería ser incluida para el diagnóstico y seguimiento de la GMSI²⁸.

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en nuestro trabajo, y los datos referidos en la literatura, proponemos como estrategia de seguimiento de los CM para nuestra área sanitaria la recogida en el algoritmo que recoge la figura 3.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kyle RA, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2007;21:1093-113.
2. Rajkumar SV, Lacy MQ, Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma: emphasis on risk factors for progression. *Br J Haematol*. 2007;139(5):730-43.
3. Alexanian R, Webber D, Liu F. Differential diagnosis of monoclonal gammopathies. *Arch Pathol Lab Med*. 1999;123:108-13.
4. Bladé J. On the «significance» of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Mayo Clin Proc*. 2004;79:855-6.
5. Bizzaro N, Passini P. Familial occurrence of multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance in siblings. *Haematologica*. 1990;76:58.
6. Benjamin M, Reddy S, Brawley OW. Myeloma and race: a review of the literature. *Cancer Metastasis Rev*. 2003;22:87-93.
7. De la Cruz J, Medraño JC. Gammapatía monoclonal y anti-VHC: ¿asociación a crioglobulinemia? *Rev Clin Esp*. 1995;195:80-1.
8. Toral JR, Moreno JM, Garrido A, Martín A. Síndrome de Sjögren, gammapatía IgM y polineuropatía. *Rev Clin Esp*. 1988;182:54-5.
9. Bladé J, Rosiñol L. Mieloma múltiple. En: Sans-Sabrafen J, Besses Rabel C, Vives Corrons JL, editores. *Clinica hematológica*. 5ª ed. Barcelona: Elsevier España 2006; 636-7.
10. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Offord JR, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med*. 2006;354:1362-9.
11. Batuecas M, Piqueras JA, Carballo F, Parra T, Larrubia JR, Vinssac JL, et al. Gammapatía monoclonal: un diagnóstico con frecuencia pasado por alto. *Rev Clin Esp*. 2005;205:207-11.
12. Giraldo P, Rubio D, Cortés T, Giral M. Gammapatías monoclonales transitorias. Estudio de 34 casos. *Sangre*. 1994;39:351-5.
13. Giraldo P, Rubio D, Cortés T, Delgado P, Franco E, Gimeno J, et al. Incidencia, características clínico-biológicas, y clínicas de 1.203 gammapatías monoclonales (1971-1972). *Sangre*. 1994;39:343-50.
14. Bladé J. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med*. 2006;355:2765-70.
15. Cesana C, Klersy C, Barbarano L, Nosari AM, Crugnola M, Pungolino E, et al. Prognostic factors for malignant transformation in monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2002;20:1625-34.
16. Baldini L, Guffanti A, Cesana BM. Role of different hematologic variables in defining the risk of malignant transformation in monoclonal gammopathy. *Blood*. 1996;87:912-8.
17. Montoto S, Bladé J, Montserrat E. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med*. 2002;27:346:2087-8.
18. Ocqueteau M, Orfao A, Almeida J, Bladé J, González M, García-Sanz R, 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 Pathol*. 1998;152:1655-65.
19. Jerez A, Fernández A, Osma MM, Roldán V, Cava C, Arriba F. Valor pronóstico de la ratio de células plasmáticas fenotipo atípico/típico en médula ósea en la gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI). *Haematologica*. 2006;91(Supl2):2.
20. Tricot G, Sawyer JR, Jagannath S, Desikan KR, Siegel D, Singhal S, et al. Unique role of cytogenetics in the prognosis of patients with myeloma receiving high-dose therapy and autotransplants. *J Clin Oncol*. 1997;15:2659-66.
21. Abrahamsen B, Andersen I, Christensen SS, Skov Madsen J, Brixen K. Utility of testing for monoclonal bands in serum of patients with suspected osteoporosis: retrospective, cross sectional study. *BMJ*. 2005;330:818.
22. Jorgensen C, Guerin B, Ferrazzi V, Bologna C, Sany J. Arthritis associated with monoclonal gammopathy: clinical characteristics. *Br J*. 1996;35:241-3.
23. Srkalovic G, Cameron MG, Rybicki L, Deitcher SR, Kattke-Marchant K, Hussein MA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma are associated with an increased incidence of venothromboembolic disease. *Cancer*. 2004;101:558-66.
24. Sallah S, Husain A, Wan J, Vos P, Nguyen NP. The risk of venous thromboembolic disease in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Ann Oncol*. 2004;15:1490-4.
25. Rosiñol L, Cibeira T, Montoto S, Rozman M, Esteve J, Bladé J. Mayo Clin Proc. 2007;82:428-34.
26. Rosiñol L, Bladé J, Esteve J, Aymerich M, Rozman M, Montoro S, et al. Smoldering multiple myeloma: natural history and recognition of an evolving type. *Br J Haematol*. 2003;123:631-6.
27. Gregersen H, Mellemkjaer L, Salling J, Dahlerup J, Thomasen L, Jorensen H. The impact of M-component type and immunoglobulin concentration on the risk of malignant transformation in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Haematologica*. 2001;86:1172-9.
28. Jagannath S. Value of serum free light chain testing for the diagnosis and monitoring of monoclonal gammopathies in hematology. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2007;7:518-23.