

Identificando al precursor del mieloma múltiple

Identifying the precursor of multiple myeloma.

Luz del Carmen Tarín-Arzaga

Tener el conocimiento de que los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple han cursado un periodo variable con una condición asintomática conocida como gammapatía monoclonal de significado indeterminado (GMSI), así como de que existen en el mercado varios agentes nuevos altamente efectivos y menos tóxicos, aumenta el interés por la detección temprana de las gammapatías monoclonales premalignas y la intervención terapéutica con el objetivo de evitar o al menos retrasar la progresión a mieloma múltiple.

Las enfermedades de las células plasmáticas incluyen un espectro amplio en las que sobresalen por su frecuencia afecciones premalignas, como la gammapatía monoclonal de significado indeterminado y el mieloma múltiple asintomático y un padecimiento maligno hasta la fecha considerado incurable: el mieloma múltiple sintomático.¹ La gammapatía monoclonal de significado indeterminado y el mieloma múltiple asintomático se estratifican utilizando el tipo y la cantidad de proteína monoclonal, entre otros parámetros, para definir el riesgo de progresión a mieloma múltiple sintomático, siendo en promedio de 1 y 10% por año, respectivamente.² Con esta estimación las recomendaciones internacionales contra ambos padecimientos es la vigilancia con evaluaciones clínicas y paraclínicas periódicas para iniciar tratamiento cuando se hayan cumplido los criterios de diagnóstico de mieloma múltiple sintomático con daño a órgano blanco.³

La prevalencia de la gammapatía monoclonal de significado indeterminado varía según la población, es de 3-5% en caucásicos mayores de 50 años, casi el doble en individuos de raza negra y menos frecuente en asiáticos; en México no contamos con estudios de prevalencia de

Servicio de Hematología, Hospital Universitario y Facultad de Medicina, UANL, Monterrey, Nuevo León, México.

Recibido: 15 de marzo 2020

Aceptado: 20 de marzo 2020

Correspondencia

Luz del Carmen Tarin Arzaga
tarinarzaga@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Tarín-Arzaga LC. Identificando al precursor del mieloma múltiple. Hematol Méx. 2020 abril-junio;21(2):73-75.
https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v21i2.4109

gammopatías monoclonales. Se consideran de riesgo bajo cuando la proteína monoclonal es menor a 1.5 g/dL, es tipo IgG y la proporción de cadenas ligeras libres en suero está dentro del rango normal. Los individuos con estos criterios requieren para su seguimiento electroforesis de proteínas séricas cada seis meses y si permanece estable la cantidad de proteína monoclonal pueden espaciarse las evaluaciones hasta cada dos o tres años. Los grupos de riesgo intermedio y alto requieren evaluaciones con electroforesis cada seis meses y si permanece estable hasta cada año. Por su mayor riesgo de progresión, las evaluaciones para los pacientes con mieloma múltiple asintomático se recomiendan cada dos o tres meses y si permanece estable cada cuatro o seis meses.^{2,3}

Las pruebas más utilizadas para identificar y cuantificar proteínas monoclonales son la electroforesis de proteínas, la inmunofijación y la cuantificación de cadenas ligeras libres en suero. Estimaciones matemáticas sugieren que al momento que se diagnostica gammopatía monoclonal de significado indeterminado la proteína monoclonal ha estado presente durante 10 años, resultados que coinciden con estudios que utilizan espectrometría de masa para identificar la proteína monoclonal cuando el resto de los estudios han sido negativos.^{4,5}

Landgren y colaboradores sugieren la hipótesis de que el riesgo de progresión a mieloma múltiple no es constante y que en un grupo de pacientes el riesgo aumenta de ser bajo al momento del diagnóstico de gammopatía monoclonal de significado indeterminado a alto durante la vigilancia. En su estudio la mayoría de los pacientes que progresaron a mieloma múltiple tuvieron una transición a un grupo de mayor riesgo.⁶ Si esto se confirma con más estudios, deberíamos reconsiderar la estrategia de vigilancia en los grupos de riesgo bajo e intermedio, pues podríamos estar subestimando el

riesgo de progresión y posiblemente retrasando el inicio de tratamiento.

Al menos dos estudios poblacionales han mostrado que la detección temprana de mieloma múltiple lograda durante el seguimiento de pacientes con GMSI se asocia con menor número de complicaciones y con mayor supervivencia global comparada con los individuos con mieloma múltiple sin diagnóstico previo de gammopatía monoclonal de significado indeterminado.^{7,8}

Hasta el momento no existe recomendación para realizar tamizaje en la población general debido a que no se ha probado su beneficio, así como a la falta de un tratamiento curativo o preventivo. Sin embargo, con el conocimiento de que todos los mielomas múltiples son precedidos por gammopatía monoclonal de significado indeterminado, de que la supervivencia global es mayor en quienes previamente se sabía que tenían gammopatía monoclonal de significado indeterminado y que solo 10% de los pacientes con mieloma múltiple tienen diagnóstico previo de gammopatía monoclonal de significado indeterminado,⁷⁻¹⁰ nos preguntamos si es tiempo de buscar la gammopatía monoclonal de significado indeterminado en la población en riesgo.

Un problema no menor que surge al realizar tamizaje en la población general de una enfermedad en la que la probabilidad de progresión es baja es que muchos individuos con gammopatía monoclonal de significado indeterminado que serán identificados y vigilados con al menos electroforesis de proteínas nunca progresarán a mieloma múltiple y fallecerán por otra causa. Ellos vivirán con la preocupación de tener un estado precancerígeno con una proteína que deberá vigilarse en su sangre y en al menos la mitad tal ansiedad afectaría su calidad de vida.

En la actualidad está en curso un estudio clínico que ha reclutado más de 80,000 participantes en Islandia para determinar si el tamizaje de gammopatía monoclonal de significado indeterminado en la población general para identificar y tratar de forma temprana el mieloma múltiple proporcionará beneficio clínico al disminuir la mortalidad y las complicaciones vinculadas con el mieloma múltiple (ClinicalTrials.gov NCT03327597).

REFERENCIAS

1. Kyle RA, Larson DR, Therneau TM, et al. Long-term follow-up of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2018;378(3):241-249. DOI: 10.1056/NEJMoa1709974.
2. Kyle RA, Durie BGM, Rajkumar SV, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia* 2010;24:1121-1127. doi: 10.1038/leu.2010.60.
3. Berenson JR, Anderson KC, Audell RA, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance: a consensus statement. *Br J Haematol* 2010;150(1):28-38. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08207.x.
4. Therneau TM, Kyle RA, Melton LJ, et al. Incidence of monoclonal gammopathy of undetermined significance and estimation of duration before first clinical recognition. *Mayo Clin Proc* 2012;87(11):1071-1079. doi: 10.1016/j.mayocp.2012.06.014.
5. Murray D, Kumar SK, Kyle RA, et al. Detection and prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance: a study utilizing mass spectrometry-based monoclonal immunoglobulin rapid accurate mass measurement. *Blood Cancer J* 2019 Dec 13;9(12):102. doi: 10.1038/s41408-019-0263-z.
6. Landgren O, Hofmann JN, McShance CM, et al. Association of immune marker changes with progression of monoclonal gammopathy of undetermined significance to multiple myeloma. *JAMA* 2019;5(9):1293-1301. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.1568.
7. Sigurdardottir EE, Tureson I, Lund SH, et al. The role of diagnosis and clinical follow-up of monoclonal gammopathy of undetermined significance on survival multiple myeloma. *JAMA Oncol* 2015;1(2):168-174. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.23.
8. Goyal G, Rajkumar SV, Lacy MQ, et al. Impact of prior diagnosis of monoclonal gammopathy on outcomes in newly diagnosed multiple myeloma. *Leukemia* 2019;33(5):1273-1277. doi: 10.1038/s41375-019-0419-7.
9. Weiss BM, Abadie J, Verma P, et al. A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients. *Blood* 2009;113:5418-5422. doi: 10.1182/blood-2008-12-195008.
10. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood* 2009;113:5412-5417. doi: 10.1182/blood-2008-12-194241.