



Gammapatía monoclonal de significado incierto asociada con neuropatía periférica

Morales-Hernández AE¹, Valdez-Rojas L², Hernández-Salcedo DR³

Resumen

Las gammapatías monoclonales constituyen un grupo heterogéneo de trastornos que se caracterizan por la proliferación de células plasmáticas que producen inmunoglobulinas iguales entre sí, que reciben el nombre de inmunoglobulinas monoclonales o componente M. En el grupo de gammapatías monoclonales, la de significado incierto es la más común y se define por la existencia de un componente monoclonal IgG, IgA o IgM en el suero. Cerca de 10% de los pacientes con gammapatías monoclonales tienen neuropatía periférica, que puede estar relacionada con un anticuerpo monoclonal con reactividad a la glicoproteína asociada con la mielina. La neuropatía periférica es la única complicación neurológica clínicamente significativa de la gammapatía monoclonal de significado incierto. Comunicamos el caso de un paciente masculino de 63 años de edad con un cuadro de un mes de evolución, caracterizado por dolor en la cara lateral del tobillo derecho, acompañado de parestesias en toda la extremidad. Al realizarle exámenes de rutina se encontró una discreta elevación de las proteínas séricas totales a expensas de globulina, motivo por el que se le realizaron pruebas complementarias, que reportaron aumento de las cadenas ligeras kappa y lambda libres, así como de gammaglobulina; datos compatibles con gammapatía monoclonal. El estudio de este paciente se completó mediante estudios electrofisiológicos y aspirado de la médula ósea, que apuntaron hacia la misma hipótesis diagnóstica. En el estudio de pacientes con diagnóstico clínico de neuropatía se deben incluir hipótesis metabólicas, degenerativas, secundarias a sobrepeso y obesidad, malformaciones anatómicas y, en este caso, secundarias a proliferación de las células plasmáticas. El reconocimiento del trastorno de células plasmáticas subyacente es de gran importancia porque requiere diagnóstico, vigilancia y tratamiento adecuados, siempre y cuando esté indicado.

PALABRAS CLAVE: gammapatía monoclonal de significado incierto, neuropatía periférica.

Med Int Méx. 2016 Jan;32(1):129-145.

Monoclonal gammopathy of undetermined significance related to peripheral neuropathy.

Morales-Hernández AE¹, Valdez-Rojas L², Hernández-Salcedo DR³

Abstract

Monoclonal gammopathy is a heterogeneous group of disorders characterized by the proliferation of plasma cells producing immunoglobulins

¹ Residente de tercer año.

² Residente de segundo año.

³ Jefe de servicio.

Servicio de Medicina Interna, Hospital Ángeles, Clínica Londres, Ciudad de México.

Recibido: 12 de agosto 2015

Aceptado: noviembre 2015

Correspondencia

Dra. Alba Morales Hernández
Servicio de Medicina Interna
Hospital Ángeles, Clínica Londres
Durango 66
06700 Ciudad de México
draalbamh@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Morales-Hernández AE, Valdez-Rojas L, Hernández-Salcedo DR. Gammapatía monoclonal de significado incierto asociada con neuropatía periférica. Med Int Méx. 2016 ene;32(1):129-145.

equal to each other, which are called monoclonal immunoglobulins or M component. Within the group of monoclonal gammopathy, monoclonal gammopathy of undetermined significance is the most common and is defined by the presence of component monoclonal IgG, IgA or IgM in serum. About 10% of patients with peripheral neuropathy monoclonal gammopathy, which may be related to a monoclonal antibody with reactivity to myelin associated glycoprotein. Peripheral neuropathy is the only clinically significant neurological complication of monoclonal gammopathy of undetermined significance. We present the case report of a male 63-year-old with an affection of a month of evolution, characterized by pain in the lateral aspect of the right ankle, accompanied by numbness in the whole limb. The routine tests showed slight elevation of total serum globulin proteins at the expense; additional tests were performed, which reported increased free kappa and lambda light chains and gammaglobulin, which agreed with monoclonal gammopathy. The study of the patient was completed by electrophysiological studies and bone marrow aspirate, which indicated the same diagnostic hypothesis. In the study of patients with symptoms of neuropathy, we should include metabolic, degenerative, secondary hypothesis overweight and obesity, anatomical malformations and, in this case, secondary to proliferation of plasma cells. The recognition of the underlying plasma cell disorder is of great importance, as it requires a proper diagnosis, monitoring and treatment provided when indicated.

KEYWORDS: monoclonal gammopathy of undetermined significance; peripheral neuropathy

¹ Residente de tercer año.

² Residente de segundo año.

³ Jefe de servicio.

Servicio de Medicina Interna, Hospital Ángeles, Clínica Londres.

Correspondence

Dra. Alba Morales Hernández
Servicio de Medicina Interna
Hospital Ángeles, Clínica Londres
Durango 66
06700 Ciudad de México
draalbamh@hotmail.com

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 63 años de edad, con antecedentes de importancia como: apnea obstructiva del sueño diagnosticada hacía cinco años, en tratamiento con presión positiva de la vía aérea de dos niveles (BiPAP) por las noches y medidas higiénico-dietéticas, obesidad grado 3, en tratamiento nutricional desde hacía tres meses, tabaquismo desde los 15 años de edad hasta la actualidad, a razón de dos cajetillas diarias (índice tabáquico 96 cajetillas/año), consumo de alcohol una vez por semana, sin llegar a la embriaguez. Inició su padecimiento actual hacía un mes, con dolor en la cara lateral del tobillo derecho, de intensidad 6/10, tipo punzante, acompañado de parestesias en toda la extremidad, que predominaban en la cara

posterior. Recibió múltiples tratamientos analgésicos desde el inicio del cuadro, que incluyeron betametasona, indometacina/dexametasona, etoricoxib, metocarbamol, ketorolaco/tramadol y ketoprofeno, sin alivio de los síntomas, por lo que se decidió su ingreso hospitalario para realizarle protocolo de estudio. Ingresó con los siguientes signos vitales: peso: 119.2 kg, talla: 1.61 cm, índice de masa corporal: 45.4, presión arterial: 140/80 mmHg, frecuencia cardiaca: 80 lpm, frecuencia respiratoria: 22 rpm, saturación de oxígeno: 95% aire ambiente, temperatura: 36.5°C. Se le encontró neurológicamente íntegro, orientado en las cuatro esferas, con escala de Glasgow de 15 puntos, en buen estado de hidratación, ingurgitación yugular grado II, mecánica respiratoria adecuada, campos pulmonares con ruidos respiratorios existentes, con adecuada

distribución, ruidos cardiacos rítmicos, de buena intensidad y frecuencia, abdomen globoso a expensas de panículo adiposo, no doloroso, peristalsis existente, miembros pélvicos con godet más bimaleolar bilateral, con sensibilidad conservada y fuerza 5/5 de la escala de Daniels, signo de Laségue positivo en el miembro pélvico derecho, pulsos existentes, llenado capilar inmediato, el resto sin daño aparente. Se realizaron los siguientes exámenes de laboratorio: leucocitos 8,600, neutrófilos 3,900, linfocitos 3,900, monocitos 700, eosinófilos 100, basófilos 0, hemoglobina 14.9, hematocrito 46.3, volumen corpuscular medio 88, hemoglobina corpuscular media 32.2, ancho de la distribución eritrocitaria 15.2, plaquetas 209, glucosa 97 mg/dL, urea 14, creatinina 0.7, ácido úrico 7.5, colesterol 187, triglicéridos 126, AST 33, ALT 62, fosfatasa alcalina 96, deshidrogenasa láctica 181, bilirrubina total 0.4, bilirrubina directa 0.2, bilirrubina indirecta 0.2, proteínas totales 8.6, albúmina 3.6, globulinas 5.1, factor reumatoide menor de 10, hierro 68, captación de hierro 302, porcentaje de saturación de hierro 21%, sodio 137, potasio 4.1, cloro 109, calcio 9.3, fósforo 3.7, magnesio 2.0. Debido a que las proteínas totales y la globulina estaban ligeramente elevadas, se solicitaron estudios complementarios: IgG 2,675 (700-1,600) ++, IgA 256 (70-400), proteína de Bence-Jones negativa, beta 2 microglobulina 3,060 (700-3,400).

Se realizó ultrasonido abdomino-pélvico para descartar hepatoesplenomegalia, que reportó: hígado con datos sugerentes de infiltración grasa, esteatosis hepática moderada, vesícula biliar con lito de 0.8 cm, colelitiasis, ambos riñones y el bazo sin alteraciones, páncreas no visible por grasa abundante en el área, próstata de tamaño adecuado, vejiga con vaciamiento total posmictación, vesículas seminales ecográficas sin alteraciones.

Además, se solicitaron radiografías de tórax (Figura 1), de húmero, cúbito y radio (Figura 2), de



Figura 1. Radiografía de tórax que únicamente muestra cardiomegalia grado 1.



Figura 2. Radiografía del húmero, cúbito y radio, normal.

pelvis (Figura 3) y de cráneo (Figura 4). Todas se reportaron normales, sin lesiones líticas evidentes o con alguna otra alteración osteoarticular.

Cadenas libres kappa-lambda en suero: cadena libre kappa ligera: 35.4 (3.3-19.4) mg/dL +++. Cadena ligera lambda libre: 1.8 (0.25-1.6) +++. Proteínas totales en suero 8.4 g/dL (6-8), lo que sugería una gammopathía monoclonal.

Electroforesis de proteínas: albúmina 3.6, alfa 1 globulina 0.3 (0.1-0.3), alfa 2 globulina 1.0



Figura 3. Radiografía de la pelvis sin alteraciones evidentes.



Figura 4. Radiografía de cráneo, sin evidencia de lesiones líticas.

(0.5-1), beta globulina 1.2 (0.6-1.6) g/dL, gamma-globulina 2.3 (0.6-1.5) g/dL. Kappa-lambda cadenas ligeras: kappa 804 (74-295), lambda 192 (32-156), relación kappa-lambda 4.2 (1.3-2.5).

La inmunofijación reveló dos concentraciones que migraban a la región gamma, de tipo IgG

kappa proteínas monoclonales. Se realizó aspirado de médula ósea con resultado de 8% de células plasmáticas. Al persistir con los síntomas y debido al conocimiento de la relación que existe entre las gammapatías monoclonales y las neuropatías periféricas, se realizó estudio electrofisiológico (electromiografía y potenciales evocados), que concluyó: polineuropatía motora, predominio de mononeuropatía del peroné derecho con desmielinización segmentaria distal, con cambios mayormente axonales en todos los trayectos, pero especialmente proximales; no obstante, proporcional y relativamente simétrica entre las tibiales de cada lado.

Debido a los resultados de la electromiografía y los potenciales evocados, se solicitó resonancia magnética de columna, que demostró aplastamiento de L1 con retrolistesis de la misma (Figuras 5 a 7). La tomografía por emisión de positrones-tomografía computada no mostró evidencia de actividad metabólica tumoral.



Figura 5. Corte sagital de resonancia magnética de la columna vertebral con aplastamiento y retrolistesis de L1.

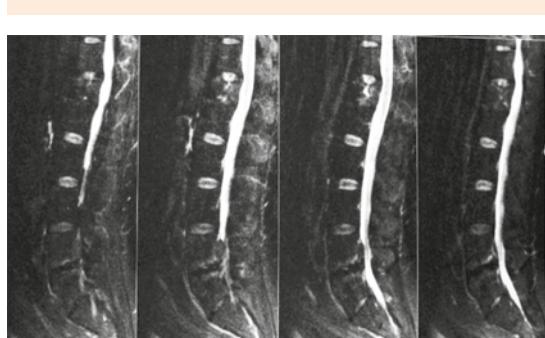


Figura 6. Corte sagital de resonancia magnética de la columna vertebral, en donde se aprecia aplastamiento de L1, sin daño de las raíces nerviosas.

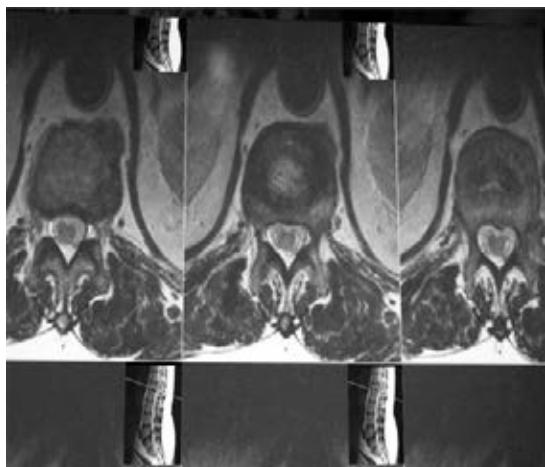


Figura 7. Corte axial de resonancia magnética de la columna vertebral, en la zona de L1, sin lesión ósea evidente.

DISCUSIÓN

Las gammopathías monoclonales constituyen un grupo heterogéneo de trastornos que se caracterizan por la proliferación estable o progresiva de células plasmáticas, que producen inmunoglobulinas (Ig) iguales entre sí, que reciben el nombre de inmunoglobulinas monoclonales o componente M.¹

La existencia de un componente proteico monoclonal en el suero constituye un hallazgo relativamente frecuente en personas de edad avanzada. En pacientes mayores de 70 años, la prevalencia de esta alteración alcanza 3% cuando se usa un método convencional de electroforesis; mientras que con técnicas de electroforesis de alta resolución sobre gel de agarosa, la prevalencia llega a ser de 10% en sujetos mayores de 60 años.¹

La prevalencia de gammopathía monoclonal de significado incierto en población general es relativamente alta y existe relación en los aumentos de gammopathía monoclonal de significado incierto y edad avanzada. Los hombres padecen con mayor frecuencia gammopathía monoclonal de significado incierto que las mujeres.² La influencia de predisposición genética es apoyada principalmente por los hallazgos de que la incidencia de la gammopathía monoclonal de significado incierto varía según el origen étnico y que una pequeña parte de los casos son familiares.³ La exposición a radiación, benceno y otros disolventes orgánicos, herbicidas e insecticidas también puede jugar un papel relevante; sin embargo, el número de casos reportados de cada uno de estos factores de riesgo es pequeño.³

Las anomalías citogenéticas primarias parecen tener un papel importante en la evolución de gammopathía monoclonal de significado incierto.⁴ La mayor parte, si no es que todos los casos de esta enfermedad y mieloma múltiple, tienen anomalías cromosómicas que pueden detectarse por hibridación *in situ* fluorescente, cariotipo espectral multicolor, hibridación genómica comparativa o perfiles de expresión génica.^{5,6}

El porcentaje de casos que demuestra cada anomalía varía según el método de detección utilizado y estadio de la enfermedad. La mayor parte de los casos de gammopathía monoclonal de significado incierto parecen iniciar en conjunción

con cualquiera de los eventos de translocación que involucran la cadena pesada de inmunoglobulina (IgH) locus (aproximadamente 40%), con la inestabilidad genética que se manifiesta por las trisomías (aproximadamente 40%) o con ambos: translocaciones y trisomías (10%).⁷

Entre las translocaciones de inmunoglobulinas de cadenas pesadas, la respuesta inmunitaria primaria da lugar a la formación de anticuerpos IgM dirigidos al antígeno ofensor. Cuando se expone al mismo antígeno de nuevo, puede haber un “cambio de clase”, que se produce cuando los genes que codifican para la parte variable de la cadena pesada de inmunoglobulina (IgH) cambian del gen que codifica para la región constante de IgM, para moverse al lado del gen que codifica para la región constante de IgG (o IgA).⁸ Esto se denomina “interruptor de recombinación” o “cambio de clase”; como resultado se obtiene un anticuerpo hecho por los cambios en las células de plasma de tipo IgM a IgG o IgA (respuesta inmunitaria secundaria). Aproximadamente la mitad de los casos de gammaglobulina monoclonal de significado incierto son causados por eventos de translocación (errores) que se producen en el momento del interruptor de recombinación de inmunoglobulinas.⁹

Estas translocaciones afectan el locus de la cadena pesada de inmunoglobulina (IgH) en el cromosoma 14q32 y dan como resultado la yuxtaposición de un oncogén junto al locus IgH; esto resulta en la expresión aberrante del oncogén afectado y se piensa que es un paso crítico en la evolución de la gammaglobulina monoclonal de significado incierto. Los casos que incluyen estos reordenamientos se denominan IgH translocadas gammaglobulina monoclonal de significado incierto o gammaglobulina monoclonal de significado incierto no hiperdiploide. Las translocaciones más frecuentes se comunican en el Cuadro 1.¹⁰

Los productos de esta translocación actúan a continuación como factores de transcrip-

ción, receptores de factores de crecimiento y mediadores del ciclo celular para promover el crecimiento y la replicación. Este proceso establece el clon gammaglobulina monoclonal de significado incierto.¹⁰

El porcentaje de casos que muestran translocaciones IgH aumenta a medida que la enfermedad progresiva de gammaglobulina monoclonal de significado incierto a mieloma múltiple. Las translocaciones IgH están en casi 50% de los pacientes con gammaglobulina monoclonal de significado incierto o mieloma múltiple, en 55 a 73% de los sujetos con mieloma múltiple, 85% de las leucemias de células plasmáticas y más de 90% de las líneas celulares *in vitro* del mieloma humano. Esto puede reflejar el hecho de que ciertos tipos de translocaciones de gammaglobulina monoclonal de significado incierto y mieloma múltiple (por ejemplo, t14; 16, t14; 20) pueden ser más agresivos que el tipo hiperdiploide de gammaglobulina monoclonal de significado incierto.¹¹ La mayor parte de los casos de gammaglobulina monoclonal de significado incierto que no tienen los desplazamientos que afectan la IgH demuestran inestabilidad genética, que se manifiesta por la existencia de las trisomías. Este subconjunto de gammaglobulina monoclonal de significado incierto se conoce como IgH GMSI no translocada o gammaglobulina monoclonal de significado incierto hiperdiploide. El término hiperploidía se refiere a la ganancia de numerosos cromosomas (trisomías) en la población celular clonal. La hiperploidía en el mieloma múltiple implica típicamente uno o más cromosomas numerados impares, con excepción de los cromosomas 1, 13, y 21. La hiperploidía puede dar lugar a la sobreexpresión de genes localizados en los cromosomas afectados. Estos genes pueden promover el crecimiento y la replicación que lleva al clon GMSI.¹²

En la respuesta aberrante a la estimulación antigenica, los sucesos que generan las anomalías citogenéticas no se conocen, pero se considera que el detonante de estos cambios

**Cuadro 1.** Anormalidades citogenéticas asociadas con gammapatías monoclonales de significado incierto (GMSI)

Anormalidades citogenéticas	Porcentaje aproximado	Genes desreguladores por cambios citogenéticos de GMSI
Translocaciones IgH primarias que implican cromosoma 14q32 (gammapatía monoclonal de significado incierto no hiperdiploide)		
t(11;14)(q13;q32)	25	CCND1 (cyclin D1)
t(4;14)(p16;q32)	15	FGFR-3 y MMSET
t(14;16)(q32;q23)	5	C-MAF
t(6;14)(p21;q32)	3	CCND3 (cyclin D3)
t(14;20)(q32;q11)	2	MAFB
Hiperdiploidía (gammapatía monoclonal de significado incierto hiperdiploide)	45	Múltiples genes desregulados debido a trisomías recurrentes que implican cromosomas impares, con excepción de los cromosomas 1, 13 y 21
Desconocido	Menor de 5	Ni translocación IgH ni hiperdiploidía

está relacionado con la estimulación antigenica. La razón por la que un estímulo antigenico produce la señal anormal, proliferativa de células plasmáticas, no es clara; sin embargo, el aumento en la tasa de proliferación de estas células plasmáticas incrementa el riesgo de daño cromosómico, que evade los mecanismos de reparación estándar.¹³ Entonces, se cree que los cambios cromosómicos resultantes conducen a la creación de un clon de células plasmáticas, responsable de la sobreproducción de un solo tipo de inmunoglobulina. Esta inmunoglobulina monoclonal detecta e identifica a la gammapatía monoclonal de significado incierto como una entidad. Los posibles mecanismos de esta respuesta mejorada a la infección-exposición incluyen la expresión anormal de los receptores tipo Toll y la sobreexpresión de IL-6 receptores en las células plasmáticas; los receptores tipo Toll son moléculas de la superficie celular que detectan y responden a la infección microbiana; son un componente de muestra no específica o de defensa inmunitaria “innata” y actúan como receptores que reconocen patrones moleculares en los antígenos.¹⁴ Los ligandos para estos receptores son componentes de microbios patógenos y a menudo se llaman patrones moleculares asociados con patógenos (PAMPs). Los estudios *in vitro* muestran que las líneas celulares del mieloma humano y las células de

mieloma primarias expresan una amplia gama de receptores tipo Toll. Los ligandos de receptores tipo Toll específicos causan proliferación y aumento de células de mieloma, supervivencia y resistencia a la apoptosis inducida por dexametasona.¹⁵

La interleucina 6 (IL-6) es una citocina que estimula el crecimiento y la supervivencia de ambas células plasmáticas normales y anormales. IL-6 parece ser necesaria para la supervivencia de las células de mieloma. Cuando se comparan con las células plasmáticas normales, las células plasmáticas en la gammapatía monoclonal de significado incierto demuestran la sobreexpresión del receptor alfa-cadena de IL-6 (CD126). Estudios *in vitro* demostraron que la inhibición de IL-6 detiene la proliferación de líneas celulares de mieloma.¹⁵ La IL-6 *in vivo* es producida por el microambiente de la médula ósea y actúa de manera paracrina para estimular las células plasmáticas. La adhesión de las células plasmáticas al estroma de la médula ósea también parece desencadenar la secreción de IL-6. La secuencia de eventos asociados con la sobreexpresión de esta interleucina aún no está clara. La estimulación de la IL-6 a las células del plasma da como resultado la regulación al alza de Bcl-xL y MCL-1, factores que mejoran la supervivencia de las células del plasma.

Otras vías que pueden estar implicadas en la estimulación de células plasmáticas mediante IL-6 incluyen: JAK/STAT, ras/MAP quinasa y JNK/SAPK. En el grupo de gammapatías monoclonales, la de significado incierto es la más común y se define por la existencia de un componente monoclonal IgG, IgA o IgM en suero, menor a 3 g/dL, ausencia o pequeñas cantidades de cadenas livianas monoclonales libres en orina (proteinuria inferior a 1 g/24 horas), ausencia de lesiones osteolíticas, anemia, hipercalcemia e insuficiencia renal secundaria al componente monoclonal^{16,17} y, si se analizara, la médula ósea con menos del 10% de infiltración por células plasmáticas.¹⁶ El término gammapatía monoclonal de significado incierto se introdujo a finales del decenio de 1970 por Kyle para indicar la existencia de una proteína monoclonal en sujetos sin evidencia de mieloma múltiple, macroglobulinemia, amiloidosis u otro trastorno linfoproliferativo relacionado con las células plasmáticas.¹⁷ El mieloma indolente lo describieron Kyle y Greipp en 1980, quienes estudiaron a pacientes con más de 10% de células plasmáticas en la médula ósea y en suero, con existencia de proteína M mayor de 3 g/dL y que tenían un curso asintomático de la enfermedad; sin embargo, sin requerir tratamiento durante cinco años después del diagnóstico.¹⁷

En el mismo año, Alexania acuñó el término mieloma indolente para describir a los pacientes con más de 15% de células plasmáticas en la médula ósea y menos de tres lesiones líticas, concentraciones mínimas de proteínas monoclonales, en función del tipo de inmunoglobulina: 25 g/L para la inmunoglobulina G y 10 g/L para la inmunoglobulina A, con un tiempo para progresión mayor a dos años.¹⁷

La definición actual de mieloma asintomático lo determinó el Grupo Internacional de Trabajo en Mieloma (IMWG), cuando en 2003 se llegó al consenso de más de 10% de células plas-

máticas en la médula ósea o más de 3 g/dL de proteína M en suero, sin tener daño orgánico. El principal objetivo era utilizar pruebas sencillas para identificar a los pacientes que no ameritan tratamiento y en los que el riesgo del tratamiento supera los beneficios.¹⁷

En el Cuadro 2 se mencionan los criterios diagnósticos de gammapatía monoclonal de significado incierto, mieloma múltiple, mieloma asintomático, macroglobulinemia de Waldenström y amiloidosis primaria. En el Cuadro 3 se describen las definiciones de gammapatía monoclonal en cuanto a la progresión de esta enfermedad hacia la malignidad. Se describe como gammapatía con riesgo bajo de premalignidad, alto riesgo de premalignidad y malignidad establecida.

Muchos años de observación de esta enfermedad generaron la hipótesis de que podría haber dos tipos de gammapatía monoclonal de significado incierto: una con un patrón evolutivo y otra con patrón estable, independientemente de los factores pronóstico iniciales. De esta manera, la gammapatía monoclonal de significado incierto evolutiva podría considerarse los estadios iniciales de un mieloma múltiple u otra enfermedad linfoproliferativa y la de patrón estable, una verdadera gammapatía monoclonal benigna y estable, que para su transformación neoplásica necesitaría un segundo evento desencadenante. Para determinar esto sería interesante el estudio de la expresión génica de estos subtipos de gammapatía y observar si existe alguna diferencia entre ambos.

Asociaciones sistémicas

Las manifestaciones sistémicas de las gammapatías monoclonales son poco frecuentes, pero muy variadas. La neuropatía periférica no es infrecuente: cerca de 10% de los pacientes con gammapatía monoclonal de significado incierto la padecen y puede estar asociada con un anticuerpo monoclonal con reactividad a la glicoproteína

**Cuadro 2.** Criterios diagnósticos de gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI), mieloma múltiple y otros

Variable	GMSI	Mieloma múltiple asintomático	Mieloma múltiple	Macroglobulinemia de Waldenström	Amiloidosis primaria
Células plasmáticas de médula ósea (%)	< 10	≥ 10	≥ 10	> 10	< 10
Proteínas monoclonales (g/dL)	y < 3	y o ambas ≥ 3	y o ambas ≥ 3	y > 3	y < 3
Manifestaciones clínicas	Ausentes	Ausentes	Existentes	Existentes	Existentes

asociada con la mielina. La neuropatía periférica es la única complicación neurológica clínicamente significativa de la gammapatía monoclonal de significado incierto. La mayor parte es IgG; sin embargo, la gammapatía IgM es la responsable de la mayor parte de los casos de síntomas de neuropatía (típicamente con cadenas alfa). Esto probablemente se debe al hecho de que la IgM es el anticuerpo más susceptible a una reacción cruzada con antígenos neuronales (60%), seguido por IgG (30%) e IgA (10%).

Las manifestaciones neurológicas de las gammapatías monoclonales consisten principalmente en neuropatías periféricas. En la serie de pacientes con gammapatía monoclonal de significado incierto, la prevalencia de la neuropatía sintomática es de 8 a 36%. La gammapatía monoclonal IgM es más frecuente (60%) que la IgG o IgA (10%). Por el contrario, la gammapatía monoclonal es principalmente del tipo IgM en 10% de los casos de neuropatías periféricas aisladas.¹⁸ En la gammapatía monoclonal IgM se observó neuropatía sintomática incluso en 50% de los pacientes.

Las neuropatías periféricas suelen ser simétricas y predominantemente distales. En al menos dos tercios de los casos, la neuropatía está vinculada con la actividad de anticuerpos IgM contra los antígenos neuronales (por lo general, glicoproteína asociada con la mielina, sulfátidos

o gangliósidos).¹⁸ En el Cuadro 4 se resume la relación entre las alteraciones de células plasmáticas y neuropatía periférica.

Neuropatías asociadas con la actividad antiglicoproteína asociada con la mielina

La actividad antiglicoproteína asociada con la mielina se reporta en casi 50% de las neuropatías asociadas con gammapatía monoclonal IgM¹³ y casi 80% de los casos se trata de gammapatía monoclonal de significado incierto. La neuropatía es distal, simétrica y con sensibilidad alterada, acompañada de temblor de las extremidades superiores; la progresión es gradual. Los estudios electrofisiológicos muestran neuropatía desmielinizante. La biopsia de nervio muestra desmielinización segmentaria con vainas de mielina anormalmente espaciadas.

Neuropatías asociadas con actividad antisulfátido

La actividad antisulfátido de IgM se asocia con neuropatías axonales (principalmente sensoriales) y neuropatías desmielinizantes sensorio-motoras.¹⁸

Neuropatías asociadas con actividad antigangliósido (síndrome CANOMAD)

La gammapatía monoclonal IgM puede tener actividad de anticuerpos contra gangliósidos

Cuadro 3. Definiciones de las gammapatías monoclonales: gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) y trastornos relacionados (Continúa en la siguiente página)

Tipo de gammapatía monoclonal	Premalignidad con riesgo bajo de progresión (1-2% por año)	Premalignidad con riesgo alto de progresión (10% anual)	Maligno
Gammapatías monoclonales IgG e IGA (no IgM)	IgM no GMSI Deben cumplirse los tres criterios: -Proteína monoclonal en suero menor de 3 g/dL -Células plasmáticas clonales de la médula ósea menores de 10% -Ausencia de daño de órgano, como hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia y lesiones óseas que pueden atribuirse al trastorno proliferativo de células plasmáticas	Mieloma múltiple latente Ambos criterios deben cumplirse: -Proteína monoclonal en suero (IgG o IgA) mayor o igual a 3 g y células plasmáticas en la médula ósea, o ambas, mayores o iguales a 10% -Ausencia de daño de órgano, como lesiones óseas líticas, anemia, hipercalcemia o insuficiencia renal que pueden atribuirse a células plasmáticas de algún trastorno proliferativo	Mieloma múltiple Los tres criterios deben cumplirse, excepto como se indica: -Células clonales plasmáticas en la médula ósea mayores o iguales a 10% -Presencia en suero o proteína monoclonal urinaria (excepto en pacientes con mieloma múltiple no secretor) -Evidencia de daño de órgano que puede atribuirse a un trastorno subyacente proliferativo de células plasmáticas, específicamente: -Hipercalcemia: calcio sérico mayor de 11.5 mg/dL Insuficiencia renal: creatinina sérica mayor a 2 mg/dL o aclaramiento estimado menor de 40 mL/min -Anemia: normocítica, normocrómica, con un valor de hemoglobina menor de 2 g/dL por debajo del límite inferior de la normalidad o con un valor de hemoglobina menor de 10 g/dL -Lesiones óseas: las lesiones líticas u osteopenia severa se atribuyeron a un trastorno proliferativo celular o a fracturas patológicas
Gammapatías monoclonales de cadenas ligeras	GMSI-cadena ligera Todos los criterios deben cumplirse: -Relación de cadena ligera libre anormal (menor de 0.26 o mayor de 1.65)	Proteinuria idiopática de Bence-Jones Todos los criterios deben cumplirse: -Proteína monoclonal urinaria en proteínas en la orina	Cadena ligera en mieloma múltiple -Mieloma múltiple como iguales, excepto sin evidencia de expresión de inmunoglobulina de la cadena pesada

Cuadro 3. Definiciones de las gammapatías monoclonales: gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) y trastornos relacionados (Continúa en la siguiente página)

Tipo de gammapatía monoclonal	Premalignidad con riesgo bajo de progresión (1-2% por año)	Premalignidad con riesgo alto de la progresión (10% anual)	Maligno
Gammapatía monoclonal IgM GMSI	<ul style="list-style-type: none"> -Aumento de la concentración adecuada de involucrados de la cadena ligera (aumento de cadena ligera kappa en pacientes con relación de más de 1.65 y el aumento de lambda de cadena ligera en pacientes con relación de menos de 0.26) -Ninguna expresión de inmunoglobulina de cadena pesada de inmunofijación -Células plasmáticas clonales de la médula ósea menores a 10% <p>Ausencia de daño de órgano, como hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia y lesiones óseas que pueden atribuirse al trastorno proliferativo de células plasmáticas</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Electroforesis mayor o igual a 500 mg por 24 horas y células clonales plasmáticas de la médula ósea mayores o iguales a 10% -Ninguna expresión de inmunoglobulina de cadena pesada de inmunofijación -Ausencia de daño de órgano, como hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia y lesiones óseas que pueden atribuirse al trastorno proliferativo de células plasmáticas 	<p>Macroglobulinemia de Waldenström asintomática</p> <p>Ambos criterios deben cumplirse:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Proteína monoclonal en suero menor de 3 g/dL <p>-Linfoplasmocitarios de células clonales de la médula ósea menores de 10%</p>
			<p>Macroglobulinemia de Waldenström</p> <p>Todos los criterios deben cumplirse:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Gammapatía monoclonal IgM (independientemente del tamaño de la proteína M), mayor o igual a 10% de la infiltración linfoplasmacítica de la médula ósea (generalmente intertrabecular) por linfocitos pequeños que exhiben diferenciación celular plasmática y un inmunofenotipo típico (por ejemplo, IgM+ superficie, CD5+/CD10, CD19+, CD20+, CD23) que excluye satisfactoriamente otros trastornos linfoproliferativos, incluyendo leucemia linfocítica crónica y linfoma de células del manto -Evidencia de anemia, síntomas constitucionales, hiperviscosidad, linfadenopatía o hepatoesplenomegalia que puede atribuirse al trastorno linfoproliferativo subyacente



Cuadro 3. Definiciones de las gammapatías monoclonales: gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) y trastornos relacionados (Continuación)

Tipo de gammapatía monoclonal	Premalignidad con riesgo bajo de progresión (1-2% por año)	Premalignidad con riesgo alto de progresión (10% anual)	Maligno
	-Ausencia de daño de órgano, como anemia, síntomas constitucionales, hiperviscosidad, linfadenopatía, hepatoesplenomegalia o que puede atribuirse al trastorno linfoproliferativo subyacente		<p>Todos los criterios deben cumplirse:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Trastorno proliferativo monoclonal sintomático de las células plasmáticas, caracterizado por un suero de proteína monoclonal IgM, independiente de su tamaño -La existencia de 10% de células plasmáticas en la biopsia de médula ósea -Existencia de lesiones óseas líticas relacionadas con enfermedad de células plasmáticas subyacente y la traslocación (11;14), o ambas, en la fluorescencia de hibridación <i>in situ</i>

Cuadro 4. Alteraciones de células plasmáticas y neuropatía periférica

Neuropatía periférica	Enfermedades asociadas	IG	Incidencia de neuropatía periférica	Síntomas	Tratamiento
Neuropatía desmielinizante sensitiva mayor que la motora	GMSI anti-GAM positivos	IgM	37% GMSI	Marcha atáxica progresiva lenta, temblor, deformidad en las articulaciones, Romberg positivo en hombres mayores de 50 años, curso favorable	Conservador, vigilancia; en casos severos se sugiere esteroides, plasmaféresis, quimioterapia, Ig, rituximab
	MW anti-GAM positivos		5% WM		
	GMSI anti-GAM negativos	IgG, IgA		Crónico, simétrico, progresivo, sensibilidad distal o sensitiva motora	Conservador
	MW anti-GAM negativos	IgM		CIDP similar	Tratar la enfermedad de base

MM: mieloma múltiple; MW: macroglobulinemia de Waldström; CIPD: polineuropatía desmielinizante crónica periférica; GAM: glicoproteína asociada con la mielina; Ig: inmunoglobulina.



(GQ1b, GD1b, GT1b, GD3 y GD2). En estos casos, la neuropatía es sensorial, con ataxia, y puede o no haber afección motora, así como oftalmoplejía recurrente y actividad de la inmunoglobulina monoclonal dirigida contra el antígeno Pr2 de la membrana del eritrocito (crioaglutininas). Para este síndrome se propuso el acrónimo CANOMAD, por las siglas en inglés de Chronic Ataxic Neuropathy, Ophthalmoplegia, IgM Monoclonal protein, cold Agglutinins, and Disialosyl Antibodies; en español: neuropatía crónica atáxica con oftalmoplejía, proteína M, crioaglutininas y anticuerpos antidisialosil.¹⁸

Neuropatías sin actividad de anticuerpos

Éstas representan aproximadamente un tercio de las neuropatías asociadas con gammapatía monoclonal de IgM. En esta configuración, la gammapatía monoclonal de IgM está vinculada con la enfermedad de Waldenström o linfoma en dos tercios del total de casos y otros mecanismos pueden estar implicados, como vasculitis, crioglobulininas, hiperviscosidad, amiloidosis, etcétera. Las manifestaciones clínicas tienden a consistir en mononeuritis o multineuritis, en lugar de polineuropatía.

Neuropatías y gammapatías monoclonales IgG

La relación entre neuropatías y gammapatías monoclonales por IgG es mucho menos evidente que con IgM. La actividad de anticuerpos contra las glicoproteínas del nervio se demuestra con poca frecuencia en la práctica; por tanto, no es necesario buscar esta actividad en un paciente con IgG.

Neuropatía relacionada con gammapatía monoclonal

La mayoría de los casos de neuropatía por gammapatía monoclonal de significado incierto

se deben a gammapatía monoclonal por IgG. La prevalencia de la neuropatía sintomática es de aproximadamente 3%. La mitad de los pacientes tienen síntomas de neuropatía desmielinizante crónica, muy similares a los de la polineuritis inflamatoria crónica. Es determinante buscar un plasmocitoma óseo solitario, debido a las implicaciones terapéuticas; algunos casos están relacionados con el mieloma múltiple.

El aspecto más típico es el de una neuropatía secundaria a mieloma en forma de osteocondensación; en esta forma poco frecuente de mieloma, la neuropatía aparece en incluso 50% de los casos y a menudo es la primera manifestación. Estos pacientes tienen una evolución rápida inicial de neuropatía sensorial, con la participación axonal que conduce a déficit motor severo.

Neuropatías y gammapatías monoclonales IgA

Es una afección poco frecuente y su vínculo no está establecido de manera formal. Independientemente del tipo de gammapatía monoclonal, la gammapatía monoclonal de significado incierto asociada con una neuropatía periférica parece llevar a mayor riesgo de transformación maligna que en la población general con gammapatía monoclonal de significado incierto. En una serie de 176 pacientes, la tasa anual de transformaciones malignas fue de 3%, en comparación con 1% en la población general.¹⁸

Diagnóstico

La gammapatía monoclonal de significado incierto se detecta, por lo general, después de un análisis de sangre de rutina, al revelar una concentración elevada de las proteínas totales (y la electroforesis de proteínas del suero de seguimiento muestra un pico monoclonal). Esta gammapatía por lo regular es un hallazgo

incidental, porque los pacientes suelen ser asintomáticos. El examen físico es normal cuando una gammapatía monoclonal se debe a gammapatía monoclonal de significado incierto. La palidez, dolor de huesos o masas de tejidos blandos sugieren mieloma; mientras que la hepatoesplenomegalia, la púrpura y el edema son característicos de la macroglobulinemia de Waldenström o amiloidosis.¹⁹ Se recomienda solicitar los estudios mencionados en el Cuadro 5 para los pacientes con sospecha de gammapatía monoclonal de significado incierto.

La electroforesis de proteínas es el método preferido para la detección de una proteína monoclonal. La inmunofijación distinguirá la clase de inmunoglobulina y tipo de cadena ligera en cuestión. Utilizar la densitometría para la medición de la proteína monoclonal en suero, mediante electroforesis, es más fiable y menos costoso. Los pacientes con mieloma múltiple de cadenas ligeras por lo regular tienen una concentración sérica de proteínas monoclonales muy baja; sin embargo, la excreción de la cadena ligera en orina suele superar 1 g en 24 horas. La medición de β_2 -microglobulina, sugerido anteriormente como parte de la evaluación basal y el seguimiento, no demostró ser predictiva de la transformación maligna. El aspirado de médula

ósea y la biopsia de hueso generalmente se realizan para descartar el diagnóstico de mieloma múltiple. La concentración de proteína monoclonal menor de 3 g/dL, la ausencia de una cantidad sustancial de cadenas ligeras en orina y un aspirado de médula ósea con células plasmáticas menor de 10% (en ausencia de lesiones osteolíticas, anemia, hipercalcemia e insuficiencia renal) son criterios consistentes para pensar en el diagnóstico de gammapatía monoclonal de significado incierto.²⁰

Pocos estudios describen las anomalías cromosómicas encontradas en las enfermedades precursoras del mieloma múltiple. La escasez de células plasmáticas en la médula ósea de estos pacientes, junto con la baja capacidad proliferativa de estas células, son una barrera para el establecimiento de un cariotipo.

El análisis de hibridación fluorescente *in situ* podría ser una alternativa en el estudio de los antecedentes genéticos de discrasias de células plasmáticas. Se estudiaron cambios citogenéticos, como supresión, delección de p53, translocación del locus de la cadena pesada y ploidía, en todos los grupos de discrasias de células plasmáticas. La mayoría de los pacientes tenían al menos una alteración cromosómica para la región estudiada (89% en gammapatía monoclonal de significado incierto, 98% en mieloma múltiple asintomático y 99% en mieloma múltiple). La incidencia de la delección 16q23 y TP53 también aumentó de manera progresiva y significativa de gammapatía monoclonal de significado incierto a mieloma múltiple. Una nueva disposición que involucra el locus de la cadena pesada se detectó con frecuencias similares para: t (6; 14), t (11; 14) y t (14; 16), t (4; 14), mismas que eran poco frecuentes en la gammapatía monoclonal de significado incierto, pero mostraron la misma incidencia en mieloma múltiple asintomático y en mieloma múltiple. Estos resultados ponen

Cuadro 5. Estudios requeridos por sospecha de gammapatía monoclonal de significado incierto

Historia clínica completa y examen físico
Concentración de hemoglobina
Calcio sérico y creatinina sérica
Estudios de proteínas como: concentración total de proteínas y electroforesis de proteínas séricas (pico monoclonal de proteínas séricas)
Proteínas de 24 horas y electroforesis urinaria (pico monoclonal urinario)
Inmunofijación sérica y urinaria (tipo de pico monoclonal)
Determinación de cadenas ligeras, con radio (kappa y lambda)
Aspirado de médula ósea
Serie ósea



de manifiesto que ninguna de las aberraciones cromosómicas son exclusivas de un solo grupo de diagnóstico, sino que son consistentes en muchos eventos oncogénicos de superposición de gammapatía monoclonal de significado incierto a mieloma múltiple.²⁰ Otros factores que son estudiados son la angiogénesis medular, mutaciones del oncogén N-Ras y K-Ras y el porcentaje de células plasmáticas circulantes; sin embargo, su valor pronóstico y utilidad clínica aún no están claramente establecidos. Se recomienda el control de estos pacientes con proteinograma electroforético cada seis meses y si permanecen estables, pueden controlarse cada dos a tres años, si no aparecen síntomas sugerentes de malignización. Los pacientes con riesgo intermedio o alto deben tener un seguimiento cada seis meses y luego cada año, de por vida.²⁰

Clasificación de riesgo

La progresión de gammapatía monoclonal de significado incierto a un trastorno proliferativo de células plasmáticas sintomático o trastorno linfoproliferativo es de 1% por año. Ningún factor puede diferenciar si un paciente con gammapatía monoclonal de significado incierto tendrá un curso clínico benigno, maligno o linfoproliferativo. Numerosos estudios investigaron los posibles predictores de progresión de la enfermedad. De éstos, tres factores de riesgo se combinaron para crear un modelo de estratificación de riesgos, que es útil para predecir el riesgo de progresión de la gammapatía monoclonal de significado incierto (no-IgM e IgM) a mieloma múltiple o una enfermedad maligna relacionada¹⁹ (Cuadro 6).

Tratamiento

En el caso de las gammapatías asintomáticas se recomienda observar y esperar hasta que la enfermedad sea sintomática. Sin embargo, los ensayos clínicos se realizaron en pacientes asin-

tomáticos para retrasar la progresión a alguna enfermedad sintomática. Los medicamentos prescritos en los tratamientos recientes contra mieloma múltiple tienen menos efectos secundarios que las quimioterapias convencionales y pueden tomarse en consideración para retrasar la aparición de una enfermedad sintomática; no obstante, el tratamiento de los trastornos de células plasmáticas asintomáticos podría conducir a la resistencia a los medicamentos o a la selección clonal de una enfermedad más agresiva. Los tratamientos que principalmente se probaron en mieloma incluyen agentes alquilantes como melfalán, fármacos inmunomoduladores como talidomida y, más recientemente, lenalidomida, bisfosfonatos (ácido zoledrónico), pamidronato, antagonista del receptor de la interleucina tipo 1 y curcumina. No se observó ninguna ventaja en la supervivencia global en los pacientes tratados en comparación con los no tratados y, además, diferir el tratamiento resultó ser una alternativa razonable, porque no se encontró ventaja alguna cuando se inició el tratamiento al momento del diagnóstico. Los bisfosfonatos entraron en la práctica clínica como complemento útil para el tratamiento sintomático de mieloma múltiple y en ensayos

Cuadro 6. Factores de riesgo

El suero de proteína monoclonal menor o igual a 1.5 g/dL
No-IgG GMSI (es decir, IgA, IgM, IgD, GMSI)
Relación de cadenas ligeras libres en suero anormal (es decir, la relación de kappa para lambda en cadenas ligeras libres menor de 0.26 o mayor de 1.65)
El riesgo absoluto de progresión de la enfermedad de más de 20 años para los pacientes con diversas combinaciones de factores de riesgo es:

- Tres factores de riesgo (riesgo alto de GMSI) -58%
- Dos factores de riesgo (riesgo alto-intermedio de GMSI) -37%
- Un factor de riesgo (riesgo intermedio-bajo de GMSI) -21%
- No hay factores de riesgo (riesgo bajo de GMSI) -5%

GMSI: gammapatía monoclonal de significado incierto.

controlados redujeron los eventos relacionados con el esqueleto. Por tanto, algunos ensayos investigaron sus posibles efectos antitumorales y su capacidad potencial para reducir el recambio óseo en pacientes con mieloma múltiple asintomático. A grandes rasgos, las polineuropatías secundarias a gammaglobulina monoclonal de significado incierto aparecen de manera insidiosa y progresan lentamente durante meses o años. La forma más común de aparición es distal, simétrica y sensitivo-motora. La forma menos frecuente de aparición es la neuropatía predominantemente sensitiva, que afecta a aproximadamente 20% de los pacientes.²¹ Las extremidades inferiores se ven afectadas antes y en mayor medida que las superiores. Los reflejos de estiramiento muscular están disminuidos o ausentes. Los estudios electrofisiológicos comúnmente muestran evidencia de desmielinización y degeneración axonal. Las biopsias de nervio sural muestran la pérdida de fibras nerviosas de manera segmentaria.²¹

El tratamiento de la enfermedad de células plasmáticas subyacente es, a menudo, ineficaz en el control o alivio de la neuropatía, e incluso, el tratamiento de la malignidad subyacente puede causar o exacerbar la neuropatía. El tratamiento sintomático es necesario, aunque no siempre tiene éxito. El daño al sistema nervioso central es poco frecuente, puede tener distintas causas y síntomas y, por lo general, conlleva un mal pronóstico, con opciones de tratamiento limitadas.

CONCLUSIÓN

En este trabajo se revisaron los criterios diagnósticos de las alteraciones de las células plasmáticas, con la finalidad de insistir en la posible evolución de la benignidad a la malignidad de estas alteraciones, como es el caso de la progresión de la gammaglobulina monoclonal de significado incierto a mieloma múltiple, amiloidosis primaria u otra discrasia sanguínea, en un porcentaje

pequeño de 1% al año. Durante esta revisión se mencionaron las complicaciones sistémicas más frecuentes, principalmente neurológicas, debido a que en pacientes con cuadros sugerentes de neuropatías, cuya causa es difícil de determinar o incierta, es importante realizar un abordaje diagnóstico extenso. No debemos limitarnos a tratar de encontrar una causa mecánica, que aunque suele ser un hallazgo frecuente, no es la única posibilidad diagnóstica. En el estudio del paciente con datos clínicos de neuropatía, debemos incluir hipótesis metabólicas, degenerativas, secundarias a sobrepeso y obesidad, malformaciones anatómicas y, en este caso, secundarias a proliferación de células plasmáticas. Debido a la alta incidencia y prevalencia de enfermedades linfoproliferativas en el mundo, es nuestro compromiso reconocer enfermedades como la gammaglobulina monoclonal de significado incierto para proveer una atención médica adecuada a los pacientes, así como un seguimiento estrecho para identificar cualquier indicio de progresión a malignidad. El reconocimiento del trastorno de células plasmáticas subyacente es de gran importancia porque requiere un diagnóstico, vigilancia y tratamiento adecuados, siempre y cuando esté indicado.

REFERENCIAS

1. De Rivas Otero B, Álvarez Álvarez B. Gammaglobulina monoclonal de significado incierto. A propósito de un caso. 2006;32:1-6.
2. Kyle RA, Therneau TM. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2006;354:1362-1369.
3. Presto DL, Kusumi S, Tomonaga M, et al. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950-1987. *Radiat Res* 1994;137:68-97.
4. Avet-Loiseau H, Li C, Magrangeas F, et al. Prognostic significance of copy-number alterations in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2009;27:4585-4590.
5. Zhan F, Hardin J, Kordsmeier B, et al. Global gene expression profiling of multiple myeloma, monoclonal gammopathy of undetermined significance, and normal bone marrow plasma cells. *Blood* 2002;99:1745-1757.
6. Willis TG, Dyer MJ. The role of immunoglobulin translocations in the pathogenesis of B-cell malignancies. *Blood* 2000;96:808-822.



7. Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J, et al. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia* 2009;23:2210-2221.
8. Fonseca R, Barlogie B, Bataille R, et al. Genetics and cytogenetics of multiple myeloma: a workshop report. *Cancer Res* 2004;64:1546-1558.
9. Fonseca R, Bailey RJ, Ahmann GJ, et al. Genomic abnormalities in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2002;100:1417-1424.
10. Bergsagel PL, Kuehl WM. Chromosome translocations in multiple myeloma. *Oncogene* 2001;20:5611-5622.
11. Fonseca R, Blood E, Rue M, et al. Clinical and biologic implications of recurrent genomic aberrations in myeloma. *Blood* 2003;101:4569-4575.
12. Magrangeas F, Lodé L, Wuilleme S, et al. Genetic heterogeneity in multiple myeloma. *Leukemia* 2005;19:191-194.
13. Jego G, Bataille R, Geffroy-Luseau A, et al. Pathogen-associated molecular patterns are growth and survival factors for human myeloma cells through Toll-like receptors. *Leukemia* 2006;20:1130-1137.
14. Mantovani A, Garlanda C. Inflammation and multiple myeloma: the Toll connection. *Leukemia* 2006;20:937-938.
15. Bohnhorst J, Rasmussen T, Moen SH, et al. Toll-like receptors mediate proliferation and survival of multiple myeloma cells. *Leukemia* 2006;20:1138-1144.
16. Mariel Emilce Alejandre, Federico Sackmann, et al. Gammopathy monoclonal de significado incierto: factores de pronóstico, evolución y riesgo. *Acta Bioquim Clin Latinoam* 2013;47:71-84.
17. Bories C, Jagannath S. Asymptomatic monoclonal gammopathies. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk* 2014;14:78-86.
18. Decaux O, et al. Systemic manifestations of monoclonal gammopathy. *Eur J Intern Med* 2009;20:457-461.
19. Bladé J. Clinical practice. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2006;355:2765-2770.
20. Rajkumar SV, Lacy MQ. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. *Blood Rev* 2007;21:255-265.
21. Sobol U. Neurologic aspects of plasma cell disorders. *Handb Clin Neurol* 2014;120:1083-1099.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.