

Gammapatía monoclonal de evolución atípica

M. SAGÜÉS, J. DÍAZ-SANTA, R. LÓPEZ-MARTOS, N. DE LA OSSA, E. TUSET

ICO-Girona/HospitalUniversitari Dr. Josep Trueta. Girona

Historia clínica

Varón de 48 años con antecedentes patológicos de hipertensión arterial, dislipemia tipo hipercolesterolemia e ictus hemorrágico en 2007. El paciente fue diagnosticado de una banda monoclonal IgM en 2008 (componente monoclonal de 5,8 g/L). En el mielograma se observaba una médula con un 5% de células plasmáticas de pequeño tamaño, sin aparente dismorfia, junto a un 7% de linfocitos, algunos de morfología linfoplasmocitaria (Figura 1). Con el diagnóstico de gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI), el paciente siguió controles periódicos hasta junio de 2012, cuando aumentaron los dolores óseos, motivo por el que consultó al Servicio de Hematología.

Pruebas complementarias

Realizadas en junio de 2012.

Hemograma: leucocitos $7,3 \times 10^9/L$ con fórmula normal; Hb 125 g/L, Hto. 36%; plaquetas $215 \times 10^9/L$.

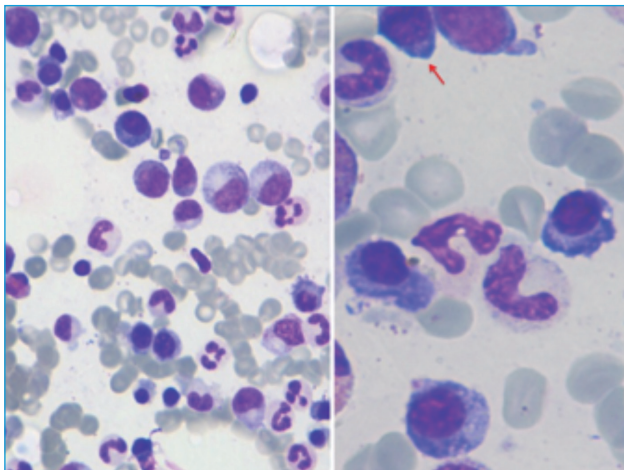


Figura 1. Aspirado de médula ósea 2008. Presencia de algunas células plasmáticas de pequeño-mediano tamaño junto a alguna de aspecto linfoplasmocitario (May-Grünwald-Giemsa $\times 400-1.000$).

Bioquímica plasmática: Cr 1,2 mg/dL; uratos 11 mg/dL; Ca^{++} 12 mg/dL; GGT 227 U/L; GPT 109 U/L; FA 199 U/L; K^+ 5,6 mEq/L; proteínas 8,4 g/dL y β_2 -microglobulina 1,7 mg/L. El proteinograma presentaba un pico monoclonal en la banda γ del 26%, equivalente a 19,70 g/L, con una dosificación de IgM 2.400 mg/L. La inmunofijación de cadenas ligeras en suero mostró unas cadenas ligeras λ 18,5 mg/dL, índice $\kappa/\lambda < 0,1$. Proteínas en orina de 1,09 g/24 h y la inmunofijación de cadenas ligeras en orina de 24 h mostró una banda monoclonal λ 37,2 mg/dL.

Se realizó una RM que mostraba lesiones osteolíticas D6-D12 con colapso de cuerpos vertebrales. Presencia en la zona de L2 de un proceso neoformativo.

El mielograma mostraba una médula con celularidad abundante, con disminución proporcional de las series granulocítica y eritroide por la presencia de un 20% de células plasmáticas, en las que se apreciaban formas de pequeño tamaño junto a otras de mayor tamaño binucleadas o con citoplasma amplio. Así mismo, había un 16% de linfocitos algunos de morfología linfoplasmocítica (Figura 2A). El estudio del inmunofenotipo mostraba un 10% de células plasmáticas de fenotipo aberrante: CD19 +20%, CD56 negativo y CD45 débil, así como un 4% de linfocitos B sin expresión anómala de marcadores pan-B. Se observaba una expresión anómala de la cadena de restricción λ , probablemente debido a las células plasmáticas CD19+ (Figura 2B). El cariotipo fue normal, mientras que el estudio de FISH sobre selección de células CD138 mostró reordenamiento de IgH/CCND1.

Evolución

Dada la progresión a mieloma múltiple estadio III de DS/IPS de I, el paciente inició tratamiento con bortezomib y dexametasona por un total de 4 ciclos. Alcanzó la remisión completa con inmunofijación negativa y desaparición de la tumoración de partes blandas. Dada la buena respuesta, se le realizó un trasplante autólogo de progenitores de sangre periférica (TASPE) en diciembre de 2012, permaneciendo en remisión.

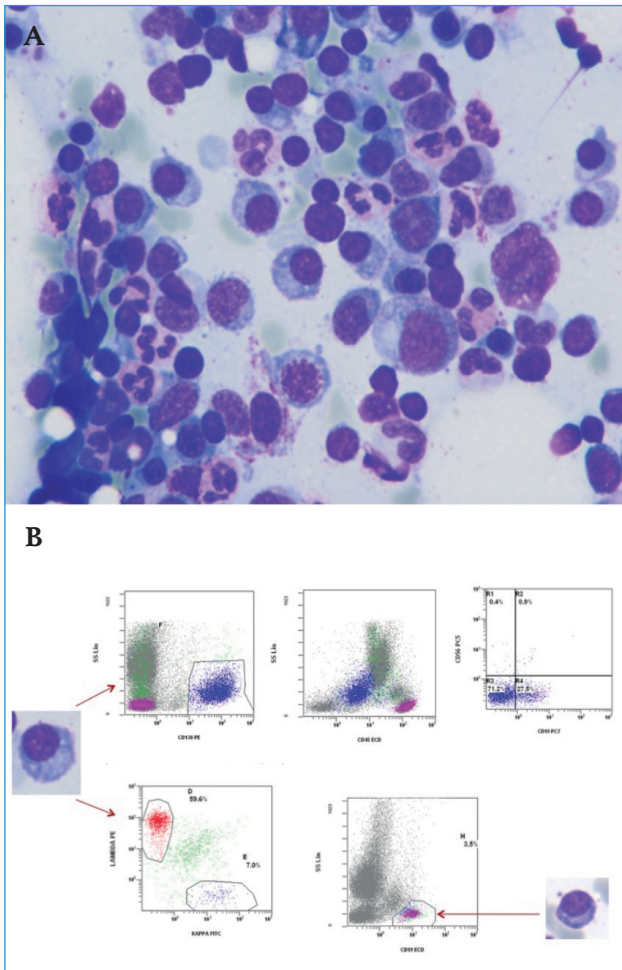


Figura 2. A. Aspirado de médula ósea en 2012 con presencia de abundantes células plasmáticas de morfología y atipia heterogénea junto a algunas linfoplasmocitarias (May-Grünwald-Giemsa $\times$ 600). B. El estudio de inmunofenotipo de médula ósea mostraba 10% de células plasmáticas de fenotipo aberrante (CD19 +20%, CD56 neg y CD45 débil) junto a 4% de linfocitos B (CD19) expresión de marcadores pan-B. Se observaba una expresión anómala de la cadena de restricción λ , en la que probablemente estén las células plasmáticas.

ciendo el paciente en respuesta completa estable clínica y biológicamente hasta junio de 2013. En ese momento se objetivó una nueva progresión biológica con reaparición del componente monoclonal, banda monoclonal 8,1 g/dL con inmunofijación positiva tipo IgM- λ . Se decidió la abstención terapéutica dada la ausencia de síntomas CRAB. Sin embargo, la banda monoclonal fue aumentando progresivamente hasta alcanzar una banda monoclonal IgM de 27 g/dL en julio de 2014. En octubre precisó ingreso por progresión clínica e importante deterioro del estado general, con las siguientes pruebas complementarias:

Hemograma: leucocitos $8,4 \times 10^9/L$ (fórmula normal); Hb 73 g/L; Hto. 21%, VCM 102 fl; plaquetas

$163 \times 10^9/L$. VSG 16 mm/1^a h. Fase plasmática de la coagulación: AP 69%.

Bioquímica plasmática: glucosa 102 mg/dL; urea 106 mg/dL; Cr 5,94 mg/dL; GOT 82 U/L; GGT 353 U/L; K 5,6 mEq/L; proteínas totales 13,6 g/L y β_2 -microglobulina 23 mg/L. El proteinograma mostraba una banda monoclonal- γ de 75 g/dL (60%), con una dosificación IgM 12.500 mg/dL. La inmunofijación de cadenas ligeras en suero mostró unas cadenas ligeras λ 8370 mg/dL, índice $\kappa/\lambda < 0,1$. Las proteínas orina 7,95 g/24 h, con un aclaramiento de creatinina de 11 mL/min y una inmunofijación de las cadenas ligeras en orina con una intensa banda monoclonal λ de 1.040 mg/dL.

En la RM se observaba la presencia de lesiones líticas en D8-D9, además de una masa que afectaba partes blandas en la zona epidural y paravertebral derecha.

Se realizó un nuevo estudio de médula ósea en el que se objetivó una infiltración por células plasmáticas del 72%, con distribución irregular así como disminución proporcional del resto de las series. A diferencia de los mielogramas previos, las células plasmáticas eran de mayor tamaño, con notable anisocariosis, así como asincronismo madurativo. Destacaba la presencia de una llamativa y abundante degeneración vacuolar citoplasmática de tamaño variable que, en algunos casos, casi ocupaban todo el citoplasma (Figura 3). Pese a la infiltración observada por citometría, solo se detectó un 7% de células plasmáticas CD138/CD38, con las mismas características fenotípicas que el estudio previo de 2012: CD56neg, expresión débil CD45 y parcial de CD19 así como CD20 88%, fenotipo compatible con mieloma IgM linfoplasmocítico. Al igual que en 2012, el cariotipo de médula ósea fue normal, mientras que

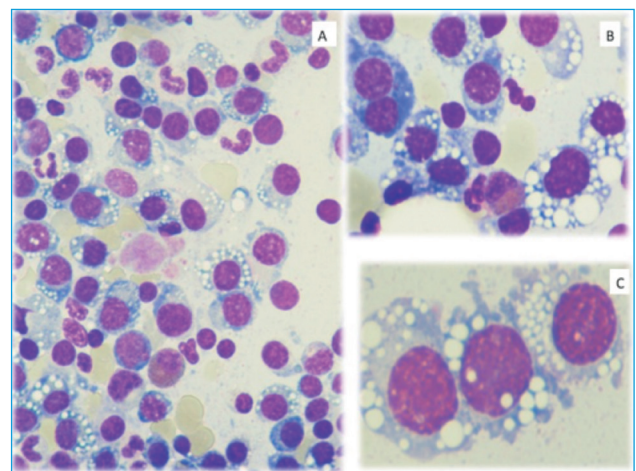


Figura 3. Aspirado de médula ósea 2014. A. Destaca la presencia de abundantes células plasmáticas de tamaño medio-grande junto a abundantes vacuolas citoplasmáticas (May-Grünwald-Giemsa x 400). B y C. Imagen con más detalle de dichas células, así como de las vacuolas citoplasmáticas.

el estudio de FISH sobre selección de células CD138 mostraba reordenamiento de IgH/CCND1 positivo con múltiples señales de hibridación (Figura 4). Así mismo, el estudio molecular de la mutación L265P del gen MYD88 fue negativa. La biopsia de médula ósea mostró los mismos resultados que el mielograma, con una intensa expresión de CD138 así como de CD20 de Ciclina D1, mum-1 y lambda (Figura 5).

Pese a la administración de bortezomib y dexametasona el paciente fue exitus vitae a las pocas semanas.

Discusión

El mieloma múltiple (MM) tipo IgM y el linfoma no hodgkiniano tipo linfoplasmocítico (LNH-LPL) son dos neoplasias hematológicas que comparten la presencia de una banda monoclonal tipo IgM pero que deben ser diferenciadas¹. El MM IgM es muy infrecuente, 0,5% de todos los mielomas², y esto dificulta su diagnóstico diferencial con las neoplasias linfoproliferativas B (SLPB), que cursan con una banda monoclonal tipo IgM asociada. Este diagnóstico diferencial es fundamental, ya que cursan con presentaciones clínicas diferentes y el tratamiento y pronóstico de ambas entidades no es el mismo.

El MM tipo IgM, al diagnóstico, suele presentar un estadio avanzado con signos clínicos tipo CRAB (hipercalcemia, anemia, insuficiencia renal y lesiones líticas), a diferencia del caso que nos ocupa, que se diagnosticó en fase de GMSI. Dicha clínica CRAB nos permite distinguir esta entidad del LNH-LPL y otros, como el LNH de células del manto con diferenciación linfoplasmocítica (LNH-LCM). La clínica CRAB es sugestiva pero no patognomónica de este u otros mielomas, ya que los SLPB también pueden cursar con daño orgánico, por lo que el estudio citomorfológico medular con aspirado

y biopsia, así como estudios citogenéticos (cariotipo y FISH) y moleculares (reordenamiento de la ciclina D1 y mutación MYD88) son necesarios, ya que nos permiten realizar un mejor y más correcto diagnóstico²⁻³.

En el mielograma del MM tipo IgM normalmente se observa un infiltrado por células plasmáticas superior al 10% con una morfología variable, desde una mínima atipia a signos claros de atipia, una elevada relación núcleo citoplasma, presencia de cuerpos de Dutcher, etc. Además es habitual ver células plasmáticas de pequeño tamaño con diferenciación linfoplasmocítica², tal y como se objetivaba en los sucesivos mielogramas de este paciente durante toda su evolución. En este caso la atipia de las células plasmáticas, así como su tamaño, fueron aumentando. Destacaba la aparición de abundantes y grandes vacuolas citoplasmáticas en el mielograma de 2014, que morfológicamente recuerdan a las observadas en la enfermedad de las cadenas pesadas.

El inmunofenotipo de las células plasmáticas del MM tipo IgM muestra una expresión intensa de CD38 y CD138², así como positividad a CD79a, típicamente encontrado en células plasmáticas normales y mielomatosas; sin embargo, a diferencia del fenotipo habitual de los plasmocitos patológicos, CD56 es negativo, como también es negativo CD5, marcador que nos ayuda a diferenciarlo del LNH-LCM. La expresión de CD20 es positiva en hasta un 40% de los casos y suele relacionarse con la morfología linfoplasmocítica y células plasmáticas de tamaño pequeño, así como a la t(11;14) (q13;q32)⁵, como ocurría en este caso, mientras que CD117 se encuentra expresado en aproximadamente el 30% de los casos, proporción similar a otros mielomas⁶ y por último el CD19 normalmente es negativo^{4,5}.

Respecto a la biopsia de médula ósea del MM IgM, suele mostrar la presencia de infiltración por células

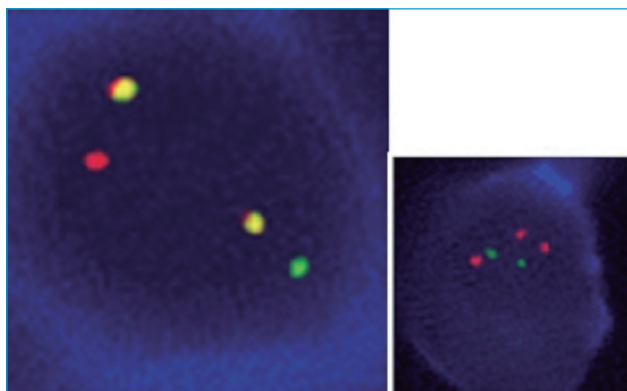


Figura 4. El FISH sobre selección de células CD138 mostraba reordenamiento de IgH/CCND1 positivo con múltiples señales de hibridación.

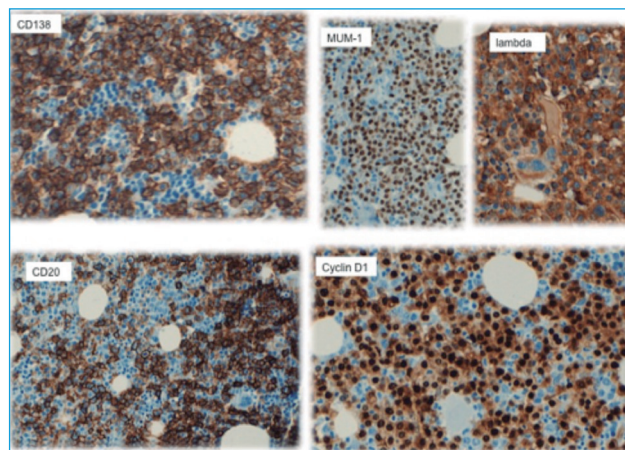


Figura 5. Inmunohistoquímica de médula ósea de 2014. CD138, MUM-1, cadenas ligeras λ CD20 y ciclina D1.

plasmáticas que por estudios inmunohistoquímicos muestran positividad para CD138/CD38/PAX5/MUN1 y la positividad de CD20 normalmente se relaciona con la presencia de CCND1^{2,5}, tal y como mostraba este caso.

En el estudio citogenético del MM tipo IgM suele asociarse hasta en el 73% a la t(11;14)(q13;q32)^{2,7}, tanto en el estudio por FISH como en el cariotipo convencional. Esto nos puede ser de ayuda en el diagnóstico diferencial del LNH-LPL, que normalmente no presenta este reordenamiento, pero que nos debería llevar a realizar el diagnóstico diferencial con el LNH-LCM con diferenciación plasmocítica, el cual suele ser de localización extramedular y su inmunofenotipo e inmunohistoquímica típicamente expresan CD5⁸, a diferencia del mieloma en general y del MM IgM en particular. Por lo que respecta a los estudios moleculares, no hay una alteración asociada a este tipo de MM; sin embargo, es de gran interés realizar el estudio de mutaciones somáticas del gen MYD88 L265P, ya que dicha anomalía se objetiva hasta en un 90% de casos del LNH-LPL, por lo que este tipo de estudio es de gran utilidad en el diagnóstico diferencial de estas entidades.

El pronóstico de los MM IgM es, en general, pobre⁹, pero se ha observado un mejor pronóstico en aquellos mielomas IgM que expresan marcadores linfoides B, tales como el CD20 y/o CD79 en ausencia de expresión de CD56¹⁰. La presencia de la t(11;14)(q13;q32) en este subtipo de mieloma se relaciona con una menor incidencia de alteraciones citogenéticas de alto riesgo como la delección del 13q14 (gen del retinoblastoma), o de muy alto riesgo como t(4;14) y t(14;16)¹⁰. Por último, cabe señalar que incluso en los mielomas que presenta la t(11;14)(q13;q32) la expresión de CD20 selecciona un subgrupo de pacientes con un mejor pronóstico (mayor supervivencia global y supervivencia libre de progresión)¹⁰. Dado que no hay bibliografía al respecto por la falta de series, pondría una frase que lo reflejara más o menos. Respecto al tratamiento, dado lo infrecuente de ese subtipo de MM, no hay datos significativos que indiquen una mejor o peor respuesta a los protocolos terapéuticos actuales.

Para recordar

- El mieloma múltiple IgM es excepcional, 0,5-1% de MM.
- Los criterios clínicos CRAB del mieloma pueden dificultar el diagnóstico en estadios más precoces de MM IgM.
- Es muy importante hacer un buen diagnóstico diferencial, sobre todo con SLPB asociados a banda monoclonal IgM y sobre todo con el Linfoma linfoplasmocítico (LNH-LPL).
- Es de gran importancia diagnóstica el estudio citomorfológico de médula ósea (biopsia/mielograma) junto a estudios genéticos moleculares de CCND1-IgH (ciclina D₁) y mutaciones somáticas de MYD88.

Bibliografía

1. Schuster SR, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. IgM multiple myeloma: Disease definition, prognosis and differentiation from Waldenström's macroglobulinemia. *Am J Hematol* 2010;85(11):853-5.
2. King RL, Howard MT, Hodnefield JM, Morice WG. IgM multiple myeloma, pathological evaluation of a rare entity. *Am J Clin Pathol* 2013;140:519-24.
3. Mori N, Ohwashi M, Yoshinaga K, et al. L265P mutation of the MYD88 gene is frequent in Waldenström's Macroglobulinemia and its absence in myeloma. *PLoS One*. 2013;8(11).
4. Rawstron AC, Orfao A, Beksac M, et al. Report of the European Myeloma Network on multiparametric flow cytometry in multiple myeloma and related disorders. *Haematologica* 2008;93:431-8.
5. Robillard N, Avet-Loiseau H, Garand R, et al. CD20 is associated with a small mature plasma cell morphology and t(11;14) in multiple myeloma. *Blood* 2003;102:1070-1.
6. Li J, Luo SK, Zhang GC, Hong WD, Tong XZ, Zheng AI. Expression of CD117 antigen on multiple myeloma and its significance. 2004;23(8):951-4.
7. Feyler S, O'Connor SJM, Rawstron AC, et al. IgM myeloma: a rare entity characterized by a CD20-CD56-CD117 and t(11;14). *Br J Haematol* 2008;140:547-51.
8. Visco C, Hoeller S, Malik JT et al. Molecular characteristics of mantle cell lymphoma presenting with clonal plasma cell component. *Am J Sur Pathol* 2001;35:177-89.
9. Fan JL, Fu WJ, Shi HT, Zhou F, Yuan ZG, Zhang CY, et al. Chinese J Hematol 2013;34(4):341-4.
10. An G, Xu Y, Shi L, et al. t(11;14) multiple myeloma: a subtype associated with distinct immunological features, immunophenotypic characteristics but divergent outcome. *Leuk Res* 2013;37(10):1251-7.