



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

HOSPITAL ÁNGELES CLÍNICA LONDRES

CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA

**GAMMAPATÍA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO INCIERTO ASOCIADA A
NEUROPATÍA PERIFÉRICA,
REPORTE DE CASO CLÍNICO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA**

**PRESENTADO POR
DRA. ALBA EDNA MORALES HERNÁNDEZ**

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

**DIRECTOR DE TESIS
DR. DANIEL RAMÓN HERNÁNDEZ SALCEDO
2016.
CDMX**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

HOSPITAL ÁNGELES CLÍNICA LONDRES

CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA

**GAMMAPATÍA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO INCIERTO ASOCIADA A
NEUROPATÍA PERIFÉRICA,
REPORTE DE CASO CLÍNICO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA**

**PRESENTADO POR
DRA. ALBA EDNA MORALES HERNÁNDEZ**

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

**DIRECTOR DE TESIS
DR. DANIEL RAMÓN HERNÁNDEZ SALCEDO
2016.**

DEDICATORIAS

A DIOS,

Por guiar mis pasos y darme salud para permitirme llegar hasta el final.

A MIS PADRES Y HERMANOS,

Por guiarme con sus consejos, AMOR, formación y apoyo incondicional.

A PAREJA Y AMIGOS,

ROGELIO PEREZ RODRIGUEZ, Pamela Hernández Ayala, Monserrat Pantoja Morales, Itzayana Hernández Cruz, por su apoyo incondicional.

DR. DR. ENRIQUE GUINCHARD Y SÁNCHEZ,

Por creer en mí, ser un guía en lo profesional, y enseñarme a ser una mejor persona con su ejemplo y apoyo incondicional.

DR. DANIEL RAMÓN HERNÁNDEZ SALCEDO,

Por darme la oportunidad de realizar la especialidad y ser mi maestro durante estos años.

DR. RAÚL VALENCIA LÓPEZ,

Por ser mi maestro a lo largo de estos años, en lo académico, profesional, y como persona.

DR. MANUEL GALLO REYNOSO,

Por ser un guía en lo profesional, y un ejemplo a seguir en todos los aspectos.

**GAMMAPATÍA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO INCIERTO
ASOCIADA A NEUROPATÍA PERIFÉRICA
REPORTE DE CASO CLÍNICO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA**

ÍNDICE

RESUMEN	1
ABSTRACT.....	2
CASO CLINICO.....	3
REVISIÓN DE GAMMAPATÍA MONOCLONAL MÚLTIPLE.....	8
Introducción.....	8
Epidemiología.....	8
Definición.....	9
Translocaciones.....	10
Fisiopatología.....	11
Clasificación.....	12
Diagnóstico.....	17
Tratamiento.....	19
DISCUSIÓN.....	20
CONCLUSIONES.....	20
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFIA.....	21

GAMMAPATÍA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO INCIERTO ASOCIADA A NEUROPATÍA PERIFÉRICA REVISIÓN DE CASO CLÍNICO

Alba Edna Morales-Hernández¹, Leonora Valdez Rojas², Daniel Ramón Hernández Salcedo³

- 1 Residente de tercer año de medicina interna
- 2 Residente de segundo años de medicina interna
- 3 Jefe del servicio de Medicina interna.

HOSPITAL ÁNGELES CLÍNICA LONDRES
SERVICIO MEDICINA INTERNA
Durango 66, Colonia Roma Norte, Delegación Cuauhtémoc, México DF.
draalbamh@hotmail.com

RESUMEN

Las gammapatías monoclonales (GM) constituyen un grupo heterogéneo de trastornos que se caracterizan por la proliferación de células plasmáticas, produciendo inmunoglobulinas iguales entre sí, que reciben el nombre de inmunoglobulinas monoclonales o componente M. Dentro del grupo de gammapatías monoclonales, la gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) es la más común y se define por la presencia de un componente monoclonal IgG, IgA o IgM en suero. Cerca del 10% de los pacientes con GM presentan neuropatía periférica, la cual puede estar relacionada con un anticuerpo monoclonal con reactividad a la glicoproteína asociada a la mielina (GAM). La neuropatía periférica es la única complicación neurológica clínicamente significativa de la GMSI. Presentamos el reporte de un caso de un 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 realizarse exámenes de rutina, se encontró discreta elevación de las proteínas séricas totales a expensas de globulina, motivo por el cual se realizan pruebas complementarias, las cuales reportan aumento de las cadenas ligeras kappa y lambda libres, así como gamma globulina, datos compatibles con gammapatía monoclonal. El estudio de dicho paciente se completa mediante estudios electrofisiológicos y aspirado de médula ósea, los cuales apuntan hacia la misma hipótesis diagnóstica.

Dentro del estudio del paciente con clínica de neuropatía, debemos incluir hipótesis metabólicas, degenerativas, secundarias a sobrepeso/obesidad, malformaciones anatómicas y, en este caso, secundarias a proliferación de células plasmáticas. El reconocimiento del trastorno de células plasmáticas subyacente es de gran importancia, ya que requiere de un adecuado diagnóstico, vigilancia y tratamiento, siempre y cuando esté indicado.

ABSTRACT

Monoclonal gammopathy (MG) is a heterogeneous group of disorders characterized by the proliferation of plasma cells producing immunoglobulins equal to each other, which are called monoclonal immunoglobulins or M component. Within the group of monoclonal gammopathy, monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) 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 MG, which may be related to a monoclonal antibody with reactivity to myelin associated glycoprotein (MAG). Peripheral neuropathy is the only clinically significant neurological complication of MGUS. We present the case report of a male 63-year-old with a picture 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 performed, slight elevation of total serum globulin proteins at the expense, why additional tests are performed found, which reported increased kappa and free lambda light chains and gamma globulin, compliant databases monoclonal gammopathy. The study of the patient is completed by electrophysiological studies and bone marrow aspirate, which point to the same diagnostic hypothesis.

In the study of patients with symptoms of neuropathy, we include metabolic, degenerative, secondary hypothesis overweight / 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.

CASO CLÍNICO

Masculino de 63 años de edad, que cuenta con los siguientes antecedentes de importancia: apnea obstructiva del sueño diagnosticada hace 5 años, en tratamiento con BiPAP por las noches y medias higiénico dietéticas. Obesidad grado 3, en tratamiento nutricional desde hace 3 meses. Tabaquismo desde los 15 años de edad hasta la actualidad, a razón de 2 cajetillas diarias (índice tabáquico 96 cajas/año). Alcoholismo una vez por semana sin llegar a la embriaguez. Inicia padecimiento actual hace 1 mes con dolor en la cara lateral del tobillo derecho, intensidad 6/10, tipo punzante, acompañado de parestesias en toda la extremidad, las cuales predominan en la cara posterior. Ha recibido múltiples tratamientos analgésicos desde el inicio del cuadro, incluyendo: Betametasona, indometacina/dexametasona, etoricoxib, metocarbamol, ketorolaco/tramadol y ketoprofeno, sin resolución de la sintomatología, por lo que se decide su ingreso hospitalario, para protocolo de estudio. Es recibido con los siguientes signos vitales: Peso 119.2, talla 1.61, IMC 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 encuentra neurológicamente íntegro, orientado en las 4 esferas, con Glasgow de 15 puntos, en buen estado de hidratación, IY grado II, mecánica respiratoria adecuada, campos pulmonares con ruidos respiratorios presentes, con adecuada distribución, ruidos cardiacos rítmicos, de buena intensidad y frecuencia, abdomen globoso a expensas de panículo adiposo, no doloroso, peristalsis presente, miembros pélvicos con godet + bimaleolar bilateral, con sensibilidad conservada y fuerza 5/5 de escala de Daniels, signo de Laségue positivo en miembro pélvico derecho, pulsos presentes, llenado capilar inmediato, resto sin compromiso aparente. Se realizan los siguientes exámenes de laboratorio: Leucocitos 8600, neutrófilos 3900, linfocitos 3900, monocitos 700, eosinófilos 100, basófilos 0, hemoglobina 14.9, hematocrito 46.3, volumen corpuscular medio 88, hemoglobina corpuscular media 32.2, ancho de distribución eritrocitaria 15.2, plaquetas 209. Glucosa 97mg/dL, urea 14, creatinina 0.7, ácido úrico 7.5, colesterol 187, triglicéridos 126, AST 33, ALT 62, Fosfatasa alcalina 96, DHL 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 20.9%. 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 se encontraron ligeramente elevadas, se solicitan estudios complementarios: IgG 2 675 (700-1600) ++, IgA 256 (70-400), Proteína Bence Jones negativa, Beta 2 microglobulina 3 060 (700-3400).

Se realiza ultrasonido abdomino pélvico para descartar hepatoesplenomegalia, el cual reporta: hígado con datos sugestivos de infiltración grasa, esteatosis hepática moderada, vesícula biliar con lito de 0.8 cm, colelitiasis, ambos riñones y bazo sin alteraciones, páncreas no visible por abundante grasa a ese nivel, próstata adecuado tamaño, vejiga con vaciamiento total pos micción, vesículas seminales ecográficas sin alteraciones.

Además, se solicitan radiografías de tórax (imagen 1), húmero, cúbito y radio (imagen 2), pelvis (imagen 3) y cráneo (imagen 4). Todas ellas se reportan normales, sin lesiones líticas evidentes o 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, (.25-1.6) ++++. **Proteínas totales en suero 8.4 g/dl (6-8), lo cual ya sugería una gammapatía monoclonal.**

Electroforesis de proteínas: Albumina 3.6, Alfa 1 globulina 0.3 (0.1-0.3), Alfa 2 globulina 1.0 (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), Kappa/lambda ratio 4.2 (1.3-2.5). La inmunofijación reveló 2 concentraciones migrando a región gamma, de tipo IgG Kappa proteínas monoclonales. Se realiza aspirado de médula ósea con resultado de 8% de células plasmáticas.

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

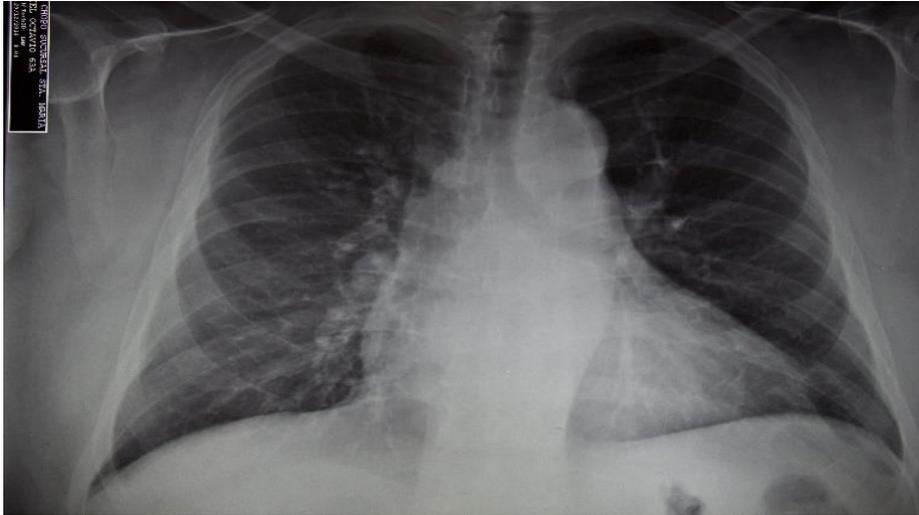


Imagen 2. Radiografía de húmero, cúbito y radio, normal.



Imagen 3. Radiografía de pelvis sin alteraciones evidentes.



Imagen 4. Radiografía de cráneo sin evidencia de lesiones líticas.



Al persistir con la sintomatología y, dado el conocimiento de la relación que existe entre las gammopatías monoclonales y las neuropatías periféricas se realiza estudio electrofisiológico (electromiografía y potenciales evocados), el cual concluye: 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 tibiales de cada lado.

Dados los resultados de la electromiografía y potenciales evocados, se solicitó resonancia magnética de columna, la cual demostró aplastamiento de L1 con retrolistesis de la misma (Imágenes 5, 6 y 7).

Por último, se solicita PET/CT, en el cual no se observa evidencia de actividad metabólica tumoral.

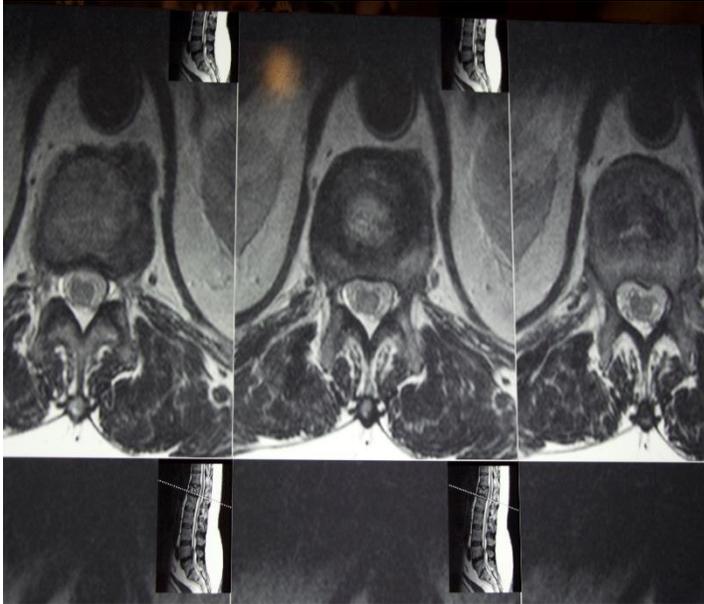
Imagen 5. Corte sagital de resonancia magnética de columna con aplastamiento y retrolistesis de L1.



Imagen 6. Corte sagital de resonancia magnética de columna, en donde se aprecia aplastamiento de L1 sin compromiso de las raíces nerviosas.



Imagen 7. Corte axial de resonancia magnética de columna, a nivel de L1, sin lesión ósea evidente.



REVISIÓN DE GAMMAPATÍA MONOCLONAL MÚLTIPLE (GMSI)

Introducción

Las gammapatías monoclonales (GM) constituyen un grupo heterogéneo de trastornos que se caracterizan por la proliferación estable o progresiva de células plasmáticas, produciendo inmunoglobulinas (Ig) iguales entre sí, que reciben el nombre de inmunoglobulinas monoclonales o componente M (7).

Epidemiología

La presencia de un componente protéico monoclonal en el suero constituye un hallazgo relativamente frecuente en personas de edad avanzada. En mayores de 70 años, la prevalencia de esta alteración alcanza un 3% cuando se emplea un método convencional de electroforesis, mientras que con técnicas de electroforesis de alta resolución sobre gel de agarosa la prevalencia llega a ser del 10% en mayores de 60 años. (7)

Es relativamente alta la prevalencia de GMSI en la población en general y se ha encontrado relación entre los aumentos de GMSI con la edad avanzada. Además, se ha visto que los hombres tienen una mayor frecuencia de GMSI que las mujeres (8).

La influencia de predisposición genética es apoyada principalmente por los hallazgos de que la incidencia de GMSI varía según el origen étnico y que una pequeña parte de los casos son familiares. (10)

La exposición a radiación, benceno y otros disolventes orgánicos, herbicidas e insecticidas también pueden jugar un papel; sin embargo, el número de casos reportados para cada uno de estos factores de riesgo es pequeño. (10)

Las anomalías citogenéticas primarias parecen jugar un papel importante en el desarrollo de GMSI (11). La mayoría, si no todos, los casos de GMSI y MM tienen anomalías cromosómicas que pueden ser detectadas por hibridación in situ fluorescente (FISH), cariotipo espectral multicolor, la hibridación genómica comparativa, o perfiles de expresión génica (12) (13).

El porcentaje de casos que demuestra cada anomalía, varía según el método de detección utilizado y estadio de la enfermedad. La mayoría de los casos de GMSI parecen estar iniciados en conjunción con cualquiera de los eventos de translocación que involucran la cadena pesada de inmunoglobulina (IgH) locus (aproximadamente el 40 por ciento) o la inestabilidad genética que se manifiesta por las trisomías (aproximadamente el 40 por ciento) o ambas translocaciones y trisomías (10 %) (14).

Dentro de las translocaciones de inmunoglobulinas de cadenas pesadas, la respuesta inmune 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 en el que 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 mover al lado del gen que codifica para la región constante de IgG (o IgA). (15)

Esto se denomina "recombinación interruptor" 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 inmune secundaria). Aproximadamente la mitad de los casos de GMSI están causados por eventos de translocación (errores) que se producen en el momento de interruptor de recombinación de inmunoglobulinas. (16) 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 el desarrollo de GMSI. Los casos que incluyen estos reordenamientos se denominan IgH transloca GMSI o GMSI no hiperdiploide. Las translocaciones más frecuentes se muestran en la tabla 1. (17)

Anormalidades citogenéticas	% aproximado de GMSI	Genes desreguladores por cambios citogenéticos
Translocaciones IgH primarios que implican cromosoma 14q32 (no hiperdiploide GMSI)		
t(11;14)(q13;q32)	25 %	CCND1 (cyclin D1)
t(4;14)(p16;q32)	15 %	FGFR-3 and 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
Hiperdiploidia (hiperdiploide MGUS)	45 %	Múltiples genes desregulados debido a trisomías recurrentes que implican cromosomas impares con excepción de los cromosomas 1, 13 y 21
Desconocido	<5 %	Ni translocación IgH ni hiperdiploidía

Tabla 1. Anormalidades citogenéticas asociadas a las GMSI.

Los productos de esta translocación a continuación, actúan como factores de transcripción, receptores de factores de crecimiento y mediadores del ciclo celular para promover el crecimiento y la replicación. Este proceso establece el clon GMSI. (17)

El porcentaje de casos que muestran translocaciones IgH aumenta a medida que la enfermedad progresa de GMSI a MM. Las translocaciones IgH se encuentran en casi 50% de los pacientes con GMSI o MM, de 55 a 73 % de las personas con MM, 85% de las leucemias de células plasmáticas, y >90 % de in vitro de líneas celulares de mieloma humano. Esto puede reflejar el hecho de que ciertos tipos de translocaciones de GMSI y MM (por ejemplo, t14; 16, t14; 20) pueden ser más agresivos que el tipo hiperdiploide de GMSI. (18) La mayoría de los casos de GMSI que no cuentan con los desplazamientos que afectan IgH demuestran inestabilidad genética que se manifiesta por la presencia de las trisomías. Este subconjunto de GMSI se conoce como IgH GMSI no translocado o GMSI hiperdiploide. Hiperploidad se refiere a la ganancia de numerosos cromosomas (trisomías) en la población celular clonal. Hiperploidad en MM implica típicamente uno o más cromosomas numerados impares, con la excepción de los cromosomas 1, 13, y 21. La hiperploidad puede dar lugar a la sobreexpresión de genes localizados en los cromosomas afectados. Estos genes pueden promover el crecimiento y la replicación que lleva a la clon GMSI. (19) Dentro de la respuesta aberrante a la estimulación antigénica, los sucesos que generan las anomalías citogenéticas no se conocen, pero se considera que el detonante de estos cambios está relacionado con la estimulación antigénica. La razón por la cual un estímulo antigénico produce la señal anormal, proliferativa de células plasmáticas, no es clara. Sin embargo, el aumento en la tasa de proliferación de estas células plasmáticas aumenta el riesgo de daño cromosómico, que evade los mecanismos de reparación estándar (20). Entonces los cambios cromosómicos resultantes se cree que conducen a la creación de un clon de células plasmáticas responsable de la sobreproducción de un solo tipo de inmunoglobulina. Es esta inmunoglobulina monoclonal que se detecta e identifica GMSI como una entidad. Los posibles mecanismos de esta respuesta mejorada a la infección/exposición incluyen la expresión anormal de los receptores tipo toll (TLRs) 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 inmune "innata" y actúan como receptores que reconocen patrones moleculares en los antígenos. (21) Los ligandos para estos receptores son componentes de microbios patógenos y, a menudo se llaman "patrones moleculares asociados a patógenos" (PAMPs). Los estudios in vitro muestran que las líneas celulares de mieloma humano y las células de mieloma primarias expresan una amplia gama de TLRs. Los ligandos de TLR-específicos causan proliferación y aumento de células de mieloma, la supervivencia y la resistencia a la apoptosis inducida por dexametasona. (22)

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 células de mieloma. Cuando se compara con las células plasmáticas normales, las células plasmáticas en GMSI demuestran la sobreexpresión del receptor alfa-cadena de IL-6 (CD126). Estudios in vitro han demostrado que la inhibición de IL-6 detiene la proliferación de líneas celulares de mieloma (22).

La IL-6, in vivo, es producida por el microambiente de la médula ósea y actúa de manera parácrina para estimular a 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, no está clara. La estimulación de la IL-6 a las células de 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 implicados en la estimulación de células plasmáticas mediante IL-6 incluyen: JAK/STAT, ras/MAP quinasa y JNK/SAPK. Dentro del grupo de gammopatías monoclonales (GM), la gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) es la más común y se define por la presencia de un componente monoclonal (CM) 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 h), ausencia de lesiones osteolíticas, anemia, hipercalcemia e insuficiencia renal secundaria al CM (1)(2) y, si fuera analizada, una médula ósea (MO) con menos del 10% de infiltración por células plasmáticas. (1) El término gammapatía monoclonal de significado incierto, fue introducido, al final de la década de 1970, por Kyle para indicar la presencia de una proteína monoclonal en personas sin evidencia de mieloma múltiple (MM), macroglobulinemia, amiloidosis u otro trastorno linfoproliferativo relacionado con células plasmáticas. (2) El mieloma indolente fue descrito por Kyle y Greipp, en 1980, quienes siguieron a pacientes con más de 10% de células plasmáticas en la médula ósea y en suero, presencia de proteína M > 3 g/dl y que tenían un curso asintomático de la enfermedad; sin embargo, sin requerir tratamiento durante 5 años después del diagnóstico (2).

El mismo año, Alexania, acuñó el término mieloma indolente para describir a los pacientes con más del 15% de células plasmáticas en médula ósea y menos de 3 lesiones líticas, niveles mínimos 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 > 2 años (2).

La definición actual de mieloma asintomático se determinó por la International Myeloma Working Group (IMWG), en donde en el 2003 se llegó al consenso de: más de 10% de células plasmáticas en la médula ósea y/o más de 3 g/dl proteína M en suero sin daño orgánico. El principal objetivo era utilizar pruebas sencillas para identificar a los pacientes que no ameritan tratamiento, donde el riesgo del tratamiento supera los beneficios (2).

En la tabla número 2, se mencionan los criterios diagnósticos para Gammapatía monoclonal de significado incierto, mieloma múltiple, mieloma asintomático, macroglobulinemia de Waldenström, y Amiloidosis primaria.

TABLA 2. CRITERIOS DIAGNOSTICOS PARA GMSI, MIFLOMA MULTIPLE Y OTROS.

TIPO DE GAMMAPATIA MONOCLONAL	PREMALIGNIDAD CON UN BAJO RIESGO DE PROGRESIÓN (1% -2% AÑO)	PREMALIGNIDAD CON ALTO RIESGO DE LA PROGRESIÓN (10% ANUAL)	MALIGNO
GAMMAPATIAS MONOCLONALES IGG AND IGA (NON-IGM)	<p>IgM no GMSI</p> <p>Deben cumplirse los 3 criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Proteína monoclonal en suero <3 g / dl -Células plasmáticas de la médula ósea clonales <10%, y -Ausencia de daño de órgano como hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia, y lesiones óseas que se puede atribuir para el trastorno proliferativo de células plasmáticas 	<p>Mieloma Múltiple Latente</p> <p>Ambos criterios deben cumplirse:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Proteína monoclonal en suero (IgG o IgA) Mayor o igual a 3 g y /o células plasmáticas en MO mayor o igual a 10%, y -Ausencia de daño de órgano como lesiones óseas líticas, anemia, hipercalcemia, o insuficiencia renal que se puede atribuir a una células plasmáticas trastorno proliferativo 	<p>Mieloma Múltiple</p> <p>Todos los 3 criterios deben cumplirse excepto como se indica:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Células clonales plasmáticas en médula ósea mayor o igual a 10% -Presencia en suero y / o proteína monoclonal urinaria (excepto en pacientes con mieloma múltiple no secretor), y -Evidencia de daño de órgano que se puede atribuir a la subyacente trastorno proliferativo de células plasmáticas, específicamente: <ul style="list-style-type: none"> - Hipercalcemia: calcio sérico> 11.5 mg / dL - Insuficiencia renal: creatinina sérica> 2 mg / dl o creatinina estimado aclaramiento <40 ml / min - Anemia: normocítica, normocrómica con un valor de hemoglobina <2 g / dl por debajo del límite inferior de la normalidad o un valor de hemoglobina <10 g / dl - Las lesiones óseas: lesiones líticas u osteopenia severa atribuyeron a un plasma trastorno proliferativo celular o fracturas patológicas
GAMMAPATIAS MONOCLONALES CADENAS LIGERAS	<p>GMSI-cadena ligera</p> <p>Todos los criterios deben cumplirse:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Relación de FLC anormal (<0,26 o> 1,65) -Aumento del nivel de la adecuada involucrados de la cadena ligera (aumento de cadena ligera libre kappa en pacientes con relación> 1,65 y el aumento de Lambda cadena ligera en pacientes con relación de <0,26) -Ninguna expresión de inmunoglobulina de cadena pesada inmunofijación -Células plasmáticas de la médula ósea clonales <10%, -Ausencia de daño de órgano como hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia, y lesiones óseas que se pueden atribuir a el trastorno proliferativo de células plasmáticas 	<p>Idiopática proteinuria de Bence Jones</p> <p>Todos los criterios deben cumplirse:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Proteína monoclonal urinaria en proteínas en la orina Electroforesis mayor o igual 500 mg por 24 horas y / o células clonales plasmáticas de la médula ósea mayor o igual 10% -Ninguna expresión de inmunoglobulina de cadena pesada Inmunofijación. -Ausencia de daño de órgano como hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia, y lesiones óseas que se pueden atribuir a el trastorno proliferativo de células plasmáticas 	<p>Cadena ligera mieloma múltiple</p> <ul style="list-style-type: none"> -Mieloma múltiple como iguales, excepto sin evidencia de inmunoglobulina expresión de la cadena pesada
GAMMAPATIA MONOCLONAL IGM	<p>IgM GMSI</p> <p>Todos los 3 criterios deben cumplirse:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Proteína monoclonal en suero <3 g / dl -Linfoplasmocitarios células de médula ósea Clonal <10%, -Ausencia de daño de órgano, como la anemia, síntomas constitucionales, hiperviscosidad, linfadenopatía, hepatoesplenomegalia o que se puede atribuir a la subyacente trastorno linfoproliferativo 	<p>Macroglobulinemia de Waldenström asintomático</p> <p>Ambos criterios deben cumplirse:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Proteína monoclonal IgM sérica mayor o igual 3 g / dL y / o infiltración de médula ósea linfoplasmático Mayor o igual 10%, y -Sin evidencia de anemia, síntomas constitucionales, hiperviscosidad, linfadenopatía, o hepatoesplenomegalia que se puede atribuir a la trastorno linfoproliferativo subyacente 	<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), y mayo o igual 10% de la médula ósea infiltración linfoplasmático (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 otra linfoproliferativo trastornos, incluyendo la leucemia linfocítica crónica y el linfoma de células del manto -Evidencia de anemia, síntomas constitucionales, hiperviscosidad, linfadenopatía, hepatoesplenomegalia o que se puede atribuir a la trastorno linfoproliferativo subyacente de mieloma Todos los criterios deben cumplirse: -Trastorno proliferativo de células plasmáticas monoclonal sintomático caracterizado por una suero proteína monoclonal IgM independientemente de su tamaño - La presencia de células plasmáticas 10% en la biopsia de médula ósea - Presencia de lesiones óseas líticas relacionadas con la enfermedad de células plasmáticas subyacente y / o la translocación t (11; 14) en la fluorescencia de hibridación in situ

(Tabla 2). (MM) Mieloma Múltiple, (MGUS) Gammopatía Monoclonal de Significado Incierto.

DEFINICIONES SOBRE LAS GAMMAPATÍAS MONOCLONALES: GMSI Y TRASTORNOS RELACIONADOS					
<i>Variable</i>		asintomático	múltiple (MM)	<i>Macroglobulinemia de Waldenström</i>	primaria
Células plasmáticas MO %	<10	≥10	≥10	>10	<10
	γ	Υ/o	Υ/o	Υ	Υ
Proteínas monoclonales (g/dl)	<3	≥3	≥3	>3	<3
Manifestaciones clínicas	ausentes	ausentes	presentes	presentes	presentes

(Tabla 3). (MO) Medula ósea, (GMSI) Gammopatía Monoclonal de Significado incierto

En la Tabla 3, se describe las definiciones de Gammapatía monoclonal, en cuanto la progresión de esta patología hacia la malignidad, así se describe como: gammapatía con bajo de riesgo bajo de premalignidad, alto riesgo de premalignidad, y malignidad establecida.

Muchos años de observación de esta entidad, generaron la hipótesis de que podría haber 2 tipos de GMSI: una con un *patrón evolutivo* y otra con *patrón estable*, independientemente de los factores pronósticos iniciales. De esta manera, la GMSI *evolutiva* podría ser vista como los estadios iniciales de un Mieloma Múltiple u otra enfermedad linfoproliferativa y la otra, una verdadera Gammapatía Monoclonal benigna y estable, que para su transformación neoplásica necesitaría de un segundo evento desencadenante. Para poder determinar esto, sería interesante el estudio de la expresión génica de estos dos subtipos de gammapatía y ver si existe alguna diferencia entre ambos grupos.

Asociaciones sistémicas

Las manifestaciones sistémicas de gammapatías monoclonales (MG) son raras pero muy variadas.

La neuropatía periférica no es infrecuente: cerca de 10% de los pacientes con GMSI la presentan y puede estar asociada con un anticuerpo monoclonal con reactividad a la glicoproteína asociada a la mielina (GAM). La neuropatía periférica (NP) es la única complicación neurológica clínicamente significativa de GMSI. La mayor parte es IgG; sin embargo, es la gammapatía IgM la responsable de la mayoría de los casos de síntomas de neuropatía (típicamente con cadenas alfa). Esto es probablemente debido 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 gammapatías monoclonales consisten principalmente en las neuropatías periféricas. En la serie de pacientes con GMSI, la prevalencia de la neuropatía sintomática es del 8% al 36%. La gammapatía monoclonal IgM es más frecuente (60%) que la IgG o IgA MG (10%). Por el contrario, la gammapatía monoclonal es principalmente del tipo IgM en 10% de los casos de neuropatías periféricas aisladas (3). En la gammapatía monoclonal IgM se observó neuropatía sintomática hasta en el 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 a la actividad de anticuerpos IgM contra los antígenos neuronales (por lo general GAM, sulfátidos o gangliósidos) (3). En la tabla 4, se resume la relación entre los desórdenes de células plasmáticas y neuropatía periférica.

Neuropatías asociadas con la actividad anti-GAM.

La actividad anti-GAM se encuentra en casi el 50% de las neuropatías asociado con IgM MG (20). Casi el 80% de los casos se trata de GMSI.

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 desmielinizante sensorio-motoras (3).

Neuropatías asociadas con la actividad antigangliósido (síndrome CANOMAD).

IgM MG puede tener actividad de anticuerpos contra gangliósidos (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).

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 los anticuerpos anti-Disialosil) se ha propuesto para este síndrome de (3).

Neuropatías sin actividad de anticuerpos

Estos representan aproximadamente un tercio de las neuropatías asociadas con gammapatía monoclonal de IgM. En esta configuración la gammapatía monoclonal de IgM está vinculada a la enfermedad de Waldenström o linfoma en dos tercios de los casos. Otros mecanismos pueden estar implicados, tales como vasculitis, crioglobulinas, hiperviscosidad, amiloidosis, etc. Las manifestaciones clínicas tienden a consistir en mononeuritis o multineuritis en lugar de polineuropatía.

Neuropatías y gammapatías monoclonales IgG

La relación entre neuropatías e gammapatías monoclonales por IgG es mucho menos evidente que con IgM. La actividad de anticuerpos contra las glicoproteínas del nervio ha sido muy rara vez demostrado en la práctica, no es, por lo tanto, necesario buscar dicha actividad en un paciente con IgG.

Neuropatía relacionada con Gammapatía Monoclonal.

La mayoría de los pacientes con neuropatía por GMSI, son por 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 similar a los de polineuritis inflamatoria crónica. Es crucial 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 de forma de osteocondensación; en esta rara forma de mieloma la neuropatía está presente en hasta el 50% de los casos y es a menudo la primera manifestación. Estos pacientes tienen una evolución rápida inicialmente neuropatía sensorial, con la participación axonal que conduce déficit motor severo.

Neuropatías y gammapatías monoclonales IgA

Esta es una situación rara y el vínculo no ha sido formalmente establecido. Independientemente del tipo de gammapatía monoclonal, GMSI asociado con una neuropatía periférica parece llevar a un mayor riesgo de transformación maligna que en la población general con GMSI. De hecho, en una serie de 176 pacientes, la tasa anual de transformaciones malignas fue del 2,7%, en comparación con 1% en la población general [3].

TABLA 4. DESORDENES DE CÉLULAS PLASMÁTICAS Y NEUROPATÍA PERIFÉRICA

NEUROPATÍA PERIFÉRICA	ENFERMEDADES ASOCIADAS	IG	INCIDENCIA DE NP	SINTOMAS	TRATAMIENTO
Neuropatía Desmielinizante sensitiva mayor que la motora	GMSI anti GAM positivos	IgM	37% GMSI 5% WM	Marcha atáxica progresiva lenta, temblor, deformidad en articulaciones, Romberg positivo en hombres mayores de 50 años, curso favorable	Conservador, vigilancia; en casos severos se sugiere esteroide, plasmaféresis, Qt, Ig, rituximab.
	MW anti GAM positivos				
	GMSI anti GAM negativos	IgG IgA		Crónico, simétrico, progresivo, sensibilidad distal o sensitiva motora	conservador
	MW anti GAM negativos	IgM		CIDP like (similar)	Tratar la enfermedad de base

(Tabla 4). (MM) Mieloma Múltiple, (MW) Macroglobulinemia de Waldeström, (CIDP) Polineuropatía desmielinizante crónica periférica, (GAM) glicoproteína Asociada a la Mielina, (Qt) quimioterapia, (Ig) Inmunoglobulina.

Diagnóstico

La GMSI se detecta generalmente después de un análisis de sangre de rutina, al revelar una concentración elevada de proteínas totales (y electroforesis de proteínas de suero de seguimiento

muestra un pico monoclonal). La GMSI es generalmente un hallazgo incidental, ya que los pacientes suelen ser asintomáticos.

El examen físico es normal cuando una gammapatía monoclonal se debe a GMSI. La palidez, dolor de huesos o masas de tejidos blandos sugiere mieloma, mientras que la hepatoesplenomegalia, púrpura y el edema son característicos de la macroglobulinemia de Waldenström o amiloidosis (6).

Se recomienda solicitar los estudios, mencionados en la tabla 5, en pacientes con sospecha de GMSI:

TABLA 5. ESTUDIOS PARA EL ESTUDIO DE GMSI
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

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. El uso de la densitometría para la medición de la proteína monoclonal en suero, mediante electroforesis, es más fiable y menos costoso. Es de destacar que los pacientes con mieloma múltiple de cadenas ligeras, por lo general tienen una concentración sérica muy baja de proteínas monoclonales; sin embargo, la excreción de la cadena ligera en orina suele superar 1g en 24hrs. La medición de β 2-microglobulina, sugerido anteriormente como parte de la evaluación basal y el seguimiento, no ha demostrado ser predictivo de la transformación maligna. El aspirado de MO y biopsia de hueso son generalmente realizados para descartar el diagnóstico de Mieloma Múltiple. Una concentración de proteína monoclonal menor de 3 gramos por decilitro, la ausencia de una cantidad sustancial de cadenas ligeras en orina y un aspirado de médula ósea con células plasmáticas menor del 10% (en ausencia de lesiones osteolíticas, anemia, hipercalcemia, e insuficiencia renal) son criterios consistentes para pensar en el diagnóstico de una Gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) (5).

Pocos estudios han descrito 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 tipo FISH, (Hibridación Fluorescente In Situ), podría ser una alternativa, en el estudio de los antecedentes genéticos de discrasias de células plasmáticas. Se han estudiado cambios citogenéticos como la supresión, la delección de p53, translocación locus de la cadena pesada y la 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 GMSI, 98% en MM asintomático, y 99% en MM). La incidencia de la delección 16q23 y TP53 fue también aumentado progresiva y significativamente de GMSI a MM. 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), las cuales eran raras en GMSI, pero presentaron la misma incidencia en MM asintomático y MM.

Estos resultados ponen de manifiesto que ninguna de las aberraciones cromosómicas son exclusivas de un solo grupo de diagnóstico, sino más bien son consistente en muchos eventos oncogénicos se superposición de GMSI a MM. (5) Otros factores que están siendo estudiados son la angiogénesis medular, mutaciones a nivel del oncogén N-Ras y K-Ras y el porcentaje de células plasmáticas circulantes. Sin embargo, su valor pronóstico y utilidad clínica no han sido aun claramente establecidos. Se recomienda el control de estos pacientes con proteinograma electroforético (PE) cada 6 meses y, si permanecen estables, pueden controlarse cada 2-3 años, si no aparecen síntomas sugestivos de malignización. Pacientes con riesgo intermedio o alto deben tener un seguimiento cada 6 meses y luego cada año de por vida. (5)

Clasificación de riesgo:
Como se describió anteriormente, la progresión de GMSI a un trastorno proliferativo de células plasmáticas sintomático o trastorno linfoproliferativo es del 1% por año. Ningún factor puede diferenciar un paciente con GMSI que tendrá un curso clínico benigno, maligno o linfoproliferativo. Numerosos estudios han investigado los posibles predictores de progresión de la enfermedad. De éstos, tres factores de riesgo se han combinado para crear un modelo de estratificación de riesgos, que es útil para predecir el riesgo de progresión de la GMSI (no-IgM e IgM) a Mieloma Múltiple o una enfermedad maligna relacionada, (6) mencionándose en la tabla 5.

Tabla 5. FACTORES DE RIESGO

1. El suero de proteína monoclonal ≥ 1.5 nivel g / dl.
2. No-IgG GMSI (es decir, IgA, IgM, IgD GMSI)
3. Relación de cadenas ligeras libres en suero anormal (es decir, la relación de kappa para Lambda cadenas ligeras libres $< 0,26$ o $> 1,65$).

El riesgo absoluto de progresión de la enfermedad más de 20 años para los pacientes con diversas combinaciones de factores de riesgo es:

- 3 factores de riesgo (alto riesgo GMSI) - 58 %
- 2 factores de riesgo (alto riesgo intermedio GMSI) - 37 %
- 1 factor de riesgo (intermedio-bajo riesgo GMSI) - el 21 %
- No hay factores de riesgo (bajo riesgo GMSI) - 5 %.

GMSI (Gammapatía Monoclonal de significado Incierto)

Tratamiento

En el caso de gammapatías asintomáticas se recomienda "observar y esperar" hasta que la enfermedad sea sintomática. Sin embargo, los ensayos clínicos han sido realizados en pacientes asintomáticos para retrasar la progresión a una enfermedad sintomática. Los fármacos utilizados en las terapias recientes para MM tienen menos efectos secundarios que las quimioterapias convencionales, y puede ser tomado en consideración para retrasar el momento de la aparición de una enfermedad sintomática; sin embargo, el tratamiento de trastornos de células plasmáticas asintomáticas podría conducir a la resistencia a los medicamentos o la selección clonal de una enfermedad más agresiva.

Los tratamientos que principalmente se han probado en mieloma incluyen agentes alquilantes como el Melfalán, fármacos inmunomoduladores como la Talidomida y, más recientemente, Lenalidomida, Bifosfonatos (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, por otra parte, diferir el tratamiento resultó ser una alternativa razonable, ya que no se encontró ventaja alguna cuando se inició el tratamiento al momento del diagnóstico. Los bifosfonatos han entrado en la práctica clínica como un complemento útil para el tratamiento sintomático de MM, proporcionando en ensayos controlados, una reducción de los eventos relacionados con el esqueleto (SRE). Por lo tanto, algunos ensayos investigaron sus posibles efectos antitumorales y su potencial capacidad para reducir el recambio óseo en pacientes con MM asintomático.

A grandes rasgos, las polineuropatías secundarias a GMSI aparecen de forma insidiosa y progresan lentamente durante meses o años. La forma más común de presentación es distal, simétrica y sensitivomotora. La forma menos frecuente de presentación es la neuropatía predominantemente sensitiva, la cual aparece en aproximadamente el 20% de los pacientes. (4)

Las extremidades inferiores se ven afectadas antes y en mayor medida que las extremidades 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 forma segmentaria. (4)

El tratamiento de la enfermedad de células plasmáticas subyacente es a menudo ineficaz en el control o la mejora 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 se logra con éxito. El compromiso del sistema nervioso central es raro, puede tener distintas etiologías y síntomas y, por lo general, conlleva un mal pronóstico con opciones de tratamiento limitadas.

Conclusión

En la presente revisión, se revisaron los criterios diagnósticos de los desórdenes de las células plasmáticas, con la finalidad de enfatizar la posible evolución de la benignidad a la malignidad de estos desórdenes, como es el caso de la progresión de la Gammapatia Monoclonal de Significado Incierto a Mieloma Múltiple, Amiloidosis Primaria, u otra discrasia sanguínea, en un porcentaje pequeño del 1% al año. Durante esta revisión se mencionaron las complicaciones sistémicas más frecuentes, principalmente neurológicas, ya que en pacientes con cuadros sugestivos de neuropatías, cuya etiología es difícil de determinar o incierta, es importante realizar un abordaje diagnóstico extenso. No debemos limitarnos a tratar de encontrar una causa mecánica, aunque suele ser un hallazgo frecuente, no es la única posibilidad diagnóstica. Dentro del estudio del paciente con clínica de neuropatía, debemos incluir hipótesis metabólicas, degenerativas, secundarias a sobrepeso/obesidad, malformaciones anatómicas y, en este caso, secundarias a proliferación de células plasmáticas. Dada la alta incidencia y prevalencia de enfermedades linfoproliferativas en el mundo, es nuestro compromiso reconocer entidades como la Gammapatia Monoclonal de Significado Incierto (GMSI), para proveer una adecuada atención médica a nuestro paciente, así como un seguimiento estrecho para poder identificar cualquier indicio de progresión a malignidad. El reconocimiento del trastorno de células plasmáticas subyacente es de gran importancia, ya que requiere de un adecuado diagnóstico, vigilancia y tratamiento, siempre y cuando esté indicado.

Bibliografía

1. Gammopatía monoclonal de significado incierto: factores de pronóstico, evolución y riesgo, Mariel Emilce Alejandre, Federico Sackmann, et al, *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2013; 47 (1): 71-84
2. Asymptomatic Monoclonal Gammopathies, Claire Bories, *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*, 2014, Vol. 14, No. S3, S78-86.
3. Systemic manifestations of monoclonal gammopathy Olivier Decaux, *European Journal of Internal Medicine* 20 (2009) 457–461.
4. Neurologic aspects of plasma cell disorders URSZULA SOBOL, *Handbook of Clinical Neurology*, 2014, Vol. 120. +
5. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma, Vincent Rajkumar, Martha Q. Lacy, *Blood Reviews* (2007) 21, 255–265.
6. Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance, Joan Blade, M.D. *n engl j med* 355;26 www.nejm.org december 28, 2006.
7. Gammopatía monoclonal de significado incierto. A propósito de un caso, B de Rivas Otero ^a, B Álvarez Álvarez, Vol. 32. Núm. 06. Junio 2006.
8. Prevalence of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance, Robert A. Kyle, M.D., Terry M. Therneau, *n engl j med* 354;13.
9. Monoclonal Gammopathy of undetermined significance. *Br J Haematol* 2006; 134:573.
10. 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 :S68.
11. Avet-Loiseau H, Li C, Magrangeas F, et al. Prognostic significance of copy-number alterations in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2009; 27:4585.
12. 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.
13. Willis TG, Dyer MJ. The role of immunoglobulin translocations in the pathogenesis of B-cell malignancies. *Blood* 2000; 96:808.
14. Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J, et al. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia* 2009; 23:2210.
15. Fonseca R, Barlogie B, Bataille R, et al. Genetics and cytogenetics of multiple myeloma: a workshop report. *Cancer Res* 2004; 64:1546.
16. Fonseca R, Bailey RJ, Ahmann GJ, et al. Genomic abnormalities in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2002; 100:1417.
17. Bergsagel PL, Kuehl WM. Chromosome translocations in multiple myeloma. *Oncogene* 2001; 20:5611.
18. Fonseca R, Blood E, Rue M, et al. Clinical and biologic implications of recurrent genomic aberrations in myeloma. *Blood* 2003; 101:4569.
19. Magrangeas F, Lodé L, Willeme S, et al. Genetic heterogeneity in multiple myeloma. *Leukemia* 2005; 19:191.
20. 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.
21. Mantovani A, Garlanda C. Inflammation and multiple myeloma: the Toll connection. *Leukemia* 2006; 20:937.