



Gammapatía monoclonal de comportamiento incierto asociada a eventos trombóticos y cardiovasculares. Reporte de caso.

» Mario Ernesto Correa-Correa¹
» Karen Alejandra Urrego Noguera²
» Sandra Marcela González Suárez¹

¹ Clínica Nuestra Señora de los Remedios

² Universidad del Cauca

Objetivo: Reportar un caso de gammapatía monoclonal de significado indeterminado con eventos trombóticos y cardiovasculares mayores.

Presentación del caso: Mujer de 48 años procedente de la ciudad de Cali con antecedente de asma desde la niñez, enfermedad cerebrovascular isquémica sin secuelas neurológicas, trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar con hipertensión pulmonar severa que se encontraba en manejo con hidroxiclороquina y anticoagulación según manifestaba la cual no se estaba administrando además de estudios realizados de manera ambulatoria que arrojaron valores positivos para mieloma, citometría de flujo con menos del 10% de células plasmáticas sin claridad de marcadores. Ingresa remitida por cuadro clínico que inicio 8 meses previos a su ingreso consistente en malestar general, tos y disnea, posteriormente desviación de la comisura labial, hemiparesia derecha con sialorrea, hallazgo imagenológico de ECV isquémico de la arteria cerebral media izquierda y arteria cerebelosa

derecha, ecocardiograma con hipertensión pulmonar de 67 MmHg y con evidencia ecocardiográfica de trombo en la bifurcación del tronco de la arteria pulmonar, durante su evolución clínica presenta trombosis venosa profunda de la vena femoral común por lo que se dio tratamiento anticoagulante. A su ingreso la exploración física con signos vitales dentro de parámetros normales, sin déficit neurológico, con cianosis distal marcada de predominio en miembros inferiores, abdomen no doloroso sin masas y sin megalias, con edema grado I de miembros inferiores, sin equimosis y sin petequias. Se inició anticoagulación plena con heparina de bajo peso molecular y se tomaron estudios de extensión. Durante la estancia hospitalaria presenta desaturación marcada 82% con disnea de reposo, reporte de angiotomografía con oclusión completa de del tronco pulmonar izquierdo y trombosis parcial de ramas segmentarias de segundo orden para el lóbulo inferior derecho.

Las pruebas complementarias muestran:

Autor para correspondencia: Mario Ernesto Correa-Correa

Correo electrónico: marioernco77@gmail.com

Sociedad Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Electrocardiograma: Ritmo sinusal 70 l/min, signos de sobrecarga derecha, sin alteraciones de la conducción ni repolarización, sin patrón S1Q3T3.

Hemograma: Leucocitos 5020, neutrófilos 2580, linfocitos 1650, hemoglobina 11, hematocrito 39.7, volumen corpuscular medio 81, plaquetas 389.000

Pruebas de función hepática, renal y pruebas de coagulación: Normales resumidos en la Tabla 1.

Pruebas reumatológicas resumidas en la Tabla 2

La analítica de la paciente destaca la presencia de anemia leve normocítica y normocrómica que se acompaña de un leve aumento de la velocidad de sedimentación sin síntomas de gran impacto, se extendieron estudios con electroforesis de proteínas, inmunoglobulinas de las cuales la IgG estaba elevada y se encontró presencia de banda monoclonal de baja concentración en la región gamma, ante la posibilidad un Mieloma múltiple (MM) que ya se había estado estudiando previamente y no era muy claro con eventos trombóticos mayores asociados se realizaron pruebas complementarias necesarias para esclarecer el diagnóstico, posterior al estudio de biopsia y aspirado de médula ósea que se resume en la Tabla 4 se llegó al diagnóstico de gammapatía monoclonal de significado incierto (MGUS) ya que el reporte final de los estudios inmunohistoquímicos de la médula ósea presenta evidencia de hematopoyesis de las 3 líneas celulares con 7.3% de plasmocitos no tumorales como se pueden visualizar en las figuras 1,2,3 y 4, patología que ha sido descrita desde hace muchos años como un estado premaligno de MM y no precisa tratamiento, sin embargo debido a que la evolución al desarrollo de MM es impredecible se debe realizar un seguimiento clínico de por vida a esta paciente. Por los hallazgos imagenológicos de tromboembolismo pulmonar con dilatación importante de las cavidades derechas y sumado al cuadro previo de enfermedad cerebrovascular en este momento se encuentra anticoagulada con heparina de bajo peso molecular además de

la terapia asociada con aspirina y sildenafil como manejo de su hipertensión pulmonar.

Discusión: La MGUS es una gammapatía que se caracteriza por la presencia de una proteína monoclonal, estable en el tiempo en ausencia de hallazgos que permitan el diagnóstico de MM, su incidencia aumenta con la edad y la variedad IgG es la más frecuente como es el caso de la paciente, el riesgo de progresión a MM es del 1% anual. Establecer el diagnóstico diferencial entre MGUS y MM en términos generales es sencillo y se basa en la aplicación de los criterios de MM que son clásicamente reconocidos como el porcentaje de células plasmáticas a nivel medular, niveles del componente monoclonal en suero o en orina y la presencia de lesiones osteolíticas y de falla renal que no presentaba la paciente, sin embargo los eventos trombóticos son descritos en el MM per sé, mas no en pacientes con MGUS y no de manera tan severa como se presenta en este caso cuyas complicaciones trombóticas condicionaron déficit neurológico y alteraciones cardiovasculares mayores en la paciente sin el sustento de una patología reumatológica la cual se descartó (Ver tabla donde se muestran laboratorios reumatológicos), la asociación entre malignidad y tromboembolismo venoso es reconocida, generalmente ocurre antes del diagnóstico de malignidad y se ha identificado como un marcador de prevalencia de malignidad posterior en 2.2 a 12%, en un estudio prospectivo el 6.1% de 310 pacientes con MGUS desarrollaron TVP con una mediana de tiempos de 23 meses y en otro estudio más reciente evaluado por Kristinsson y colegas los pacientes con MGUS tenían un riesgo de TVP 3,3 veces mayor el riesgo de TVP estable a lo largo del tiempo durante el seguimiento de hasta 16 años comparado con la población general. Con respecto a la incidencia de TVP en los pacientes con MGUS y la progresión a malignidad, Sallah y colaboradores informaron que los pacientes con MGUS que desarrollaron TVP tenían un

riesgo relativo de 4,2 de progresar a un trastorno maligno linfoproliferativo comparado con los pacientes que cursaban con MGUS sin TVP5, en otro estudio realizado por Kristinsson informó la asociación entre TVP y el riesgo de transformación a MM673 . El riesgo de desarrollar TVP en MGUS está relacionado con mayor secreción de citocinas proinflamatorias como la interleucina 6 (IL 6) y el factor de necrosis tisular, ambos activan las vías de coagulación y estimulan el factor tisular y aumento de transcripción de factor VIII y aumenta la transcripción de fibrinógeno , aumenta el factor de Von Willebrand y disminuye los niveles de proteína S, en la paciente reportada en el caso hay predominancia de proteína G, en este tipo de pacientes MGUS tipo IgG tienen una incidencia más baja de TVP comparado con los tipos IgA o IgM, la mayor incidencia de MGUS y TVP se ha visto en IgM o IgA además de un mayor riesgo de progresión a malignidad acompañado de una relación Kappa/Lambda anormal, los altos niveles de proteína M están relacionados con un aumento de la viscosidad que reduce el flujo sanguíneo a los tejidos con los síntomas posteriores de predominio cardiovascular, por lo anteriormente descrito se presenta caso de una paciente con

una patología de incidencia baja y con alto riesgo de complicaciones posteriores y en quien el seguimiento continuo es primordial por el riesgo de malignidad y síntomas posteriores que indican severidad en Mieloma múltiple.

Conclusiones: La importancia de dar a conocer este caso es principalmente porque el MGUS se puede en primer instancia confundir con MM, adicionalmente la tasa de TVP es mayor en los pacientes con MGUS comparado con la población general así su incidencia sea baja, se hace la presentación del caso por la presencia de eventos trombóticos mayores tales como enfermedad cerebrovascular isquémica, trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar, se deben implementar estrategias de prevención y reconocimiento así como un seguimiento estricto en los pacientes que presentan MGUS por dos razones principales, su estado premaligno con riesgo de progresión a mieloma múltiple y la malignidad en sí misma que es bien conocido que se comporta como un estado protrombótico.

Palabras Clave:

Gammapatías monoclonales; MGUS; trombosis

Figuras y tablas:

Laboratorios	30/07/2022	03/08/2022	13/08/2022	24/08/2022
Sodio (mEq/ml)			134	
Potasio (mEq/ml)			4.5	
Cloro (mEq/ml)			100.9	
Calcio (mg/dl)				8.8
Glicemia (mg/dl)				
Leucocitos	5020			4700
Neutrófilos	2580			2110
Linfocitos	1650			1580
Hemoglobina (g/dl)	11			11.5
Hematocrito	39.7			39.7
Plaquetas	389.000			368.000
Creatinina	0.6			0.7
Nitrógeno ureico	11.6			10.5
Aspartato aminotransferasa (TGO)		14		
Aminotransferasa pirúvica (TGP)		9		
Bilirrubinas		Total: 0.4, directa: 0.0		
Tiempos de coagulación				TP: 12.6, TPT: 32.8, INR: 1.1
Fosfatasa alcalina (mg/dl)		80		
Deshidrogenasa láctica				216
Factor VII (%)	95			
Factor VIII (%)	68			
Factor X	80%			
Factor IX	79%			

Tabla 1 Hemograma, pruebas de función hepática, renal y factores de la coagulación

Laboratorios	30/07/2022
Inmunoglobulinas	IGG: 2126.7 mg/dl (700 – 1600 mg/dl) IGM: 55.6 mg/dl IGA: 78.6 mg/dl
Electroforesis de proteínas séricas	Fracciones Albumina: 51.9 (55.8- 66.1% Alfa1: 4.8 (2.9- 4.9%) Alfa2: 10 (7.1 - 11.8%) Beta1: 6.0 (4.7 - 7.2%) Beta2: 3.7 (3.2-6.5%) Gamma: 23.6 (11.1- 18.8 %) Presencia de banda monoclonal de baja concentración en región gamma
Reporte de cadenas livianas Kappa y Lambda (g/l)	Lambda cadenas livianas en suero: 3.61 (6.29-13.5) Kappa cadenas livianas: 18.30 (3.1-7.23)
Inmunofijación en suero	Presencia de banda monoclonal IgG Kappa
Anticuerpos anticardiolipinas	IgG 2.67 IgM 9.933
Anticoagulante lúpico B2 glicoproteína	2.2 IgG: <5 Negativo IgM: <5 Negativo
Anticuerpos antinucleares (ANA)	Negativo
Anticuerpos anti-Sm	3.3 (Negativo)
Anticuerpos Anti RNP	13.4 (Negativo)
Anticuerpos Anti LA	2.87 (Negativo)
Anticuerpos Anti-Ro	1.1 Negativo
VSG (mm/h)	38
Complemento (mg/dl)	C3: 116, C4: 26.9 (Normales)

Tabla 2 Pruebas reumatológicas y hematológicas

Ecocardiograma transtorácico 03/08/2022	1. Insuficiencia mitral leve 2. Insuficiencia tricúspidea moderada con hipertensión pulmonar (70 MmHg) severa 3. Resto de estructuras valvulares normales. 4. Dilatación severa de la aurícula izquierda, 5. Ventriculo derecho severamente dilatado con disfunción sistólica 6. Ventriculo izquierdo no dilatado, no hipertrófico, con disfunción diastólica y función sistólica global conservada.
Angiotomografía de tórax 12/08/2022	En la reconstrucción MPR de las arterias pulmonares oclusión completa del tronco pulmonar izquierdo y trombosis parcial de ramas segmentarias de 2 orden para el LID. No se observan masas en mediastino anterior o superior. En los campos pulmonares, cambios de oligohemia en el campo pulmonar izquierdo, zonas de perfusión en mosaico. Aumento en la densidad del intersticio. En el hemiabdomen superior áreas hipodensas en el bazo, la mayor de 24mm con 31 hu. TEP MASIVO TRONCO PULMONAR IZQUIERDO
Tomografía axial computarizada de abdomen y pelvis simple y contrastada 16/08/2022	En las bases pulmonares, hay tractos fibrosos, engrosamientos peri bronquiales, focos de infiltrados en "vidrio deslustrado" en las bases, no se puede descartar antecedente de neumonia atípica. El hígado tiene contornos uniformes, no hay masas que capten con el medio. La vesicula distendida, vía biliar es de calibre normal. En el bazo, lesiones hipodensas, las mayores de 17mm con 44hu, ¿metástasis? ¿Linfoma?? Glándulas suprarrenales, riñones y páncreas de aspecto normal, no hay adenopatias ni masas retroperitoneales. Útero aumentado de tamaño de 19x17x15cm densidad heterogénea, lobulado con calcificaciones burdas al interior, no se logra identificar liquido retenido en la cavidad endometrial. Quiste en el ovario izquierdo de 45mm con 19hu, folículos no dominantes en el ovario derecho.
Ecocardiograma transesofágico 25/08/2022	No se observan trastornos de la contractilidad segmentaria. La FEVI estimada del 56%, hay movimiento paradójico del septum por sobrecarga de cavidades derechas Septum interventricular sin defectos de continuidad. Ventriculo derecho severamente dilatado, con signos de disfunción sistólica severa. Desplazamiento sistólico del plano del anillo tricúspideo como indicador de función ventricular (TAPSE) es de 13 mm. Aurícula derecha severamente dilatada Septum interauricular sin defectos de continuidad. Drenajes venosos pulmonares y sistémicos normales. No hay masas intracavitarias. No se observa derrame pericárdico ni trombos intracavitarios.
Tomografía de tórax 29/08/2022	Se observa trombo en el tronco pulmonar izquierdo de 24x32mm sin evidencia de recanalización distal. engrosamiento de las paredes bronquiales, zonas de perfusión en mosaico. No se observan masas o derrames. Focos de infiltrados en las bases con engrosamiento de las paredes bronquiales. Compatible con TEP masivo en el tronco pulmonar izquierdo sin zonas de recanalización en el momento.

Tabla 3 Estudios de imagen; FEVI (Fracción de eyección del ventrículo izquierdo)

<p>Biopsia y aspirado de Medula ósea 02/08/2022</p>	<p>ASPIRADO DE MÈDULA ÓSEA:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Promielocitos, 0.3%. - Neutrófilos y precursores, 56.3%. - Linfocitos, 6%. - Monocitos, 0.3%. - Eosinófilos y precursores, 4.6%. - Plasmocitos, 7.3%. - Eritroblastos, 25%. - Serie megacariocítica presente. - Serie eritrocítica presente. - Serie mieloide adecuada maduración. - Serie linfoplasmocitaria madura. 7.3% de plasmocitos. - Otras series histiocitos. <p>DIAGNOSTICO</p> <p>Medula ósea, biopsia y estudio de inmunohistoquímica:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hematopoyesis de las tres líneas con menos de 10% de plasmocitos no tumorales. <p>Medula ósea, mielograma:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hematopoyesis de las tres líneas con 7,3% de plasmocitos.
--	--

Tabla 4 Reporte de Biopsia y aspirado de medula ósea

Fotografías de biopsia y aspirado de medula ósea

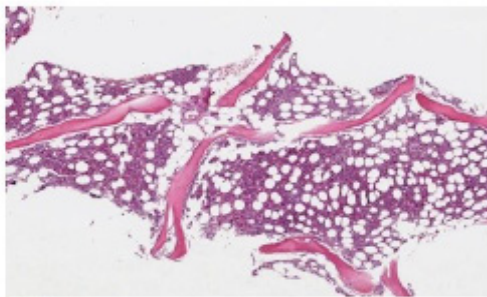


Figura 1

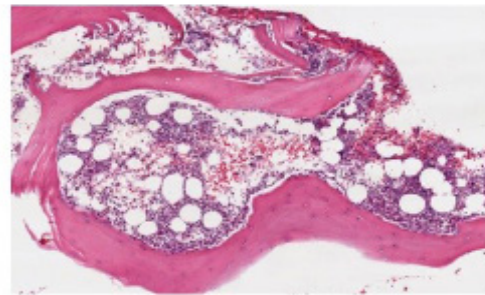


Figura 2

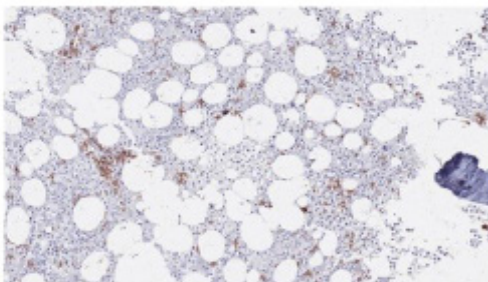


Figura 3

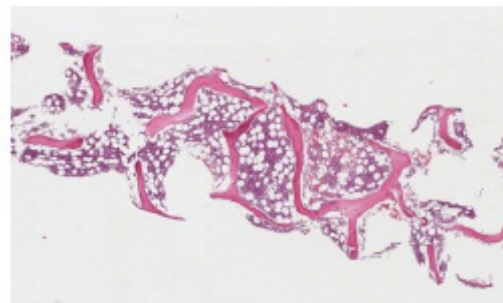


Figura 4