

Caracterización de pacientes con Neoplasias mieloproliferativas Philadelphia negativas y Gammopatías monoclonales concomitantes ¿Sólo coincidencia?

FERNANDA CORSINI¹, CAMILA PEÑA², CLAUDIA GAJARDO²,
VALENTINA GOLDSCHMIDT¹, CARLOS AVENDAÑO¹,
NAZARETH CONTRERAS¹, ÁLVARO BAHAMONDE¹,
DANIELA ZAMBRANO², PATRICIA GRAFFIGNA²,
VERÓNICA LIZAMA², XIMENA VALLADARES²

Characterization of patients with Philadelphia negative myeloproliferative neoplasms and concomitant monoclonal gammopathies: Just coincidence?

*Philadelphia negative myeloproliferative neoplasms [MPN Ph (-)] and monoclonal gammopathies (MG) stem from different hematopoietic progenitor lines. The association between both has a frequency between 3 to 14%, and it has been associated with a higher risk of thrombosis. This study aimed to describe the clinical characteristics of patients with both entities at our center. **Methods:** Retrospective observational study of case series. The MPN Ph (-) database of our center between 2015 and 2020 was consulted. The clinical records were reviewed, obtaining demographic, clinical, and management determinants. Descriptive statistical analysis was performed. **Results:** Among 144 patients, 6 patients diagnosed with MG and MPN were found, all of them female. The median age was 71 years at diagnosis of MPN Ph (-) and 70 years at diagnosis of MG. Two were diagnosed concomitantly with both pathologies, in 2 the MG preceded the MPN, and in 2 the MPN was previously diagnosed. No patient has progressed to acute leukemia or myelofibrosis. Regarding the treatments received, all received Hydroxycarbamide, some with aspirin and one with anticoagulation. Of the MGs, one patient with solitary bone plasmacytoma progressed to multiple myeloma, requiring treatment after 2 years. Two had a thrombotic event, both arterials. **Conclusion:** The observed MG frequency of 4% was similar to what was expected for the age of the patients. Although it is noteworthy that 2 had thrombotic events, further studies are needed to evaluate this association.*

(Rev Med Chile 2023; 151: 1501-1505)

Keywords: Paraproteinemias; Philadelphia Chromosome; Thrombosis

RESUMEN

Las neoplasias mieloproliferativas philadelphia negativas [NMP Ph(-)] y las gammopatías monoclonales (GM) proviene de diferentes líneas de progenitores

¹Residente hematología de adultos, Universidad de Chile, Sección Hematología, Hospital del Salvador.

²Unidad Hematología Clínica, Hospital del Salvador.

Fuente de apoyo financiero: Ninguna.

Recibido el 14 de agosto de 2022, aceptado el 27 de febrero de 2024.

Correspondencia a:

Dra. Ximena Valladares
Ticona, Avenida Salvador 364,
Providencia, Santiago, Chile.
xvalladares@hsalvador.cl

hematopoyéticos. La asociación entre ambas tiene una frecuencia entre 3 a 14%, y se asociaría a mayor trombosis. El objetivo del presente trabajo fue describir las características clínicas de pacientes con ambas entidades en nuestro centro. **Materiales y Métodos:** Estudio observacional retrospectivo de serie de casos. Se revisó la base de NMP Ph(-) de nuestro centro entre 2015 a 2020. Se revisaron las fichas clínicas, obteniéndose determinantes demográficas, clínicas y de manejo. Se hizo análisis estadístico de tipo descriptivo. **Resultados:** Dentro de 144 pacientes se encontraron 6 pacientes con diagnóstico de GM y NMP, todas de sexo femenino. La mediana de edad fue de 71 años al diagnóstico de NMP Ph(-) y de 70 años al diagnóstico de GM. Dos se diagnosticaron concomitantemente ambas patologías, en 2 la GM precedió a la NMP, y en 2 se diagnosticó la NMP previamente. Ningún paciente ha progresado a leucemia aguda ni a mielofibrosis secundaria. Con relación a los tratamientos recibidos, todos recibieron hidroxycarbamida, algunos con aspirina y uno con anticoagulación. De las GM, un paciente con plasmocitoma óseo solitario progresó a mieloma múltiple, y requirió tratamiento luego de 2 años. Dos tuvieron un evento trombótico, ambos arteriales. **Discusión:** La frecuencia de GM observada de 4% fue similar a lo esperado para la edad de las pacientes. Si bien llama la atención que 2 tuvieron eventos trombóticos, mayores estudios se necesitan para evaluar esta asociación.

Palabras clave: Cromosoma Filadelfia; Paraproteinemias; Trombosis.

Introducción

Las neoplasias mieloproliferativas philadelphia negativas [NMP Ph(-)] son un conjunto de enfermedades que se caracterizan por una proliferación clonal de células progenitoras hematopoyéticas y que no presentan la traslocación cromosómica t(9;22)(q34.1;q11.2). Las NMP Ph- clásicas son la Policitemia vera (PV), Trombocitemia esencial (TE) y Mielofibrosis Primaria (MF)¹. Por otro lado, las gammapatías monoclonales (GM) son un grupo heterogéneo de patologías que se caracterizan por la proliferación clonal de linfocitos B o células plasmáticas, que producen un tipo específico de inmunoglobulina. Dentro de este grupo se encuentran las gammapatías monoclonales de significado incierto (GMSI), plasmocitomas, Mieloma múltiple, tanto asintomático (MMA) como activo (MM), amiloidosis AL, entre otros.

El origen de ambas neoplasias proviene de diferentes líneas de progenitores hematopoyéticos. La asociación entre NMP Ph(-) y GM es poco común. Al revisar la evidencia disponible a la fecha, se encuentra un número limitado de artículos predominantemente retrospectivos, en los cuales se ha intentado determinar aproxima-

damente la prevalencia de esta coexistencia, con resultados disímiles de entre 3 y 14%²⁻⁷, llamando la atención una alta tasa de trombosis en estos pacientes⁷.

El objetivo del presente trabajo fue describir las características clínicas de pacientes con ambas entidades en nuestro centro.

Materiales y Métodos

Se consultó la base de NMP Ph(-) del Hospital del Salvador (HDS) para buscar pacientes con GM concomitante, desde 2015 a 2020. Se revisaron las fichas clínicas, obteniéndose determinantes demográficas, clínicas y de manejo.

Los diagnósticos de PV, TE y MF fueron verificados en base los criterios diagnósticos de la WHO 2016¹. Para detección de JAK2 se usó PCR en tiempo real y para CALR PCR convencional y electroforesis capilar. Los diagnósticos de GMSI, plasmocitoma, MMA y MM fueron verificados en base a los criterios diagnósticos de la International Myeloma Working Group (IMWG) 2014⁸.

Se hizo análisis estadístico de tipo descriptivo.

Este estudio fue aprobado por el comité de ética correspondiente.

Resultados

Dentro de 144 pacientes con NMP Ph(-) diagnosticados entre 2015 y 2020 en HDS, se encontraron 6 (4%) pacientes con diagnóstico de GM, todas de sexo femenino. En la Tabla 1 se puede observar un resumen de las principales características demográficas y clínicas de las 6 pacientes evaluadas.

La mediana de edad fue de 71 años al diagnóstico de NMP Ph(-) y de 70 años al diagnóstico de GM. Dos se diagnosticaron concomitantemente ambas patologías (Caso 2 y 4), en 2 la GM precedió en un poco más de 1 año a la NMP (Caso 1 y 6), y en 2 se diagnosticó la NMP previamente (Caso 3 y 5). En cuanto a la evolución de los pacientes con NMP, ninguno ha progresado a leucemia aguda ni a mielofibrosis secundaria. Con relación a los tratamientos recibidos, todos recibieron Hidroxiurea, algunos con aspirina y uno con anticoagulación. De las GM, un paciente con plasmocitoma óseo solitario progresó a mieloma múltiple, y requirió tratamiento luego de 2 años. El resto se ha mantenido estable. Dos tuvieron un evento trombotico, ambos arteriales. Un paciente falleció de causa desconocida durante la pandemia.

Discusión

La coexistencia de NMP Ph(-) y GM es poco frecuente y fue descrita por primera vez hace más de 60 años.

En el año 1988 Dührsen et al.² publicó un ar-

tículo en el que mostro que la prevalencia de GM en pacientes con NMP (incluyendo a pacientes con leucemia mieloide crónica-LMC) era de un 1,5%. En un estudio similar publicado el año 1989 por Economopoulos et al.³ se describe una prevalencia de 8,2%. Randi et al.³ el año 2001 y 2003, excluyendo esta vez aquellos pacientes con diagnóstico de LMC, describió una prevalencia de un 3,1-3,6% de GM en pacientes con diagnóstico de NMP Ph(-). Le Clech et al.⁶ publicó el año 2014 un artículo en el cual se estudiaron 667 pacientes con diagnóstico de PV o TE, a los que se midió la presencia proteína M con electroforesis e inmunofijación. Ellos mostraron una prevalencia de GM de 13,9%, bastante más alto que estudios previos. En 2018 Kotchetkov et al. identificó una prevalencia de una segunda neoplasia hematológica en el 1,5% de 3036 pacientes, teniendo 10 de ellos NMP y GMSI⁹. Finalmente, un estudio de Javorniczky et al.⁷ publicado recientemente estableció una prevalencia de GMSI en pacientes con NMP de un 9%, levemente mayor que en la población general.

Una de las razones de una mayor frecuencia de GM en NMP en estudios más actuales es probablemente el uso de técnicas más sensibles para buscar paraproteína. Además, ambas neoplasias hematológicas por separado ocurren mayormente en pacientes añosos, lo que hace pensar que esta es la explicación más lógica de encontrar de manera simultánea ambas patologías. Sin embargo, los estudios anteriormente mencionados muestran una frecuencia mayor que lo esperado para la población sana de la misma edad. La razón de esto se desconoce, más existen 2 hipótesis: una preconiza

Tabla 1. Características de las 6 pacientes con NMP Ph(-) y GM concomitante

Casos	Sexo	Edad	GM		NMP		
			Tipo	Paraproteína	Edad	Tipo	Trombosis
Caso 1	F	65	Plasmocitoma óseo	IgG K	67	TE JAK2+	No
Caso 2	F	65	MMA	IgA K	66	PV JAK2+	No
Caso 3	F	80	GMSI	IgG L	76	TE JAK2+	Si
Caso 4	F	76	GMSI	IgG L	76	MF JAK2+	No
Caso 5	F	66	GMSI	Kappa	61	TE JAK2- CALR-	Si
Caso 6	F	74	GMSI	IgG L	75	MF CALR +	No

NMP: Neoplasia mieloproliferativa; GM: Gammapatía monoclonal; F: Femenino; MMA: mieloma múltiple asintomático; GMSI: Gammapatía monoclonal de significado incierto; TE: trombocitemia esencial; PV: policitemia vera; MF: mielofibrosis.

que ambas tienen un origen en una célula progenitora común o superposición de loci de susceptibilidad genética¹⁰, y la otra dice que un estado hiperinflamatorio en las NMP sería lo que gatilla otras mutaciones en las células plasmáticas¹¹. Sería interesante evaluar la presencia de JAK2, MPL o CALR en plasmocitos de los pacientes, pensando en la primera hipótesis. No encontramos estudios al respecto.

En nuestro estudio la frecuencia fue de 4%, aunque debe recalarse que no se buscó sistemáticamente una GM en estos pacientes. Esta es incluso levemente menor a lo esperado para la edad de las pacientes, que se encuentra alrededor de 5-8% en pacientes de 70 años¹².

La razón por la que se plantea en algunos estudios la búsqueda activa de la concomitancia de estas patologías es el aumento del riesgo trombosis observado y el eventual cambio en el seguimiento y/o manejo⁷. En nuestra pequeña serie de casos, un tercio de los pacientes presentaron trombosis. El riesgo global de enfermedad tromboembólica venosa (ETV) en pacientes con enfermedades malignas es 4,3 veces superior al de la población general¹³. En el caso del mieloma múltiple (MM), la incidencia varía dependiendo del tratamiento que reciban, con al menos un 10% de ETV durante el curso de la enfermedad. La GMSI también tiene mayor riesgo: Un estudio prospectivo sobre 301 pacientes describió una incidencia de 6,1% con una media de seguimiento de 44 meses¹⁴, sugiriendo que los trastornos clonales de células plasmáticas poseen un potencial protrombótico intrínseco. Estos datos han sido confirmados por un gran estudio prospectivo que analizó a más de cuatro millones de veteranos en EEUU. Este mostró un riesgo tres veces superior de ETV en pacientes con GMSI y de nueve veces en MM¹⁵. En las NMP Ph (-), las complicaciones trombóticas también son más frecuentes que en la población general, con frecuencias que oscilan entre el 30 y el 40%¹⁶. En Chile se observó en 29% según un reciente reporte nacional¹⁷. La incidencia varía según el subtipo y es mayor en presencia de la mutación JAK2 V617F¹⁸. Es decir, efectivamente podría haber un riesgo de trombosis aún mayor al tener ambas entidades, lo que podría explicar que 2 de las 6 pacientes presentaran trombosis, sin embargo, se requiere mayores estudios para hacer esta afirmación.

Le Clech et al.⁶ además sugiere que estos pa-

cientes tienen una mayor mortalidad, lo que no fue corroborado en otros estudios. En nuestra serie una paciente de 80 años falleció durante la pandemia el 2020, sin embargo, no disponemos de la causa de muerte.

Este reporte tiene las obvias debilidades de un estudio con muy pocos casos y retrospectivo. Además, no se buscó sistemáticamente las GM en estos pacientes. Creemos, sin embargo, que es importante reportar estos casos. Nuestros datos no muestran una alta frecuencia de concomitancia de ambas patologías, por lo que la sincronía podría ser sólo coincidencia. Si bien llaman la atención 2 eventos de trombosis arteriales en estos pacientes, se requieren mayores estudios para evaluar esta relación.

Referencias

1. Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, Kvasnicka HM, Vannucchi AM, Guglielmelli P, et al. The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and in-depth discussion. *Blood Cancer J*. 2018;8(2):15-1.
2. Dührsen U, Uppenkamp M, Meusers P, König E, Brittinger G. Frequent association of idiopathic myelofibrosis with plasma cell dyscrasias. *Blut*. 1988;56(3):97-102.
3. Economopoulos T, Economidou J, Papageorgiou E, Dervenoulas J, Christodoulides C, Pappa V, et al. Monoclonal gammopathy in chronic myeloproliferative disorders. *Blut*. 1989;58(1):7-9.
4. Randi ML, Tison T, Zelante A, Ruzzon E, Girolami A. Polycythemia vera and essential thrombocythemia with monoclonal gammopathy: experience of a single institution. *Haematologica*. 2001;86(7):769-70.
5. Malhotra J, Kremyanskaya M, Schorr E, Hoffman R, Mascarenhas J. Coexistence of myeloproliferative neoplasm and plasma-cell dyscrasia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2014;14(1):31-6.
6. Le Clech L, Sakka M, Meskar A, Kerspern H, Eveillard JR, Berthou C, et al. The presence of monoclonal gammopathy in Ph-negative myeloproliferative neoplasms is associated with a detrimental effect on outcomes. *Leuk Lymphoma*. 2017;58(11):2582-7.
7. Javorniczky NR, Wehrle J, Ihorst G, Hupfer V, Aumann K, Pfeifer D, et al. Prevalence and characteristics of myeloproliferative neoplasms with concomitant monoclonal gammopathy. *Leuk Res*. 2020;98:106454.
8. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma

- Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):e538-48.
9. Kotchetkov R, Ellison E, McLean J, Pressnail B, Nay D. Synchronous dual hematological malignancies: new or underreported entity? *Hematology.* 2018;23(9):596-9.
 10. Macaуда A, Giaccherini M, Sainz J, Gemignani F, Sgherza N, Sánchez-Maldonado JM, et al. Do myeloproliferative neoplasms and multiple myeloma share the same genetic susceptibility loci? *Int J Cancer.* 2021;148(7):1616-24.
 11. Tanabe O, Kawano M, Tanaka H, Iwato K, Asaoku H, Ishikawa H, Nobuyoshi M, et al. BSF-2/IL-6 does not augment Ig secretion but stimulates proliferation in myeloma cells. *Am J Hematol.* 1989;31(4):258-62.
 12. Eisele L, Dürig J, Hüttmann A, Dührsen U, Assert R, Bokhof B, et al. Prevalence and progression of monoclonal gammopathy of undetermined significance and light-chain MGUS in Germany. *Ann Hematol.* 2012;91(2):243-8.
 13. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005;293(6):715-22.
 14. Sallah S, Husain A, Wan J, Vos P, Nguyen NP. The risk of venous thromboembolic disease in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Ann Oncol* 2004;15(10):1490-4.
 15. Kristinsson SY, Fears TR, Gridley G, Turesson I, Mellqvist UH, Björkholm M, et al. Deep venous thrombosis after monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma. *Blood* 2008;112(9):3582-6.
 16. De Stefano V, Za T, Rossi E, Vannucchi AM, Ruggeri M, Elli E, et al. Recurrent thrombosis in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia: incidence, risk factors, and effect of treatments. *Haematologica.* 2008;93(3):372-80.
 17. Valladares X, Benavente R, Rojas C, Peña C, Valenzuela R, Monardes V, et al. Características clínicas y epidemiológicas de las neoplasias mieloproliferativas Philadelphia negativas en el sistema público de salud de Chile. *Rev Med Chil.* 2021;149(12):1687-93.
 18. Hasselbalch HC, Elvers M, Schafer AI. The pathobiology of thrombosis, microvascular disease, and hemorrhage in the myeloproliferative neoplasms. *Blood.* 2021;137(16):2152-60.