

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Programa de Residência Médica Hematologia e Hemoterapia

Perfil clínico-epidemiológico e avaliação da taxa de progressão dos pacientes com Gamopatia Monoclonal de Significado Indeterminado em um Hospital de referência do Sul do Brasil.

AGATHA ALINE HOFMANN

Orientadora: Dra. Tahiane de Brum Soares

Porto Alegre, Janeiro de 2023

AGATHA ALINE HOFMANN

**Perfil clínico-epidemiológico e avaliação da taxa de progressão dos
pacientes com Gamopatia Monoclonal de Significado Indeterminado em
um Hospital de referência do Sul do Brasil.**

Trabalho de Conclusão de Residência
apresentado ao Programa de Residência
Médica do Hospital de Clínicas de Porto
Alegre como requisito parcial para a
obtenção do título de especialista em
Hematologia e Hemoterapia.

Orientadora: Dra. Tahiane de Brum
Soares

Porto Alegre, 2023

CIP - Catalogação na Publicação

Hofmann, Agatha Aline

Perfil clínico-epidemiológico e avaliação da taxa de progressão dos pacientes com Gamopatia Monoclonal de Significado Indeterminado em um Hospital de referência do Sul do Brasil. / Agatha Aline Hofmann.

-- 2022.

20 f.

Orientadora: Tahiane de Brum Soares.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Residência Médica em Hematologia e Hemoterapia, Porto Alegre, BR-RS, 2022.

1. Gamopatia Monoclonal . 2. Progressão. 3. Sobrevida. I. Soares, Tahiane de Brum, orient. II. Título.

SUMÁRIO

| | |
|----------------------|----|
| 1. RESUMO | 5 |
| 2. INTRODUÇÃO | 6 |
| 3. MÉTODOS | 8 |
| 4. RESULTADOS | 10 |
| 5. DISCUSSÃO | 15 |
| 6. CONCLUSÃO | 17 |
| 7. REFERÊNCIAS | 18 |

1. RESUMO

Gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS) é uma discrasia de células plasmáticas pré-malignas que precede consistentemente o diagnóstico de Mieloma Múltiplo (MM), bem como a Amiloidose de cadeia leve da imunoglobulina (AL) e a Macroglobulinemia de Waldenstrom (MW). O diagnóstico é de exclusão, caracterizado pela detecção da proteína monoclonal sérica (proteína M) e/ou de cadeia leve clonal e pela ausência de lesão de órgão-alvo. É classificado com base na Imunoglobulina envolvida, MGUS IgM, MGUS não IgM e MGUS de cadeia leve, cada uma com uma taxa e tipo de progressão distintas. Esforços contínuos estão sendo direcionados para a identificação precisa de fatores de alto risco para progressão e abordagem do papel da triagem de MGUS em populações com maior risco, a fim de diagnosticar essa condição precocemente e direcionar os fatores de risco modificáveis.

O presente estudo, observacional retrospectivo, teve como objetivos principais avaliar a taxa de progressão, a sobrevida livre de progressão (SLP) e a sobrevida global (SG) de pacientes com diagnóstico de MGUS no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2020 no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Foram incluídos 120 pacientes com mais de 18 anos, a mediana geral de tempo de acompanhamento foi de 3,2 anos com uma taxa de progressão de 0,8% ao ano. O tempo médio para progressão foi de 7,1 anos com IC 95%(3-12). A média do tempo de sobrevida foi estimada em 12,5 anos IC 95%(11,07-14,06) e a mediana em 14 anos IC 95%(11,44-16,56). Já a sobrevida global em 10 anos foi de 80%. Pode-se observar, levando em consideração as limitações da metodologia do estudo e o pequeno tamanho da amostra, dados semelhantes aos encontrados na literatura atual, tais como: perfil de pacientes acometidos com idade mais avançada, baixas taxas de progressão e entidades clínicas associadas.

Palavras Chave: Gamopatia Monoclonal, Progressão, Sobrevida

2. INTRODUÇÃO:

Gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS) é uma desordem clonal pré-maligna, caracterizada pela presença de proteína monoclonal detectável em pessoas sem evidência de dano ao órgão-alvo [1][2]. Notavelmente, enquanto a maioria dos pacientes com MGUS permanecem assintomáticos do ponto de vista da gamopatia monoclonal, um pequeno subgrupo pode se transformar, de maneira dependente do tempo, em condições mais agressivas, como Mieloma Múltiplo (MM) ou outras Malignidades Linfoplasmocitárias Relacionadas (MLRs). O risco anual de progressão é, em média, de 1%, com riscos variáveis de acordo com os subtipos e fatores de risco [5][8][9].

É classificada com base na Imunoglobulina envolvida, Proteína Monoclonal (PM) em: imunoglobulina M (IgM), não IgM (que pode ser IgA, IgG, IgD) e cadeia leve, que podem progredir para MM, distúrbio linfoproliferativo, Amiloidose de cadeia leve da imunoglobulina (AL), Macroglobulinemia de Waldenstrom (MW) ou Doença de deposição de cadeia leve [3][4].

A MGUS não IgM é definida como presença de PM sérica que não seja IgM inferior a 3 g/dL, menos de 10% de plasmócitos clonais na Medula Óssea (MO) e ausência de danos nos órgãos-alvo (lesões ósseas líticas, anemia, hipercalcemia, insuficiência renal, hiperviscosidade) relacionados com o processo proliferativo. A MGUS IgM descreve a presença de proteína monoclonal IgM inferior a 3 g/dL na ausência de sintomas constitucionais, hiperviscosidade, linfadenopatia, hepatoesplenomegalia ou outro dano ao órgão-alvo, possui um risco anual de progressão de 1,5%. A MGUS de cadeia leve é definida como uma razão anormal da Cadeia Leve Livre (CLL), inferior a 0,26 ou superior a 1,65, na presença de um valor sérico aumentado da cadeia leve envolvida, menos de 10% de plasmócitos clonais na MO e ausência de cadeia pesada de Ig monoclonal no soro e na urina, amiloidose ou lesão de órgão-alvo. Tabela 1 [2][3][7].

Pacientes com MGUS têm risco aumentado de desenvolver infecções, trombozes, osteoporose e outras neoplasias hematológicas, por mecanismos ainda não bem estabelecidos. Além dessas associações, há muitas condições médicas que estão diretamente relacionadas à produção e deposição da proteína M em si, tornando a gamopatia monoclonal com significado clínico, como por exemplo, a Gamopatia Monoclonal de Significado Renal (MGRS) e Gamopatia Monoclonal de Significado Cutâneo (MGCS) [29][30][33][35].

A MGUS é biologicamente e clinicamente heterogênea, com um espectro de pacientes que eventualmente progridem e outros que têm um curso indolente duradouro. Na última década, tem havido um interesse crescente em compreender os eventos biológicos iniciais da MGUS, bem como, as alterações celulares, genômicas e imunológicas sequenciais associadas à progressão [47]. Sabe-se que alguns fatores estão envolvidos no aumento do risco de progressão, como o subtipo IgM, relação K/L alterada, pico monoclonal > 1,5g/dL ao diagnóstico, marcadores genéticos, mutações somáticas e o microambiente tumoral [48].

No modelo de estratificação de risco da Mayo Clinic, o risco de progressão aumenta com a dosagem de proteína monoclonal sérica maior que 1,5 g/dL, MGUS não-IgG e relação de cadeias leves livres séricas anormais [39]. No momento da

apresentação, os pacientes com MGUS devem ser estratificados com base no número de fatores de risco: os pacientes de alto risco possuem todos os três fatores de risco e risco de progressão em 20 anos de 58%; risco intermediário alto tem dois fatores e risco de progressão de 37%; risco intermediário baixo tem um fator e 21% de chance de progressão; baixo risco não tem fatores de risco e uma progressão de 5% em 20 anos [40]. A frequência da avaliação é baseada no risco individual (Tabela 2)[41].

O presente estudo tem por objetivo avaliar o perfil clínico epidemiológico dos pacientes com MGUS, além de estimar o impacto na progressão e mortalidade dos fatores de risco clínicos e laboratoriais em pacientes com MGUS.

Tabela 1. Critérios diagnósticos para MGUS

| |
|--|
| Todos os 3 critérios: |
| Proteína Monoclonal < 3g/dL |
| <10% plasmócitos clonais na MO |
| Ausência de sintomas associados à Proteína M |

Tabela 2. Gestão estratificada de risco de pacientes com MGUS

| Todos MGUS | Estratificação risco | | Classificação | Avaliação adicional no diagnóstico | Monitoramento |
|----------------------|--|--------------------|-----------------------------|---|---|
| EFP, HMG, Creatinina | Fatores de risco p/ progressão -> ProteínaM>1,5g/dL -> Não IgG (IgA ou IgM) -> Relação CLL <0,26 OU >1,65 | 0 fatores de risco | Baixo risco | Nenhum | Repete EFP, HMG e Cr em 6 meses e após a cada 2-3 anos se estável, ou antes se sinais de progressão |
| | | 1 fator de risco | Intermediário - baixo risco | - LDH | Se testes adicionais normais repetir EFP, HMG, Cr e após anual se estável. |
| | | 2 fatores de risco | Intermediário - alto risco | -B2 microglobulina | |
| | | 3 fatores de risco | Alto risco | - BMO com FISH - IgM MGUS -> Avaliação óssea - Cadeia Leve MGUS ->BNP, Troponina, albumina urinária | Se sinais de progressão reduzir intervalo de seguimento e avaliar conforme magnilidade. |

3. MÉTODOS:

O projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e pela Plataforma Brasil. Após, solicitou-se query para o CGTI do HCPA de todos os pacientes que tiverem CID-10 relacionados a Gamopatia Monoclonal (CID D47.2), do período de janeiro de 2010 a dezembro de 2020, porém, devido ao baixo número de pacientes contidos neste CID foi optado por nova query contendo os prontuários de pacientes com exame de eletroforese de proteína + imunofixação que apresentassem presença de pico monoclonal ou Cadeias Leves com relação Kappa/Lambda alterado ($<0,26$ ou $>1,65$), foram então selecionados todos os pacientes com diagnóstico de MGUS no período estipulado. Foram excluídos pacientes com diagnóstico fora da instituição, presença de outros distúrbios associados com presença de pico monoclonal (p. ex: artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistêmico, infecções crônicas) ou diagnóstico de MLR sem descrição de MGUS prévio.



Fluxograma 1: Pacientes incluídos no estudo
MLR's: Malignidades linfoplasmocitárias relacionadas
* Outros fatores de exclusão: diagnóstico fora do HCPA, gamopatia monoclonal de significado clínico, outros distúrbios causadores de pico monoclonal

3.1 Fatores em estudo

As variáveis analisadas foram gênero, idade, raça, pico monoclonal ao diagnóstico, relação kappa/lambda ao diagnóstico, intervalo de acompanhamento, classificação do subtipo de acordo com o componente monoclonal e presença de outras condições clínicas potencialmente relacionadas. O escore de risco foi

calculado conforme a diretriz proposta pela Mayo Clinic para todos os pacientes no momento do diagnóstico, os pacientes com dados faltantes não foram classificados. Avaliou-se se houve relação do aumento do pico em 50%, escore de risco e o subtipo do MGUS com a progressão. Avaliou-se também a progressão para MLR e morte ao longo do acompanhamento.

3.2 Análise Estatística

O estudo foi observacional de coorte retrospectivo. Conforme análise da normalidade os dados foram apresentados como média, desvio padrão, mediana e percentil. A análise de sobrevida livre de progressão foi avaliada por meio de curva de Kaplan Meier e considerado valor estatisticamente significativo quando $p < 0,05$. As correlações entre as variáveis categóricas como escore de risco e intervalo de acompanhamento foram realizadas através de teste exato de Fisher e o teste de Mann-whitney foi utilizado para variáveis numéricas, e considerado valor estatisticamente significativo quando $p < 0,05$. Comparações entre grupos foram realizadas por meio do teste t de Student ou ANOVA, conforme apropriado. Correlações entre variáveis foram feitas por meio de teste de Pearson. O tempo de acompanhamento foi estimado com o uso da mediana do tempo até a censura, na qual dados de pacientes que faleceram foram censurados no momento da morte e dados de pacientes que estavam vivos na data do último seguimento. As análises estatísticas foram feitas com o programa SPSS 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

4. RESULTADOS:

Foram identificados 530 pacientes pelo CID 10 D47.2 - Gamopatia Monoclonal de Significado Indeterminado ou pela presença de pico monoclonal ou relação Kappa/Lambda alterado no período de Janeiro de 2010 até dezembro de 2020. Destes, 120 pacientes foram incluídos no estudo e suas características estão descritas na **tabela 3**. A mediana de idade ao diagnóstico foi de 68,5 anos, sendo a idade mínima de 22 anos e a máxima de 90 anos, a maioria dos pacientes tinha mais de 60 anos (81,6%), eram do sexo feminino (60,8%) e raça branca (87,5%).

Com relação à classificação do subtipo de MGUS, a maioria (75%) dos pacientes eram IgG, sendo (47,5%) IgG Kappa e (27,5%) IgG Lambda, a minoria foi classificada como IgM (9,2%), IgA (6,7%) e cadeias leves (8,4%). Quanto à classificação de risco ao diagnóstico, apenas 57 (47,5%) tinham dados suficientes para calcular o escore de risco. Desses, 21 (36,8%) eram de baixo risco, 26 (45,6%) eram de intermediário baixo risco, 9 (15,8%) eram intermediário alto risco e apenas 1 (1,8%) era alto risco no diagnóstico.

O intervalo de acompanhamento dos pacientes no nosso estudo foi heterogêneo, mesmo entre os pacientes de mesmo grupo de risco, variando de mensal a anual. A média do intervalo de acompanhamento do grupo total de pacientes foi a cada 5,79 meses com IC 95% (5,12-6,45), com mediana de 6 meses (1-12 meses). A maioria dos pacientes de baixo risco foi acompanhada de 6-6 meses, já os de risco intermediário baixo foram acompanhados preferencialmente de 12-12 meses, os de intermediário alto risco de 4-4 meses e o único paciente de alto risco teve acompanhamento mensal.

Com respeito ao aumento do escore de risco, dos 57 pacientes que possuíam dados suficientes para essa análise, 9 aumentaram o escore de risco e 48 permaneceram com a mesma classificação ao longo do acompanhamento. O único paciente com escore alto risco, progrediu para Macroglobulinemia de Waldenstrom em 3 anos de acompanhamento, 1 paciente de risco intermediário alto progrediu para smoldering mieloma em 4 anos. Entre 3 pacientes com risco intermediário baixo, 2 evoluíram intermediário alto e 1 deles desenvolveu Mieloma Múltiplo em 4 anos, dos 4 pacientes que aumentaram o escore e eram de baixo risco 2 foram para risco intermediário baixo e 2 para intermediário alto, sendo que um desses evoluiu para Mieloma Múltiplo em 9 anos de acompanhamento. Entre os pacientes que desenvolveram MLR todos aumentaram o escore de risco antes de progredir, já os pacientes que não progrediram apenas 4% aumentaram o risco, ($p < 0,001$).

A média do pico monoclonal (PM) ao diagnóstico foi de 0,71 com IC 95% (0,62 - 0,80), como observado na **figura 1**. O PM variou de 0 (em 3 pacientes, 2 por serem apenas de cadeias leves e 1 por ter PM somente em EFP urinária) a 2,26.

Devido à falta de dados da maioria dos pacientes para avaliar o escore de risco e sua evolução, estimamos o tempo para aumento em 50% do pico monoclonal e avaliamos sua relação com risco de progressão. Dos 120 pacientes, 25 (20%) não tiveram dados suficientes para acompanhamento do pico monoclonal e 37 (39%) aumentaram em 50% o pico monoclonal durante o período de acompanhamento. Dos 6 pacientes que progrediram, 5 deles aumentaram em 50% o pico monoclonal antes da progressão para doença oncológica. A média de tempo para aumento do pico em 50% entre os pacientes que desenvolveram doença foi de 1,88 anos, já entre os pacientes que não progrediram foi de 2,76 anos com IC95%

(2,01-3,36), ($p < 0,001$), **gráfico 1**, sendo 1 mês o tempo mínimo e 8 anos o tempo máximo para aumento de 50%.

Dos 120 pacientes analisados no nosso estudo, 18 não obtiveram dados suficientes para análise de progressão. 102 pacientes foram analisados: 6 pacientes (5,8%) progrediram, com uma média de tempo de 7,1 anos variando de 3 a 12 anos. A SLP em 10 anos foi estimada em 75%, a mediana da SLP não foi alcançada. Dos pacientes que progrediram, 1 progrediu para Macroglobulinemia de Waldenstrom, 4 pacientes progrediram para Mieloma Múltiplo e 1 paciente progrediu para Smoldering Mieloma. **Gráfico 2**. A mediana do tempo de acompanhamento foi 3,2 anos.

A taxa de mortalidade foi de 15% e o motivo do óbito foi sobretudo relacionado às comorbidades, sendo a principal causa eventos cardiovasculares (80%), apenas 1 paciente foi a óbito devido à progressão para doença relacionada. A mediana de tempo do diagnóstico até o óbito foi de 14 anos e a SG foi estimada em 80% em 10 anos, conforme demonstrado no **gráfico 3**.

Sabe-se do aumento do risco cardiovascular em pacientes com MGUS [39], no nosso estudo avaliamos a prevalência de Cardiopatia Isquêmica, Taquiarritmias e Insuficiência Cardíaca, 19,2% dos pacientes apresentaram essas alterações. 5% apresentaram AVCi e 3,3% fenômenos trombóticos ao diagnóstico ou ao longo do acompanhamento.

Avaliamos também as condições potencialmente relacionadas à gamopatia monoclonal, aquelas com descrição causal estabelecida foram excluídas, 14,2% dos pacientes apresentaram doenças autoimunes, como PTI, anemia hemolítica auto imune e Síndrome de Sjogren. Além disso, 5,8% manifestaram fenômenos dermatológicos potencialmente relacionados como pioderma gangrenoso, crioglobulinemia e escleromixedema. E 6,7% dos pacientes apresentaram eventos neurológicos como polineuropatia sensitivo-motora axonal, síndrome do túnel do carpo e paraparesia flácida. Osteoporose também já foi bem descrita na literatura como tendo associação com MGUS, por conta da secreção de proteínas que resultam em osteoclastogênese e lesões ósseas. Encontramos essa condição em 14 (11,7%) dos 120 pacientes analisados.

Tabela 3. Características dos pacientes com MGUS.

| Características | Total |
|---------------------------------------|----------------|
| Gênero - N (%) | |
| Feminino | 73(60,8) |
| Masculino | 47(39,2) |
| Idade - (anos) | |
| Media +- DP | 67,9 (+- 11,3) |
| Raça | |
| Branco | 105(87,5%) |
| Negro | 12(10%) |
| Pardo | 3(2,5%) |
| Classificação - N (%) | |
| N = 119 | |
| IgG Kappa | 57 (47,5%) |
| IgG Lambda | 33(27,5%) |
| IgA Kappa | 6(5%) |
| IgA Lambda | 2(1,7%) |
| IgM Kappa | 8(6,7%) |
| IgM Lambda | 3(2,5%) |
| Cadeias Leves Kappa | 5(4,2%) |
| Cadeias Leves Lambda | 5(4,2%) |
| Escore de risco – N (%) | |
| N = 57 | |
| Baixo Risco | 21(36,8%) |
| Intermediário baixo risco | 26(45,6%) |
| Intermediário alto risco | 9(15,8%) |
| Alto risco | 1(1,8%) |
| Pico Monoclonal do diagnóstico | |
| N= 117 | |
| Média +- DP | 0,71 (+- 0,49) |

Figura 1. Histograma do pico monoclonal ao diagnóstico (em g/dL)

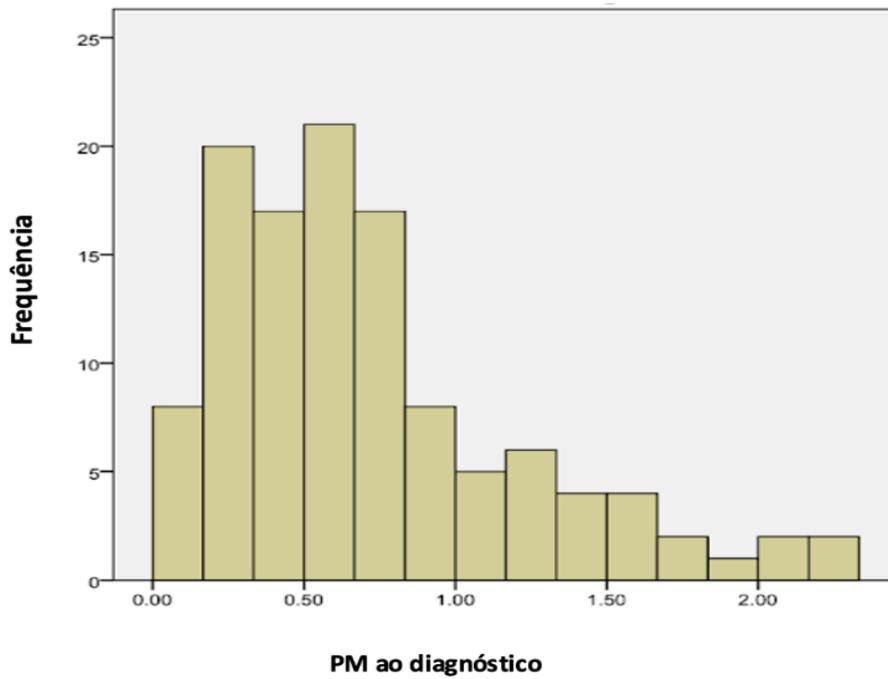


Gráfico 1. Diferença do tempo(anos) de aumento do PM entre pacientes que progrediram ou não

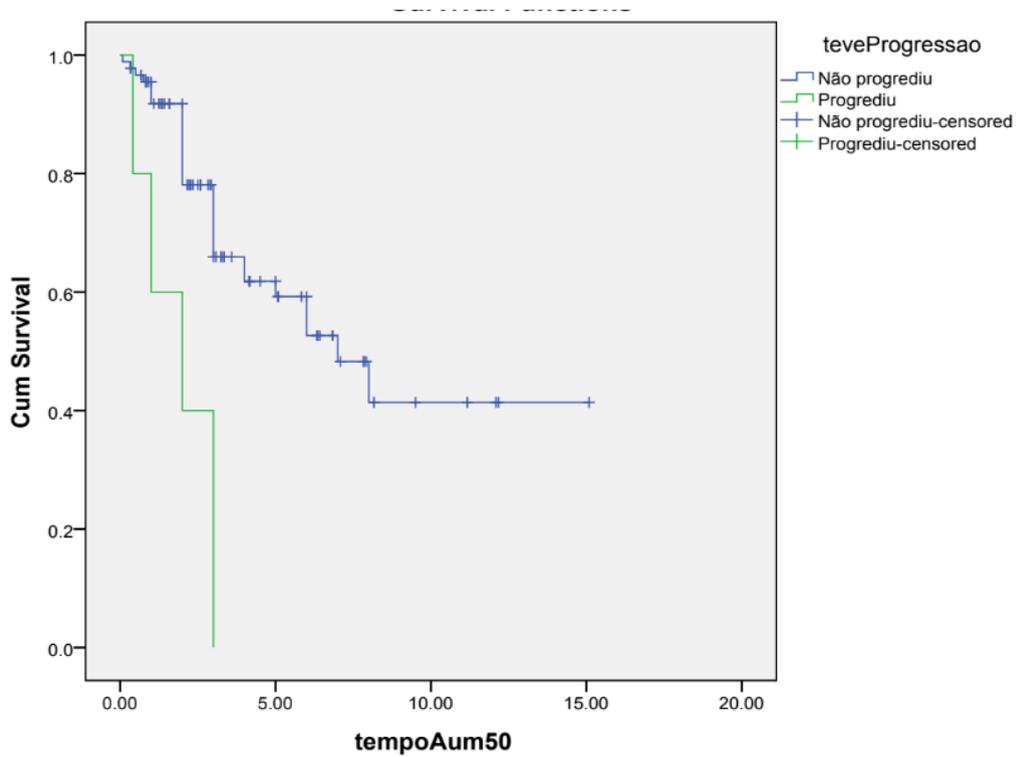


Gráfico 2. Sobrevida livre de progressão dos pacientes com MGUS

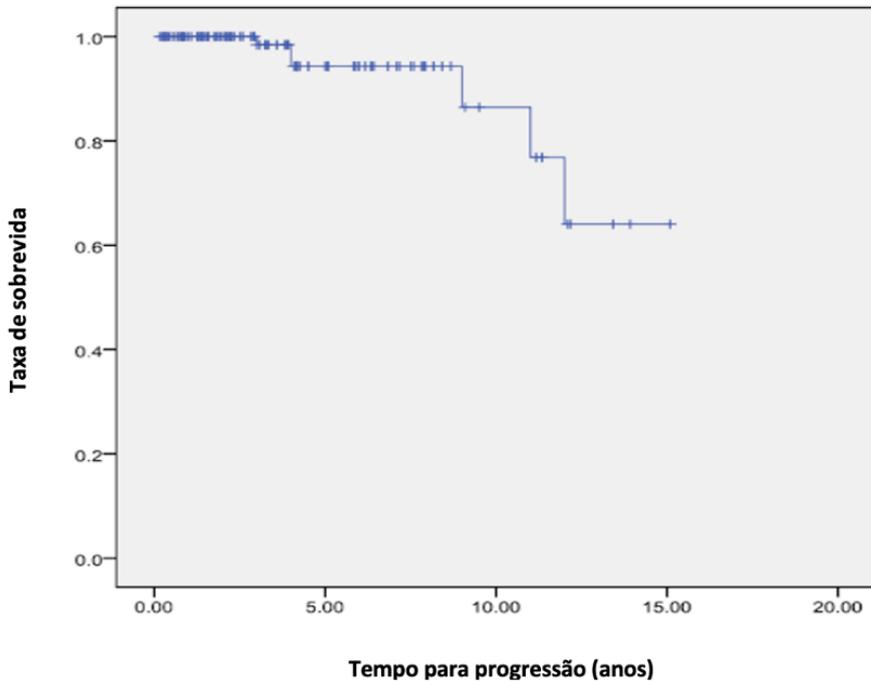
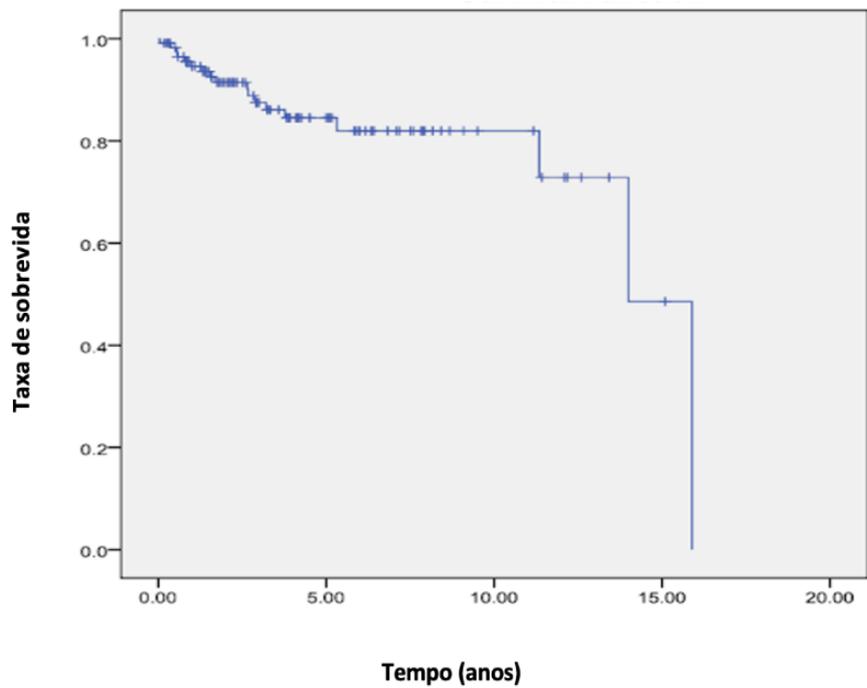


Gráfico 3. Curva de sobrevivência Global



5. DISCUSSÃO:

A MGUS está presente em 4,2% dos indivíduos com mais de 50 anos, aumentando sua prevalência com o passar das décadas [48]. Nesta coorte, a mediana de idade no diagnóstico foi de 68,5 anos, semelhante ao descrito na literatura que é de 70 anos. A MGUS é detectada mais frequentemente em homens, porém nesse estudo a maioria (60,8%) eram do sexo feminino. Apesar da MGUS ter predominância em afrodescendentes [47], no nosso estudo, a maioria dos pacientes eram brancos (87,5%), o que condiz com a distribuição de cor na população em geral na localização da instituição em que a pesquisa foi realizada.

Com relação aos subtipos, MGUS IgG foi o mais prevalente (75%) , seguido por IgM (9,2%), cadeias leves (8,4%) e IgA (6,7%), compatível com os dados disponíveis na literatura, em que o subtipo IgG é o mais frequente encontrado em aproximadamente (70%) dos pacientes, seguido por IgM (15%), IgA (12%) e gamopatia biclonal (3%) [47].

Sabe-se que o risco de progressão da MGUS é de aproximadamente 1% ao ano após o diagnóstico, porém há fatores associados ao aumento desse risco, como o subtipo IgM, concentração da proteína monoclonal >1,5 g/dL ao diagnóstico, aumento progressivo da proteína M e relação de cadeias leves alterada [40]. Dessa forma, comparamos os pacientes que progrediram ou não, conforme os fatores e grupos de risco. No nosso estudo não houve diferenças significativas no risco de progressão entre pacientes com IgM MGUS e aqueles com não-IgM MGUS, provavelmente devido ao número pequeno da amostra e mediana de acompanhamento curto.

Quanto à classificação de risco, existe uma necessidade não atendida de um modelo refinado de estratificação de risco de MGUS incorporando não apenas os marcadores biológicos, mas também comorbidades e expectativa de vida estimada. Tal modelo recomendaria com mais precisão o acompanhamento do paciente na prática clínica. No entanto, na sua ausência, a frequência ideal de monitoramento de pacientes com MGUS não é conhecida e vem sendo baseada no escore de risco proposto pela Mayo Clinic [48]. Tendo em vista a ausência de consenso quanto ao intervalo de acompanhamento dos pacientes, o seguimento foi bastante heterogêneo.

A maioria dos nossos pacientes não possuía dados suficientes para o cálculo, principalmente devido à falta da relação de cadeias leves. Dos 57 pacientes que puderam ter o risco calculado, a maioria (45,6%) era de intermediário baixo risco, seguido por baixo risco (36,8%), intermediário alto (15,8%) e menos frequentemente por alto risco (1,8%), indo ao encontro dos dados disponíveis na literatura em que a maioria dos pacientes é de risco baixo e intermediário baixo. Não houve diferença estatística entre os grupos de risco ao diagnóstico e a progressão, mas houve diferença entre os pacientes que aumentaram em 50% o PM, quanto mais rápido houve o aumento, mais risco de progressão para neoplasia relacionada ($p < 0,001$). Também não encontramos associação entre pacientes com $PM > 1,5$ g/dL e relação K/L alterada com risco de progressão.

Apesar de não haver associação significativa entre o grupo de risco e progressão, todos os pacientes que progrediram aumentaram o escore antes da

progressão e apenas 4% dos pacientes que não desenvolveram doença aumentaram o risco.

Quanto ao aumento do pico monoclonal associado ao risco de progressão, verificou-se que a média de tempo para aumento do pico em 50% entre os pacientes que desenvolveram doença foi mais curta em relação aos que não progrediram, sendo 1,88 anos e 2,76 anos respectivamente. Esses dados sugerem que quanto mais rápido aumenta o pico monoclonal, maior o risco de pacientes com MGUS progredir.

A taxa de progressão no nosso estudo foi de (5,8%), com uma média de tempo de 7,1 anos variando de 3 a 12 anos e uma taxa de 0,8% ao ano. Provavelmente nossa taxa de progressão foi abaixo das descritas anteriormente na literatura (1% ao ano) devido a grande parte de pacientes com perda de acompanhamento (54,1%).

No nosso estudo ocorreram 19 óbitos, sendo a maioria devido a outras causas que não a progressão da doença, sendo cardiovascular a principal causa. Há diversas descrições afirmando que pacientes com MGUS têm uma sobrevida menor do que a população em geral. Há associação com aumento de taxa de infecções, doenças cardíacas, hepáticas e renais, sendo esses os principais fatores associados aos óbitos dos nossos pacientes. As explicações provavelmente incluem uma combinação de mecanismos patogênicos relacionados à MGUS, bem como fatores relacionados à doença subjacente que levaram à investigação médica e à detecção de MGUS. A SG foi de 80% em 10 anos, ligeiramente maior do que a descrita em coortes maiores, provavelmente devido ao escore de risco mais baixo da nossa população e tempo de acompanhamento curto [39].

Como já descrito na literatura, encontramos na nossa coorte pacientes com condições potencialmente relacionadas às gamopatias, como osteoporose e alterações dermatológicas [47][48].

6. CONCLUSÃO:

A MGUS é uma doença pré-maligna assintomática que leva ao aumento do risco de evoluir para doenças malignas de plasmócitos e de linfócitos B. Dados de estudos de perfis de expressão gênica enfatizaram a heterogeneidade no risco de progressão de MGUS para MM. Esforços contínuos estão sendo direcionados para a identificação precisa de fatores de alto risco para progressão e abordagem do papel da triagem para MGUS em populações com maior risco, a fim de diagnosticar precocemente essa condição precursora e permitir atuação em fatores de risco modificáveis. O risco de progressão de acordo com o subtipo de MGUS e os fatores de risco associados podem permitir que os médicos forneçam informações prognósticas mais precisas aos pacientes e podendo refinar o tipo de monitoramento necessário para cada paciente.

O presente estudo teve resultados semelhantes aos dados encontrados na literatura em questão de perfil de pacientes, subtipos de MGUS, classificação de risco e doenças relacionadas. Diferiu pouco da literatura em relação a SLP e SG, provavelmente devido à pequena amostra e tempo de acompanhamento curto. Além do mais, trouxe a possibilidade de conhecimento do perfil de pacientes e seguimento proposto pela equipe assistente e desfechos, permitindo assim agregar conhecimento e melhorar o atendimento ao paciente.

Tendo em vista o caráter de estudo observacional retrospectivo com análise de prontuários, dados incompletos, tamanho pequeno da amostra e o fato de não ser um estudo comparativo, deve-se avaliar com cautela os dados encontrados.

7. REFERÊNCIAS

1. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood*. 2009;113(22):5412-5417.
2. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol*. 2003;121(5):749-757.
3. Rajkumar SV, Kyle RA, Buadi FK. Advances in the diagnosis, classification, risk stratification, and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance: implications for recategorizing disease entities in the presence of evolving scientific evidence. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(10):945-948.
4. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med*. 2002;346(8):564-569
5. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med*. 2006; 354(13):1362-1369.
6. Landgren O, Graubard BI, Katzmann JA, et al. Racial disparities in the prevalence of monoclonal gammopathies: a population-based study of 12,482 persons from the National Health and Nutritional Examination Survey. *Leukemia*. 2014;28(7):1537-1542.
7. Kyle RA, Durie BG, Rajkumar SV, et al; International Myeloma Working Group. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia*. 2010;24(6): 1121-1127.
8. Kyle RA, Finkelstein S, Elveback LR, Kurland LT. Incidence of monoclonal proteins in a Minnesota community with a cluster of multiple myeloma. *Blood*. 1972;40(5): 719-724.
9. Aguzzi F, Bergami MR, Gasparro C, Bellotti V, Merlini G. Occurrence of monoclonal components in general practice: clinical implications. *Eur J Haematol*. 1992;48(4): 192-195.
10. Saleun JP, Vicariot M, Deroff P, Morin JF. Monoclonal gammopathies in the adult population of Finistere, France. *J Clin Pathol*. 1982;35(1):63-68
11. Weiss BM, Hebreo J, Cordaro DV, et al. Increased serum free light chains precede the presentation of immunoglobulin light chain amyloidosis. *J Clin Oncol*. 2014;32(25): 2699-2704.
12. Cohen HJ, Crawford J, Rao MK, Pieper CF, Currie MS. Racial differences in the prevalence of monoclonal gammopathy in a community-based sample of the elderly. *Am J Med*. 1998;104(5):439-444.

13. Landgren O, Katzmann JA, Hsing AW, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance among men in Ghana. *Mayo Clin Proc.* 2007;82(12): 1468-1473.
14. Waxman AJ, Mink PJ, Devesa SS, et al. Racial disparities in incidence and outcome in multiple myeloma: a population-based study. *Blood.* 2010;116(25):5501-5506.
15. Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, et al. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood.* 2005;106(3):812-817.
16. Morgan GJ, andador BA, Davies FE. The genetic architecture of multiple myeloma *Nat Rev Cancer.* 2012;12(5):335-348.
17. Mikulasova UMA, Smetana J, Wayhelova M, et al . Genome profile of copy number change in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Eur J Haematol.* 2016.
18. Zhan F, Hardin J, Kordsmeier B, et al . Global gene expression profile of multiple myeloma, monoclonal gammopathy of undetermined significance, and normal bone marrow plasma cells. *Blood.* 2002;99(5):1745-1757.
19. Rajkumar SV, Gupta V, Fonseca R, et al .Impact of primary molecular cytogenetic abnormalities and risk of progression in latent multiple myeloma. *Leukemia.* 2013;27(8):1738-1744.
20. Shou Y, Martelli ML, Gabrea A, et al. Diverse karyotypic abnormalities of the c-myc locus associated with c-myc dysregulation and tumor progression in multiple myeloma. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000;97(1):228-233.
21. Chng WJ, Huang GF, Chung TH, et al. Clinical and biological implications of MYC activation: a common difference between MGUS and newly diagnosed multiple myeloma. *Leukemia.* 2011;25(6):1026-1035.
22. Pichiorri F, Suh SS, Rocci A, et al. Downregulation of p53-inducible microRNAs 192, 194, and 215 impairs the p53/MDM2 autoregulatory loop in multiple myeloma development. *Cancer Cell.* 2010;18(4):367-381.
23. Bolli N, Avet-Loiseau H, Wedge DC, et al. Heterogeneity of genomic evolution and mutational profiles in multiple myeloma. *Nat Commun.* 2014;5:2997.
24. Walker BA, Wardell CP, Melchor L, et al. Intraclonal heterogeneity is a critical early event in the development of myeloma and precedes the development of clinical symptoms. *Leukemia.* 2014;28(2):384-390.
25. Das R, Strowig T, Verma R, et al. Microenvironment-dependent growth of preneoplastic and malignant plasma cells in humanized mice. *Nat Med.* 2016;ePub Oct 10, 2016.
26. Silbermann R, Roodman GD. Myeloma bone disease: Pathophysiology and management. *J Bone Oncol.* 2013;2(2):59-69.
27. Moschetta M, Mishima Y, Sahin I, et al. Role of endothelial progenitor cells in cancer progression. *Biochim Biophys Acta.* 2014;1846(1):26-39.
28. Bida JP, Kyle RA, Therneau TM, Melton LJ 3rd, Plevak MF, Larson DR, et al. Disease associations with monoclonal gammopathy of undetermined significance: a population-based study of 17,398 patients. *Mayo Clin Proc.* 2009;84:685–93. One of the largest population based studies of MGUS.

29. Melton LJ, Rajkumar SV, Khosla S, et al. Fracture risk in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2004;19:25–30.
30. Van de Donk NWCJ, Palumbo A, Johnsen HE, Engelhardt M, Gay F, Gregersen H, et al. The clinical relevance and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance and related disorders: recommendations from the European Myeloma Network. *Haematologica*. 2014;99:984–96.
31. Vachon CM, Kyle RA, Therneau TM, Foreman BJ, Larson DR, Colby CL, et al. Increased risk of monoclonal gammopathy in first-degree relatives of patients with multiple myeloma or monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 2009;114:785–90.
32. Leung N, Bridoux F, Hutchison CA, Nasr SH, Cockwell P, Ferman J, et al. Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant. *Blood*. 2012;120:4292–5. Important paper introducing the concept of monoclonal gammopathy of renal significance.
33. Leung N, Bridoux F, Batuman V, Chaidos A, Cockwell P, D'Agati VD, et al. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15:45–59.
34. Higgins LS, Go RS, Dingli D, et al. Clinical features and treatment outcomes of patients with necrobiotic xanthogranuloma associated with monoclonal gammopathies. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2016;16:447–52.
35. Mahévas T, Arnulf B, Bouaziz J-D, et al. Plasma cell-directed therapies in monoclonal gammopathy-associated scleromyxedema. *Blood*. 2020;6. <https://doi.org/10.1182/blood.2019002300>.
36. Kapoor P, Gonsalves W 2020 Of lions, Shar-Pei and doughnuts: a tale retold. *Blood*. <https://doi.org/10.1182/blood.2019004765>.
37. Thorsteinsdottir S, Lund SH, Lindqvist EK, et al. Bone disease in monoclonal gammopathy of undetermined significance: results from a screened population-based study. *Blood Adv*. 2017;1(27):2790-2798.
38. Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, et al. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 2005;106(3):812-817.
39. Kyle RA, Larson DR, Therneau TM, et al. Long-Term Follow-up of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *N Engl J Med*. 2018;378(3):241-249.
40. Perez-Persona E, Vidriales MB, Mateo G, et al. New criteria to identify risk of progression in monoclonal gammopathy of uncertain significance and smoldering multiple myeloma based on multiparameter flow cytometry analysis of bone marrow plasma cells. *Blood*. 2007;110(7): 2586-2592.
41. Sigurdardottir EE, Turesson I, Lund SH, et al. The role of diagnosis and clinical follow-up of monoclonal gammopathy of undetermined significance on survival in multiple myeloma. *JAMA Oncol*. 2015;1(2):168-174.
42. Bianchi G, Kyle RA, Colby CL, et al. Impact of optimal follow-up of monoclonal gammopathy of undetermined significance on early diagnosis and prevention of myelomarelated complications. *Blood*. 2010;116(12): 2019-2025, quiz 2197.

43. Dispenzieri A, Katzmann JA, Kyle RA, et al. Prevalence and risk of progression of light-chain monoclonal gammopathy of undetermined significance: a retrospective population-based cohort study. *Lancet*. 2010;375(9727):1721-1728.
44. Chaudhry HM, Mauermann ML, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy-associated peripheral neuropathy: diagnosis and management. *Mayo Clin Proc*. 2017;92(5): 838-850
45. Chang SH, Luo S, Thomas TS, et al. Obesity and the transformation of monoclonal gammopathy of undetermined significance to multiple myeloma: a population-based cohort study. *J Natl Cancer Inst*. 2016;109(5)
46. Mouhieddine TH, Weeks LD, Ghobrial IM. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 2019 Jun 6;133(23):2484-2494. doi: 10.1182/blood.2019846782. Epub 2019 Apr 22. PMID: 31010848.
47. Seth, S., Zanwar, S., Vu, L. *et al*. Gamopatia Monoclonal de Significado Indeterminado: Conceitos Atuais e Perspectivas Futuras. *Curr Hematol Malig Rep* 15 , 45–55 (2020).
48. Glavey SV, Leung N. Monoclonal gammopathy: The good, the bad and the ugly. *Blood Rev*. 2016 May;30(3):223-31. doi: 10.1016/j.blre.2015.12.001. Epub 2015 Dec 17. PMID: 26732417.