

Mieloma múltiple sin componente monoclonal: No secretor y no productor. Reporte de caso y revisión de la literatura

Javier Melo¹, Camila Inostroza¹, Joaquín Cánepa¹, Rolando Martínez¹, Pablo Villegas², Verónica Lizama³, Camila Peña^{3,*}.

Multiple Myeloma Without Monoclonal Component: Nonsecretory and Non-Producing. Case Report and Review

RESUMEN

En un pequeño porcentaje, el mieloma múltiple (MM) carece de componente monoclonal medible, lo que se denomina MM no secretor (NS), que comprende oligosecretores, verdaderos NS y MM NS no productores (NP). Este último destaca por ausencia completa y verdadera de producción de paraproteína. Reportamos un caso de un varón de 66 años, estudiado por dolor lumbar y lesiones líticas vertebrales, cuya analítica sanguínea mostró solo hipogammaglobulinemia, sin componente monoclonal. Sin embargo, la biopsia vertebral identificó un tumor de células plasmáticas. El estudio de médula ósea mostró células plasmáticas patológicas sin producción de Kappa ni Lambda. Con diagnóstico de MM NS NP, recibió terapia, alcanzando remisión completa. De extrema infrecuencia, este grupo presenta mayor incidencia de lesiones óseas y de la traslocación t(11;14). La terapia sigue los lineamientos generales en MM. La diferencia radica en el seguimiento, que considera mielograma y PET-CT, además de monitorización de daño orgánico.

Palabras clave: Gammapatías monoclonales; Mieloma múltiple; Neoplasia de células plasmáticas.

ABSTRACT

In a small percentage, multiple myeloma (MM) lacks a measurable monoclonal component, which is termed non-secretory (NS) MM, which includes oligosecretory, true NS and non-producing NS MM

¹Programa de especialización en Medicina Interna, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

²Servicio de Anatomía Patológica. Hospital del Salvador. Santiago, Chile.

³Sección Hematología Clínica. Hospital del Salvador. Santiago, Chile.

*Correspondencia: Camila Peña O. / camipena@gmail.com

Financiamiento: El trabajo no recibió financiamiento.

Declaración de conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Recibido: 04 de abril de 2025.
Aceptado: 04 de junio 2025.

(NP). The latter is notable for complete and true absence of paraprotein production. We report a case of a 66-year-old male, studied for low back pain and vertebral lytic lesions, whose blood analysis showed only hypogammaglobulinemia, with no monoclonal component. However, the vertebral biopsy identified a plasma cell tumor. Bone marrow study showed pathological plasma cells without Kappa or Lambda production. With a diagnosis of MM NS NP, he received therapy, achieving complete remission. Extremely infrequently, this group presents a higher incidence of bone lesions and t(11;14) translocation. Therapy follows the general guidelines in MM. The difference lies in the follow-up, which considers myelogram and PET-CT, in addition to monitoring of organic damage.

Keywords: Multiple Myeloma; Monoclonal Gammopathies; Plasma Cell Neoplasm.

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia de células plasmáticas que se caracteriza por producir una paraproteína o componente monoclonal (CM). Este CM puede ser detectado por electroforesis de proteínas (EFP) en suero u orina, e inmunofijación (IFx) en suero u orina, o bien, inferido por la relación de las cadenas livianas (CL) libres en suero (CLLs)¹.

Sin embargo, existe un grupo de MM en los que no se puede demostrar CM, el cual recibe el nombre de MM no secretor (NS)². El MM NS es definido por International Myeloma Working Group (IMWG) como MM en ausencia de CM en suero y/u orina (identificado por EFP y/o IFP)^{3,4}. Este representa un porcentaje bajo del total de MM. Un estudio chileno mostró que el MM NS sería el 1% de todos los MM⁵.

La subclasificación de esta entidad es motivo de discusión. Una propuesta considera: oligosecretores (70% de MM NS), que en realidad no son verdaderos MM NS, pues en ellos, las células plasmáticas sí secretan CM, pero en bajas cantidades, por lo que presentan solamente alteración de la relación de CLLs; verdaderos NS, donde las células plasmáticas producen inmunoglobulina

(Ig) monoclonal, pero son incapaces de secretarla; y NS no productores (NP), caracterizados por ausencia completa y verdadera de cualquier producción de Ig monoclonal^{4,6}.

Caso clínico

Presentamos un infrecuente caso de MM NS NP, donde la ausencia de CM determinó un desafío diagnóstico. El paciente entregó su consentimiento para la presente publicación.

Hombre de 66 años, con antecedente de infarto agudo al miocardio y hábito tabáquico suspendido. Por cuadro de 2 meses de evolución de lumbago, baja de peso y sudoración nocturna, fue estudiado de manera ambulatoria, encontrándose lesiones líticas en columna torácica y lumbar (vértebras T11, L1, L3, L5). Se hospitalizó para completar estudio por sospecha de MM, donde destacó hemoglobina 13 g/dL, calcemia 9,3 mg/dL, creatininemia 1,08 mg/dL; nitrógeno ureico 23,9 mg/dL, LDH 203 UI/L, VHS 9 mm/h, proteínas totales 5,7 g/dL; albúmina 3,9g/dL, IgA 53,3 mg/dL, IgG 445 mg/dL, IgM<25 mg/dL (disminuidas), β-2-microglobulina 5,6 mg/L. El estudio de CM arrojó EFP sérica con aumento de alfa-2 globulinas

más hipogammaglobulinemia, IFx sérica: negativa, CLLs con kappa (K) de 7.02 mg/L, lambda (L) de 4.21 mg/L y relación K/L: 1.67. El PET-CT mostró extenso compromiso osteolítico difuso del esqueleto axial y apendicular proximal, con algunas lesiones con leve metabolismo difuso.

Por ausencia de CM en laboratorio, se priorizó estudio de neoplasia alternativa, concretándose biopsia de lesión en L3. Esta evidenció hallazgos compatibles con neoplasia de células plasmáticas. En vista de dicho hallazgo, se continuó estudio con mielograma, que mostró 40% de células plasmáticas de aspecto patológico. El inmunofenotipo de médula ósea arrojó 6% de células plasmáticas patológicas negativas para CD45, CD19, CD27, CD56, CD81, CD117 y cadenas livianas K y L. La biopsia de médula ósea (Figura 1), se vio infiltrada por población celular plasmocitoide, CD138 (+) CD 20 (-) CD79a (-) CD3 (-) CD56 (-) K (-) y L (-). Ciclina D1 (-). El estudio de FISH no se procesó.

Con diagnóstico de MM NS NP inició tratamiento con lenalidomida, bortezomib y dexametasona (VRd), completando 6 ciclos, actualmente en mantención con lenalidomida y en remisión completa.

Discusión

Como ya se mencionó, el MM se caracteriza por la proliferación neoplásica de un clon de células plasmáticas que, en la mayoría de los casos, produce una proteína monoclonal. El diagnóstico se basa en la demostración de más de 10% de plasmocitos clonales en médula ósea y la presencia de criterios de daño orgánico (acrónimo anglosajón CRAB) o biomarcadores de malignidad³. Solo 1-2% de los pacientes con MM estudiados adecuadamente, no tienen CM medible y constituyen un desafío para el diagnóstico y seguimiento⁶.

En particular, el MM NS NP es extremadamente infrecuente, siendo alrededor del 15% de los MM NS⁶, de modo que la literatura de este grupo se reduce principalmente a reportes de casos. Por su rareza, no está bien caracterizada la epidemiología y evolución de estos pacientes, por lo que la información se extrapola de los casos de MM NS. A nuestro saber, la única serie de casos de MM NS NP reportada es la de Papanikolaou, et. al. (2013), quienes mediante citometría de flujo de 197 casos de MM NS, identificaron 19 pacientes con CP sin Ig citoplasmática (es decir, MM NS NP). Este grupo tuvo predominio de edad mayor a 65 años (68%) y varones (58%). Todos estos pacientes presentaron MM sintomático, con baja frecuencia de hipercalcemia (5%) y falla renal (5%), pero con alta presencia de enfermedad ósea. El análisis citogenético en el diagnóstico inicial fue anormal en 10 de 19 muestras disponibles, encontrándose la translocación t(11;14) en 3 de ellas. 13 (81%) presentaron expresión marcadamente alta de ciclina D1, el sello distintivo de la translocación t(11;14) en MM⁷.

Para comprender estas variantes, debemos entender que, en el desarrollo de la célula plasmática, reordenamientos génicos originan la producción de un solo isotipo de cadena pesada y liviana⁸. A pesar que no se conoce el mecanismo exacto que impide la producción o

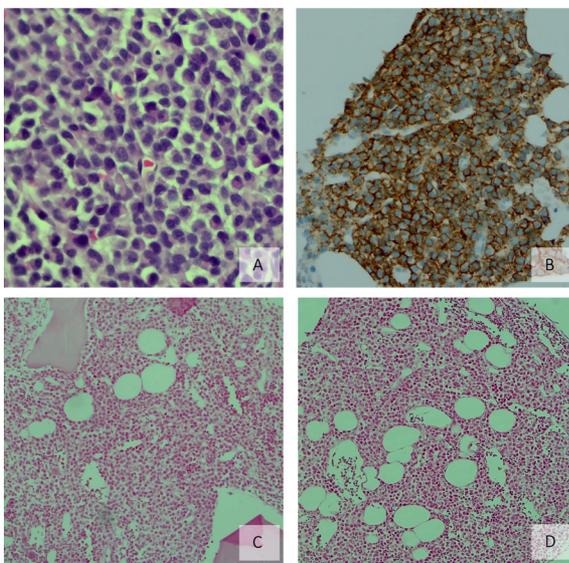


Figura 1: Biopsia de médula ósea. (A) Tinción de hematoxilina-eosina que muestra células plasmáticas (Aumento 40x); (B) Inmunohistoquímica positiva para CD138 (Aumento 20x); (C) Inmunohistoquímica negativa para Lambda (Aumento 10x); (D) Inmunohistoquímica negativa para Kappa (Aumento 10x).

CASO CLÍNICO / CLINICAL CASE

Mieloma múltiple sin componente monoclonal: No secretor y no productor. Reporte de caso ... - J. Melo, et al.

secreción de Ig monoclonal en MM NS, se teoriza que existe una pérdida consecutiva de secreción, primero de cadenas pesadas y luego de cadenas livianas⁹. En el MM NS NP, la célula plasmática no produce ninguna inmunoglobulina, tal como en nuestro caso.

En relación a otras características, el 80% de MM NS cursan con hipogammaglobulinemia en la EFP sérica sin CM, tal como el presente caso. El 50-70% se presenta con dolor óseo o fracturas patológicas. Suelen tener más lesiones óseas, pero menos anemia, hipercalcemia y falla renal. Además, tienden a presentar menor infiltración en la médula ósea. La mayoría se categoriza *International Staging System* (ISS) 1 o *Revised-ISS* (R-ISS) 1¹⁰. En la tabla 1 detallamos las principales características de MM NS.

Como ya se mencionó, los MMNS muestran

además una frecuencia mayor de translocación t(11;14), cuyo impacto clínico en este grupo no es claro⁶. Esta alteración se observa en 60-80% de los MM NS^{4,11}. En nuestro caso, ciclina D1 fue negativa y lamentablemente FISH no fue procesado.

En relación al tratamiento y pronóstico, no hay datos adecuados dado la baja frecuencia y la exclusión sistemática de ensayos clínicos, por lo que no existen estándares específicos de terapia para este grupo¹². En cuanto a la supervivencia, Chawla, et al. (2015) reportaron mejor supervivencia global con terapias actuales, comparándolo a MM secretor, con mediana de 8.3 vs. 5.4 años, respectivamente¹³. Sin embargo, Walinder, et al. (2020) no encontraron diferencias entre MM NS y secretor¹⁴. Sun, et al. (2023) informan una mayor tasa de respuesta completa después del tratamiento de primera línea en comparación con los pacientes con MM secretor¹⁵. Qin, et al. (2019)

Tabla 1. Características del MM NS.

Epidemiología	Infrecuente. 1-2% del total de MM. Comprende subgrupos: oligosecretor (Aprox. 70%), verdadero MMNS, MM NS NP
Patogenia	Pérdida secuencial de secreción de cadenas pesadas y livianas En el caso de MM NS NP, no hay producción de ellas
Genética	Frecuente presencia de t(11;14) y por tanto, sobreexpresión de ciclina D1, sin claridad en implicancia pronóstica
Presentación clínica	Menor frecuencia de complicaciones renales, hipercalcemia y falla renal. La mayoría se presenta en ISS-1 o R-ISS1
Laboratorio	Puede tener VHS normal. EFPs con hipogammaglobulinemia En el caso de oligosecretores, existe restricción de CLLs
Terapia y pronóstico	Por falta de ensayos clínicos, terapia igual a la de MM en general Hallazgos controversiales respecto a posible mejor pronóstico
Seguimiento	Estudio seriado de médula ósea RMN o PET-CT seriados Monitorización de daño orgánico (CRAB)

MM: Mieloma múltiple; NS: No secretor; NP: No productor; ISS: International Staging System; R-ISS: Revised International Staging System; VHS: Velocidad hemática de sedimentación; EFPs: electroforesis de proteína séricas; CLLs: Cadenas livianas libres en suero; RMN: Resonancia magnética nuclear; PET-CT: tomografía por emisión de positrones; CRAB: hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia y lesiones líticas.

mostraron que los MM NS podrían tener mejor sobrevida libre de progresión (SLP) y sobrevida global vs. MM secretor al ser tratados con bortezomib o talidomida¹⁶. Más recientemente, Charliński, et al. (2024) reportan diferencias en SLP a 3 años con trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH) en el grupo de MM NS, al compararlo con MM secretor. Incluso este grupo propone que dicha terapia sea estándar de cuidado para estos pacientes¹⁷.

Los pacientes con MM NS verdaderos no tienen parámetros fáciles de seguimiento, considerándose el monitoreo un desafío para el hematólogo. Evidentemente, dado la incapacidad de monitorizar el CM, el seguimiento debe hacerse con estudio de médula ósea y PET-CT seriado, además de monitorizar el daño orgánico (CRAB)⁹. En pacientes con MM NS, se recomienda el uso del estudio de médula ósea y estudios de imágenes sensibles (RMN o PET-CT). Durante la inducción, se recomienda repetir el estudio medular cada 3 a 6 meses y el PET-CT cada 12 semanas, especialmente en pacientes con MM NS verdadero. En los pacientes que alcanzan remisión, se recomienda repetir el estudio de médula ósea y el PET-CT cada 3 a 6 meses⁴ por un periodo de tiempo no definido universalmente en la literatura, aunque se podría desprender de esta recomendación que es indefinido, pero que luego de un tiempo de estabilidad podría espaciarse.

Nuestro paciente debutó sin anemia y sin afectación renal. Primeramente, la orientación diagnóstica se dirigió a otras causas por ausencia de CM. De ahí que el diagnóstico de MM fue por medio de histología (por sospecha de otra causa). Una pista precoz de este diagnóstico podría haber sido la hipogammaglobulinemia. La respuesta a terapia ha sido monitorizada por estudio de médula ósea, citometría de flujo y PET-CT. Vale la pena destacar que nuestro paciente presentó un MM NS NP, subgrupo de extrema baja frecuencia cuyos datos escasean, por lo que las observaciones realizadas son extrapoladas del grupo general de MM NS.

Referencias

- Peña C. Paraproteínas: Claridad en la nebulosa. *Rev. Med. Chile.* 2019; 147(8): 1036-1041.
- Rajkumar S. Multiple myeloma: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2024; 99(9): 1802-1824.
- Rajkumar S, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014; 15(12): e538-e548.
- Charliński G, Jurczynski A. Non-secretory multiple myeloma: Diagnosis and management. *Adv Clin Exp Med.* 2022; 31(1): 95-100.
- Peña C, Rojas C, Rojas H, Soto P, Cardemil D, Aranda S, et al. Mieloma múltiple en Chile: Pasado, presente y futuro del programa nacional de drogas antineoplásicas (PANDA). Revisión de 1.103 pacientes. *Rev Med Chile.* 2018; 146(7): 869-875.
- Dupuis M, Tuchman S. Non-secretory multiple myeloma: from biology to clinical management. *Onco Targets Ther.* 2016; 9: 7583-7590.
- Papanikolaou X, Zhang Q, Heuck C, et al. Non-Producing Multiple Myeloma (MM) Is a Distinct Subset Of Non-Secretory MM Characterized By High Cyclin D1 Expression and Decreased Progression Free Survival. *Blood.* 2013; 122: 1911.
- Shapiro-Shelef M, Calame K. Regulation of plasma-cell development. *Nat Rev Immunol.* 2005; 5(3): 230-242.
- Corso A, Mangiacavalli S. Non-secretory myeloma: ready for a new definition? *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2017; 9(1): e2017053.
- Ouzzif Z, Eddair Y, Laassara W, El Maaroufi H, Mahtat E. Non-Secretory Multiple Myeloma: A New Observation and Review of the Literature. *Cureus.* 2024; 16(2): e54479.
- Dimopoulos M, Moreau P, Terpos E, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021; 32: 309-322.
- Kumar S, Perez W, Zhang M, et al. Comparable outcomes in non-secretory and secretory multiple myeloma after autologous stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008; 14: 1134-140.
- Chawla S, Kumar S, Dispenzieri A, Greenberg A, Larson D, Kyle R, Lacy M, Gertz M, Rajkumar SV. Clinical course and prognosis of non-secretory multiple myeloma. *Eur J Haematol.* 2015; 95(1): 57-64.
- Wälinder G, Samuelsson J, Näsman P, et al. Outcome and characteristics of non-measurable myeloma: A cohort study with population-based data from the Swedish Myeloma Registry. *Eur J Haematol.* 2020; 104(5): 376-382.
- Sun H, Liu A, Liu L, Wang W, Cai Z, Yan H, et al. Outcome and characteristics of nonsecretory multiple myeloma compared with secretory multiple myeloma: A retrospective multicenter study from China. *BMC Cancer.* 2023; 23(1): 930.
- Qin X, An G, Li Z, Liu L, Xu Y, Yang L, et al. Secretory status of monoclonal immunoglobulin is related to the outcome of patients with myeloma: A retrospective study. *Blood Adv.* 2019; 3(5): 751-760.
- Charliński G, Szudy-Szczyrek A, Podgajna M, et al. Prognostic factors and clinical characteristics of patients with newly diagnosed non-secretory multiple myeloma in the era of new drugs in "real-world" study: Experiences of the Polish Myeloma Group. *Adv Clin Exp Med.* 2025.