

Gammopatía biclonal transitoria posterior a infección por SARS-CoV-2. Reporte de un caso

Transient biclonal gammopathy after SARS-CoV-2 infection.
A case report

Rodríguez N¹, Conte G², Samaniego F³.

¹ Internista. Residente de Hematología, Hospital Clínico Universidad de Chile. ²

Hematólogo. Jefe sección Hematología, Hospital Clínico Universidad de Chile.

³ Hematólogo. Médico sección Hematología, Hospital Clínico Universidad de Chile.

n_rodriguez@ug.uchile.cl

Fecha recepción: 7/11/2023

Fecha aprobación: 3/4/2024



CASO CLÍNICO

HEMATOLOGÍA

Volumen 28 n° 1: xx-xx

Enero - Abril 2024

Palabras claves: SARS-CoV-2,
gammopatía,
biclonal,
transitoria.

Keywords: SARS-CoV-2,
gammopathy,
biclonal,
transitory.

Resumen

Los pacientes infectados por SARS-CoV-2 presentan un curso clínico variable, desde asintomáticos o con síntomas respiratorios leves hasta una evolución grave con gran reacción inflamatoria e inmune. La aparición de un componente monoclonal como manifestación de este estado inflamatorio e inmune está poco descrito.

Se presenta el caso de un paciente masculino de 74 años que inicia en 2020 con síndrome anémico, *livido reticularis* y acrocianosis, gatillados por frío y aliviados por calor. El laboratorio evidencia anemia hemolítica por anticuerpos fríos y su estudio complementario es compatible con enfermedad por crioglobulinas. Se trata con rituximab sin respuesta, posteriormente recibe rituximab-bendamustina resolviendo síntomas, disminuyendo el título de

crioglobulinas, mejorando la anemia y normalizando el perfil bioquímico. En febrero de 2022 presenta neumonía multifocal por SARS COV 2, requiriendo hospitalización por 19 días, con reactivación mínima de su enfermedad de base. En esta etapa se detecta en electroforesis e inmunofijación en suero dos componentes monoclonales IgG kappa e IgG lambda, sumados a su IgM kappa conocido por su enfermedad por crioglobulinas. El seguimiento muestra que dichos componentes persisten detectables por 4 meses, pero un control posterior evidencia la persistencia de sólo IgM kappa en inmunofijación, con desaparición de los nuevos componentes. La electroforesis es también negativa.

Usualmente las infecciones virales generan hipergammaglobulinemias policlonales, en contraste mostramos como en este caso la infección por

SARS-CoV-2 se asocia a gammapatía biclonal transitoria, la que planteamos como manifestación de la intensa reacción inmune generada por el virus.

Abstract

Patients infected by SARS-CoV-2 present a variable clinical course, from asymptomatic or mild respiratory symptoms to a severe evolution with a major inflammatory and immune reaction. The appearance of a monoclonal component as a manifestation of this inflammatory and immune state is poorly described.

We present the case of a 74-year-old male patient, who began in 2020 with anemic syndrome, livedo reticularis and acrocyanosis triggered by cold and relieved by heat. The laboratory showed hemolytic anemia due to cold antibodies and its complementary study was compatible with cold agglutinin disease. He was treated with rituximab without response, subsequently receiving rituximab-bendamustine, resolving symptoms, decreasing cold agglutinin titer, improving anemia and normalizing biochemical profile. In February 2022, he presented multifocal pneumonia due to SARS-CoV-2, requiring hospitalization for 19 days, with minimal reactivation of his underlying disease. At this stage, two monoclonal components IgG kappa and IgG lambda are detected in electrophoresis and immunofixation in serum, added to their IgM kappa known for cold agglutinin disease. The follow-up shows that these components remain detectable for 4 months, a subsequent control shows the persistence of only IgM kappa in immunofixation, with the disappearance of the new components. The electrophoresis is also negative.

Usually viral infections generate polyclonal hypergammaglobulinemias, in contrast we show how in this case the SARS-CoV-2 infection is associated with transient biclonal gammopathy, which we propose as a manifestation of the intense immune reaction generated by the virus.

Introduction

Los pacientes infectados por el virus SARS-CoV-2 suelen presentar curso clínico variable. Reportes anteriores han identificado a las neoplasias hematológicas como un factor de riesgo para un curso clínico desfavorable, con infección severa y mayor riesgo de mortalidad. Lo anterior se suma a la evidencia de

menor seroconversión, tanto en respuesta a dicha infección como a la inmunización activa mediante vacunas⁽¹⁾.

Habitualmente los síntomas son leves, caracterizados por fiebre, compromiso del estado general y tos seca. Algunos infectados permanecerán asintomáticos, mientras que otros desarrollarán síntomas graves, como insuficiencia respiratoria severa, pudiendo incluso asociarse a estados hiperinflamatorios y protrombóticos. Estos últimos se han asociado a la activación de neumocitos, de células endoteliales y de leucocitos con la consecuente elevación de citoquinas como IL-1, TNF alfa, IL-6 e IL-8⁽²⁾. Una alteración descrita con menos frecuencia es la aparición de gammapatías monoclonales asociadas al cuadro. Presentamos el caso de un paciente con antecedente de enfermedad por crioaglutininas, la cual pertenece a la familia de las denominadas gammapatías monoclonales de significado clínico, tiene una prevalencia de 5 a 20 casos por millón, y una incidencia de 0.5 a 1.9 casos por millón/año, con registros variables dependiendo de las zonas climáticas. Corresponde al 15 a 30% de las anemias hemolíticas autoinmunes. Se define como una anemia hemolítica autoinmune con test de Coombs directo monoespecífico fuertemente positivo para C3d (y negativo o débilmente positivo para IgG) y un estudio de crioaglutininas con título de 1/64 o mayor a 4°. Las crioaglutininas corresponden a anticuerpos monoclonales producidos por una proliferación clonal de linfocitos B, que en la mayoría de los casos es IgM kappa. Dicha proliferación de linfocitos B es detectable en médula ósea o sangre periférica y sus características suelen ser similares al linfoma linfoplasmocítico y al linfoma de la zona marginal. Por definición, en la enfermedad por crioaglutininas no existe evidencia de otra enfermedad, denominándose síndrome por crioaglutininas cuando ésta existe⁽³⁾. Compartimos el caso de nuestro paciente, no sólo por presentar una enfermedad de baja prevalencia, sino también por evolucionar de manera poco habitual en relación a la infección severa por SARS-CoV-2, evidenciándose durante ésta la aparición de una gammapatía biclonal transitoria.

Caso clínico

Paciente masculino de 74 años con antecedentes de poliomielitis e hipotiroidismo. En noviembre 2020 refiere síndrome anémico con gran fatigabilidad,

acrocianosis y *livedo reticularis* asociados al frío y aliviados con el calor. Al examen físico sin adenopatías ni visceromegalias. Laboratorio Hb: 11.5 g/dl, Hto: 31%, VCM: 93 fL, CHCM 36 g/dL, I.R.: 1.97, leucocitos: 9100/ul, RAN: 4368/ul, plaquetas: 270.000 /ul, VSG 20 mm, aglutinación intensa en el frotis. Haptoglobina: 37,3 mg/dL (VN 41-165). LDH: 271 UI/L (VN < 246). Bilirrubina total: 1.78 mg/dl, directa: 0.19 mg/dl. Se plantea sospecha de anemia hemolítica, complementándose estudio: Coombs directa: C3d +++++, IgG +. Crioaglutininas en título 1024, electroforesis de proteínas (EFP): albúmina 3.3 g/dl, alfa1: 0.2 g/dl, alfa2: 0.6 g/dl, beta 0.8 g/dl, gamma 1.6 g/dl, presencia de paraproteína de 0.3 g/dl en gamma, inmunofijación (IF) IgM kappa monoclonal. Biopsia de médula ósea: proliferación de linfocitos B no concluyente de síndrome linfoproliferativo. Citometría de flujo en médula ósea: pequeña población de linfocitos B con restricción clonal kappa y fenotipo inespecífico. Se diagnostica enfermedad por crioaglutininas. Recibe tratamiento con 4 dosis de rituximab (375 mg/m²) en febrero 2021, no obteniendo respuesta. En mayo 2021 inicia rituximab (375 mg/m²)- bendamustina (70 mg/m²), recibiendo 4 dosis, con mejoría dada por la normalización del hemograma, del perfil bioquímico y resolución completa de síntomas. El componente monoclonal desaparece en la electroforesis de proteínas, el título de crioaglutininas desciende a 1/256 y la inmunofijación persiste positiva para IgM kappa. Presenta infección por SARS-CoV-2 en febrero de 2022, evolucionando con neumonía multifocal objetivada en TC de tórax, con requerimiento de oxígeno suplementario y parámetros de gravedad al

laboratorio dados por AKI KDIGO II (creatininemia: 1.65 mg/dl, basal: 0.6 mg/dl), dímero D: 987 ng/ml (VN < 500) y PCR: 49 mg/l (VN < 10), lo que motiva tratamiento con dexametasona endovenosa. En lo hematológico no presenta evidencia de reactivación de su enfermedad de base. Presenta mejoría clínica, siendo dado de alta el día 19 de hospitalización.

El control posterior a los 2 meses evidencia la presencia de una gammapatía triclonal en la EFP: Se identifican tres picos en la zona gamma, uno de 0,1 g/dl y dos de 0,2 g/dl cada uno. La IF identifica un componente IgG kappa, un segundo IgG lambda y un tercer IgM kappa, este último, conocido previamente por su enfermedad de base. Se mantiene asintomático, sin evidencia que sugiriera reactivación de enfermedad. Durante el seguimiento, los componentes monoclonales persisten identificables a los 4 meses, sin cambios clínicos. En un tercer control a los seis meses los tres componentes han desaparecido en EFP, mientras que la IF detecta sólo su componente monoclonal IgM kappa.

Discusión

A la fecha los reportes de diferentes síndromes asociados a la enfermedad por SARS-CoV-2 son variados. En lo que respecta a la hematología, la mayoría de ellos se limitan a pacientes con diagnóstico de gammapatías monoclonales de significado incierto o MGUS (por sus siglas en inglés) que adquieren enfermedad por SARS-CoV-2. Es importante en este punto mencionar las observaciones del reciente estudio iStopMM que, en contraste a reportes previos, nos muestra que no existe un aumento de

Figura 1. Electroforesis de proteínas (EFP) e inmunofijación en suero (IF) 2 meses después de la infección por SARS-COV2. Se informa la presencia de tres componentes monoclonales en EFP (izquierda). La IF identifica: IgM kappa, IgG lambda e IgG kappa (derecha)

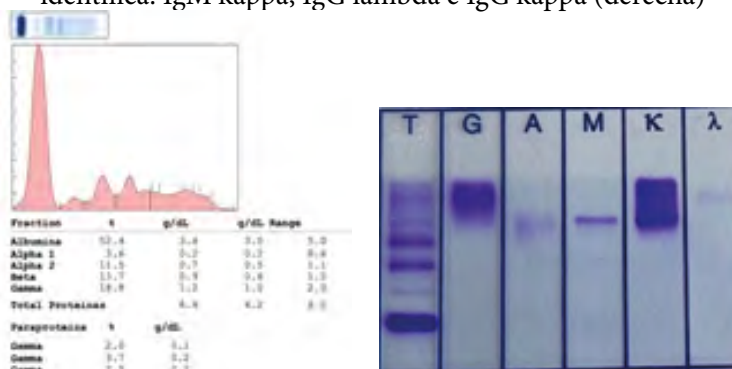
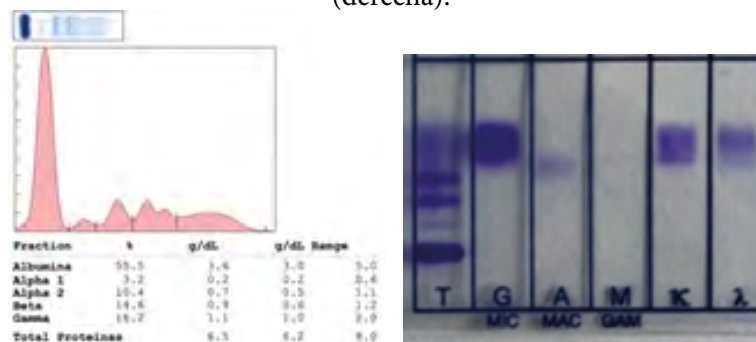


Figura 2. Electroforesis de proteínas (EFP) e inmunofijación en suero (IF) 6 meses después de la infección por SARS-COV2. La EFP no detecta componente monoclonal (izquierda). En la IF se esboza IgM kappa (derecha).



mortalidad en las cohortes de MGUS, planteando que estudios anteriores que sí reportan un aumento de ésta, han sufrido un sesgo de selección debido a que incluyen pacientes con antecedente de MGUS. Dicho antecedente suele tenerse en pacientes con mayor carga comórbida, al no ser un diagnóstico que se busque activamente en pacientes sanos. Por tanto, estos estudios deben realizarse en cohortes donde se realice tamizaje de MGUS⁽⁴⁾.

Por otro lado, el registro de aparición de gammopatías monoclonales en relación a la infección por SARS-CoV-2 es escaso, existiendo al momento dos reportes en los cuales se ha identificado su aparición en concomitancia con la infección, sin poder demostrarse la transitoriedad de éstos⁽⁵⁾.

Pese a lo habitual de las hipergammaglobulinemias policlonales en respuesta a infecciones, la incidencia de gammopatías monoclonales en pacientes con COVID-19 es desconocida y no está descrita previamente la aparición de una gammapatía biclonal transitoria posterior a una infección. En base a lo expuesto postulamos que la identificación de dichos componentes asociados a este cuadro es inferior a la real, ya que la electroforesis de proteínas e inmunofijación en suero no suelen formar parte del estudio de rutina. En el caso que mostramos se decidió la búsqueda activa, una práctica que no se encuentra ampliamente extendida fuera del área de la hematología.

Hasta el momento se ha postulado que la aparición de gammopatías monoclonales es producto de dos mecanismos fisiopatológicos diferentes propios de la infección por SARS-CoV-2: la acentuada desregulación inmune y la hiperinflamación. La depleción

de linfocitos T citotóxicos y “*natural killers*” podría llevar a una pérdida de la actividad supresora de linfocitos T sobre clones pre-existentes, a lo que se suma la liberación masiva de IL-6, un factor de crecimiento crucial en la diferenciación terminal de linfocitos B a células plasmáticas^(6,7).

En los registros mencionados, la aparición de estas gammopatías monoclonales se han interpretado como MGUS. En contraste postulamos que su relevancia clínica debe reevaluarse. Por una parte, puede tener relación pronóstica al tener asociación con el grado de desregulación inmune y estado inflamatorio, de manera similar a otros marcadores conocidos, como la proteína C reactiva, la láctico deshidrogenasa y la ferritina. Por otro lado, es posible que contribuyan a la patogenia de síndromes asociados a la infección, como el estado protrombótico, el compromiso renal o neurológico, considerando que dichos cuadros se han descrito como manifestaciones potencialmente asociadas a gammopatías monoclonales de significado clínico⁽⁸⁾.

En conclusión, planteamos que el desarrollo de un componente monoclonal en relación a la infección por SARS-CoV-2 puede reflejar el grado de desregulación inmune y estado hiperinflamatorio, siendo un marcador pronóstico potencial de la severidad de la infección y pudiendo jugar un rol en el desarrollo de otras manifestaciones clínicas asociadas a la enfermedad. Sin embargo, son necesarios trabajos prospectivos y con un mayor número de pacientes para evaluar si los componentes monoclonales asociados a infección por SARS-CoV-2 corresponden a marcadores pronósticos y de severidad de dicha infección.

References

1. He W, Chen L, Chen L et al. COVID-19 in persons with haematological cancers. *Leukemia*. 2020;34(6):1637-1645
2. Weatherhead JE, Clark E, Vogel TP, Atmar RL, Kulkarni PA. Inflammatory syndromes associated with SARS-CoV-2 infection: dysregulation of the immune response across the age spectrum. *J Clin Invest*. 2020 Dec 1;130(12):6194-6197. doi: 10.1172/JCI145301.
3. Paul L, Swiecicki, Livia T, Hegerova, Morie A, Gertz; Cold agglutinin disease. *Blood* 2013; 122 (7): 1114-1121. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2013-02-474437>
4. Sigurbergsdóttir AÝ, Rögnvaldsson S, Thorsteinsdóttir S, Sverrisdóttir I, Sigurðardóttir GÁ, Viðarsson B, Önundarson PT, Agnarsson BA, Sigurðardóttir M, Þorsteinsdóttir I, Ólafsson Í, Þórðardóttir ÁR, Gíslason GK, Ólafsson A, Hultcrantz M, Durie BGM, Harding S, Landgren O, Löve TJ, Kristinsson SY. Disease associations with monoclonal gammopathy of undetermined significance can only be evaluated using screened cohorts: results from the population-based iStopMM study. *Haematologica*. 2023 Dec 1;108(12):3392-3398. doi: 10.3324/haematol.2023.283191.
5. Zheng M, Gao Y, Wang G, Song G, Liu S, Sun D et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol*. 2020;(March) [Epub ahead of print].
6. Jourdan M, Cren M, Robert N, Bolloré K, Fest T, Duperray C et al. IL-6 supports the generation of human long-lived plasma cells in combination with either APRIL or stromal cell-soluble factors. *Leukemia*. 2014;28:1647-56.
7. Dispenzieri A. Monoclonal gammopathies of clinical significance. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program* (2020) 2020(1):380-8. doi: 10.1182/hematology.2020000122



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.