Avaliação de perfil epidemiológico, comorbidades e possíveis significados clínicos de pacientes portadores de gamopatia monoclonal em uma unidade terciária no Estado de São Paulo.

Evaluation of epidemiological profile, comorbidities, and potential clinical significance of patients with monoclonal gammopathy in a tertiary care center in the State of São Paulo.

Thamires Coêlho Ferreira e Cezar Emiliano Fernandes Gonçalves
Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil
Publicação do Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (Iamspe)

RESUMO

Introdução: Gamopatia monoclonal de significado indeterminado é definida pela presença de proteína monoclonal, contagem de plasmócitos na medula óssea menor que 10% e ausência de lesões de órgão-alvo que possam ser atribuídas a neoplasia plasmática, a exemplo de hipercalcemia, disfunção renal, anemia e lesões ósseas. Alguns estudos associam-na a uma nova nomenclatura, considerada gamopatia monoclonal de significado clínico (GMSC). **Objetivos:** Analisar as características clínicas, laboratoriais e evolutivas de pacientes com gamopatia monoclonal de significado indeterminado, com ênfase nas manifestações neurológicas, renais, cutâneas e hematológicas, bem como na taxa de progressão para mieloma múltiplo ou doenças associadas. **Métodos:** Foram utilizados dados retrospectivos de prontuários, contemplando análises clínicas, laboratoriais e de seguimento, com identificação do tipo de paraproteína e eventos relacionados. **Resultados:** Os resultados demonstraram predominância de paraproteínas IgG e IgA, com baixa prevalência de progressão para mieloma múltiplo. Acometimentos neurológicos ocorreram em 8,9% da população, principalmente em associação com paraproteínas IgA e cadeias leves, enquanto manifestações renais foram mais frequentes em pacientes com paraproteína IgG. **Conclusão:** O estudo reforça a necessidade de acompanhamento periódico e multidisciplinar, permitindo detecção precoce de alterações clínicas ou laboratoriais e preservação de órgãos-alvo, evidenciando a importância de novas pesquisas populacionais para consolidação de protocolos e atualização de dados de longo prazo.

Descritores: Gamopatia monoclonal de significância indeterminada; Neuropatia periférica; Doenças do sistema nervoso; Nefropatias.

CORRESPONDÊNCIA:
Thamires Coêlho Ferreira
E-MAIL: thamirescoelhoferreira@gmail.com
DATA DE SUBMISSÃO: 20/07/2026
DATA DE ACEITE: 23/07/2026

TRABALHO REALIZADO:
Serviço de Hematologia do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO SP.

Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, 13° Andar – Vila Clementino CEP:04039-901, São Paulo, SP, Brasil.

ABSTRACT

Introduction: Monoclonal gammopathy of undetermined significance is defined by the presence of a monoclonal protein, bone marrow plasma cell infiltration below 10%, and the absence of end-organ damage attributable to the plasma cell disorder, such as hypercalcemia, renal dysfunction, anemia, or osteolytic bone lesions. Recent evidence has expanded the clinical spectrum of MGUS, leading to the concept of Monoclonal Gammopathy of Clinical Significance (MGCS), which encompasses organ damage mediated by the monoclonal protein despite the absence of diagnostic criteria for overt plasma cell malignancy. **Objectives:** To evaluate the clinical, laboratory, and longitudinal characteristics of patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance, with particular emphasis on neurological, renal, dermatological, and hematological manifestations, as well as the rate of progression to multiple myeloma or other related disorders. **Methods:** Retrospective data from medical records were analyzed, including clinical, laboratory, and follow-up assessments, with identification of paraprotein type and related events. **Results:** The results demonstrated a predominance of IgG and IgA paraproteins, with a low prevalence of progression to multiple myeloma. Neurological involvement occurred in 8.9% of the population, mainly in association with IgA paraproteins and light chains, whereas renal manifestations were more frequent in patients with IgG paraproteins. **Conclusion:** The study highlights the importance of periodic, multidisciplinary follow-up, allowing early detection of clinical or laboratory alterations and preservation of target organs, emphasizing the need for further population-based studies to consolidate protocols and update long-term data.

Keywords: Monoclonal gammopathy of undetermined significance; Peripheral neuropathy; Nervous system diseases; Kidney diseases.

INTRODUÇÃO

As desordens de células plasmáticas compreendem um espectro amplo de apresentações clínicas, do mieloma múltiplo (MM) a entidades pré-malignas, como a gamopatia monoclonal. Segundo o International Myeloma Working Group, a GMSI não-IgM é definida pela presença de proteína monoclonal sérica < 3 g/dL, infiltração de plasmócitos na medula óssea < 10% e ausência de lesões de órgão-alvo atribuíveis à neoplasia plasmocitária, como hipercalcemia, disfunção renal, anemia ou lesões ósseas. Reconhecem-se ainda a GMSI do subtipo IgM e a GMSI de cadeias leves, está caracterizada por relação kappa/lambda alterada (<0,26 ou >1,65) sem imunofixação de cadeia pesada[1].

A prevalência estimada é de 3% a 5% em adultos acima de 50 anos e aumenta com a idade. É historicamente mais frequente no sexo masculino e com predomínio do isotipo IgG [2-4]. Embora o risco de progressão para MM seja de aproximadamente 1% ao ano, a sobrevida global dos portadores de GMSI é inferior à da população geral, o que sugere impacto clínico independente da transformação maligna[5].

Esse achado, somado a evidências de acometimento renal, neurológico, dermatológico, ósseo e hematológico atribuível à paraproteína, motivou a proposição do conceito de gamopatia monoclonal de significado clínico (GMSC), que reconhece mecanismos fisiopatológicos diversos, como depósito tecidual direto e fenômenos imunomediados e a possibilidade de indicação terapêutica antes mesmo da progressão neoplásica[6-8].

Diante da elevada prevalência da GMSI na população idosa e do perfil etário predominante nos pacientes atendidos no ambulatório de Hematologia do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira" - São Paulo, este estudo teve como propósito caracterizar o perfil epidemiológico, as comorbidades e as manifestações clínicas potencialmente associadas à gamopatia monoclonal nessa população.

OBJETIVOS

Determinar o perfil epidemiológico dos pacientes com gamopatia monoclonal atendidos no ambulatório de hematologia do referido hospital entre janeiro de 2019 e janeiro de 2025. Avaliou-se o número absoluto de casos, descreveram-se as comorbidades associadas e estabeleceram-se possíveis associações entre gamopatia monoclonal e manifestações clínicas.

METODOLOGIA

Trata-se de estudo transversal retrospectivo, com coleta de dados a partir de prontuários eletrônicos e digitalizados de pacientes com diagnóstico de gamopatia monoclonal identificados pelo Código Internacional de Doenças, 10ª edição (CID-10), atendidos no Ambulatório de Hematologia do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira" entre janeiro de 2019 e janeiro de 2025.

Foram incluídos todos os prontuários com diagnóstico de gamopatia monoclonal no período; foram excluídos os casos sem dados suficientes para confirmação diagnóstica. As variáveis coletadas incluíram sexo, idade ao diagnóstico, tipo de paraproteína, valor do pico monoclonal, relação de cadeias leves livres, gamopatia monoclonal de significado indeterminado, comorbidades, manifestações clínicas (neurológicas, renais, dermatológicas, autoimunes, oftálmicas, ósseas e hematológicas), tempo de seguimento e progressão para MM ou doenças correlatas.

Variáveis categóricas foram descritas em frequência e percentual; variáveis contínuas foram submetidas ao teste de normalidade de Shapiro-Wilk e descritas em média e desvio-padrão ou mediana e intervalo interquartil (IQR), conforme aplicável. Associações entre variáveis dicotômicas foram testadas pelo teste do qui-quadrado; comparações de variáveis contínuas empregaram teste paramétrico ou não paramétrico conforme a distribuição dos dados.Adotou-se nível de significância estatística de 5%.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do IAMSPE (CAAE 88202525.4.0000.5463; parecer n.º 7644.775), com dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, justificada pela inviabilidade de contato com os participantes e pelo uso exclusivo de dados já registrados em prontuário.

RESULTADOS

Foram identificados 144 prontuários no período estipulado; 54 (37,5%) foram excluídos por ausência de confirmação diagnóstica o que resulta em 90 pacientes elegíveis. A população estudada era composta por 49 (54,4%) mulheres, com idade média ao diagnóstico de 69,5 anos (mínima de 39 e máxima de 91 anos) e mediana de 70 anos (IQR 63,25-76,75).

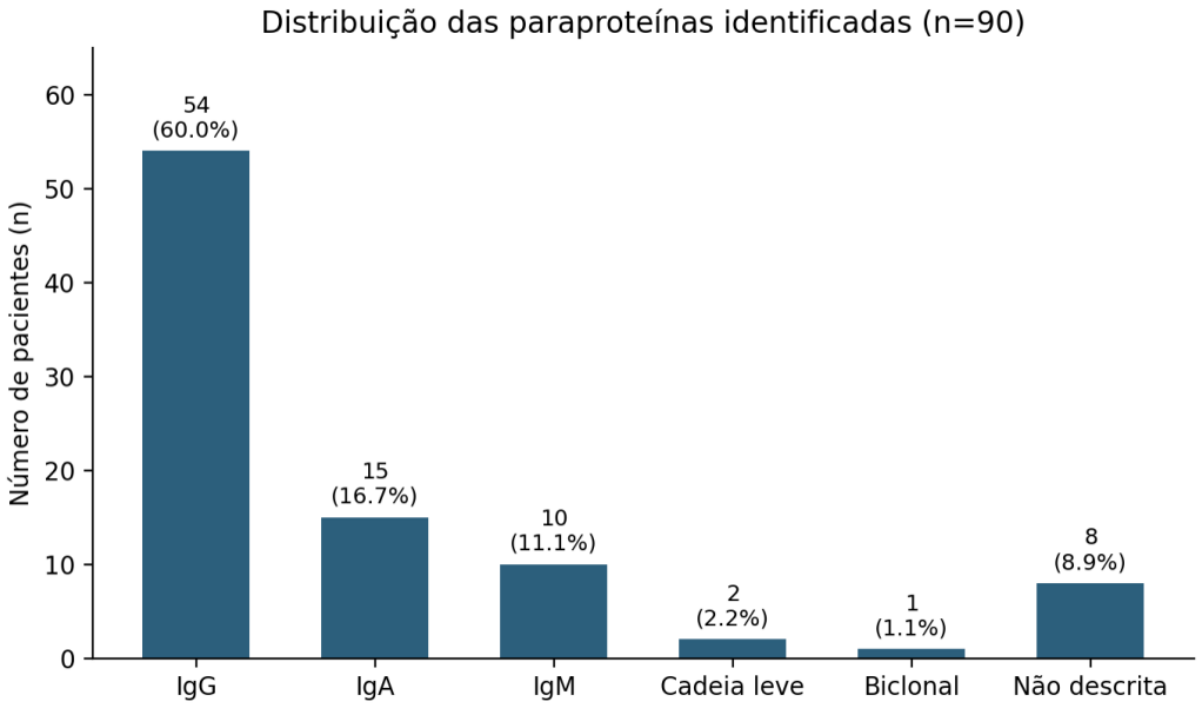
A paraproteína predominante foi IgG (54/90; 60,0%), seguida por IgA (15/90; 16,7%), IgM (10/90; 11,1%), cadeia leve isolada (2/90; 2,2%) e biclonal (1/90; 1,1%). Em 8 pacientes (8,9%) a imunofixação não estava descrita (Tabela 1, Figura 1). Entre os 78 pacientes com descrição de cadeia leve, 50 (64,1%) apresentaram cadeia Kappa.

Tabela 1 - Perfil demográfico, laboratorial e escore MGUS dos pacientes (n=90)

Variável	Categoria	n	%
Sexo feminino	—	49/90	54,4
Idade ao diagnóstico (anos)	mediana (IQR)	70 (63,25–76,75)	—
Paraproteína	IgG	54/90	60,0
	IgA	15/90	16,7
	IgM	10/90	11,1
	Cadeia leve isolada	2/90	2,2
	Biclonal	1/90	1,1
	Não descrita	8/90	8,9
Pico monoclonal (g/dL)	mediana (IQR)	0,515 (0,292–0,887)	n=68
Escore MGUS	0 ponto	11/58	19,0
	1 ponto	32/58	55,2
	2 pontos	15/58	25,9

Fonte - Dados da pesquisa. IQR: Intervalo interquartil.

Figura 1 - Distribuição das paraproteínas identificadas (n=90)



Fonte: Dados da pesquisa.

O pico monoclonal foi registrado em 68 pacientes, variando de 0,1 a 2,75 g/dL (mediana 0,515~g/dL; IQR 0,292-0,887). A relação de cadeias leves livres, descrita em 61 prontuários, esteve fora da normalidade em 37 (61%), variando de 0,05 a 23,52 (mediana 2,09; IQR 1,21-3,94). O escore MGUS foi calculado em 58 pacientes (64,4%): 0 ponto em 11 (19,0%), 1 ponto em 32 (55,2%) e 2 pontos em 15 (25,9%) (Tabela 1).

As comorbidades prevalentes foram hipertensão arterial sistêmica (53 casos), diabetes mellitus tipo 2 (24), dislipidemia (20), hipotireoidismo (14) e doença renal crônica (12), portanto predomínio de condições cardiovasculares e metabólicas (Tabela 2).

Tabela 2 - Comorbidades mais prevalentes na amostra estudada (n=90)

Comorbidade	Frequência (n)
Hipertensão arterial sistêmica	53
Diabetes mellitus tipo 2	24
Dislipidemia	20
Hipotireoidismo	14
Doença renal crônica	12
Hiperplasia prostática benigna	10
Osteoporose	10
Síndrome de Sjögren	6
Fibromialgia	6
Arritmia	6

Fonte: Dados da pesquisa.

Entre as manifestações clínicas avaliadas, não foram observadas alterações dermatológicas, oftálmicas ou ósseas. Manifestações neurológicas predominantemente polineuropatias periféricas - ocorreram em 8 pacientes (8,9%), com associação estatisticamente significativa ao tipo de paraproteína (χ^2 = 11,49; p = 0,017), sendo mais frequentes nos pacientes com IgA e cadeia leve do que nos com IgG (Tabela 3). Manifestações renais doença renal crônica sem etiologia definida, síndrome nefrótica e nefropatia por IgA ocorreram em 13 pacientes (11,7% da amostra com dado disponível), sem associação significativa com o tipo de paraproteína (p = 0,851). Doenças autoimunes foram identificadas em 8 pacientes, com predomínio de síndrome de Sjögren (6 casos), também sem associação significativa (p = 0,774). Apenas 2 pacientes (2,2%) apresentaram manifestações hematológicas (trombocitopenia imune e neoplasia mielodisplásica).

Tabela 3 - Manifestações clínicas segundo o tipo de paraproteína

Paraproteína	Neurológica	Renal	Autoimune	Sjögren	Total
IgG	1/54 (1,9%)	8/54 (14,8%)	3/54 (5,6%)	2/54 (3,7%)	54
IgA	3/15 (20,0%)	3/15 (20,0%)	2/15 (13,3%)	2/15 (13,3%)	15
IgM	1/10 (10,0%)	1/10 (10,0%)	1/10 (10,0%)	2/10 (20,0%)	10
Outras*	3/11 (27,3%)	1/11 (9,1%)	1/11 (9,1%)	0/11 (0,0%)	11
Valor de p (χ^2)	0,017	0,851	0,774	0,140	

Fonte: Dados da pesquisa. *Cadeia leve isolada e biclonal agrupadas. Teste do qui-quadrado.

O tempo de seguimento variou de 1 a 15 anos (mediana de 1 ano; média de 3 anos), com perda de seguimento identificada em 28 casos e alta registrada em apenas 2 pacientes, ambos após 5 anos de acompanhamento. A progressão para neoplasia plasmocitária foi observada em 2 pacientes (2,2%): um evoluiu para MM após 4 anos, com lesões líticas e hipercalcemia; outro evoluiu para mieloma *smoldering* após 8 anos. Apenas o primeiro apresentava escore MGUS calculado ao diagnóstico (valor 1).

DISCUSSÃO

Os achados desta coorte são, em parte, compatíveis com os padrões descritos na literatura. A soma de pacientes IgG e IgA (76,7%) aproxima-se da proporção de aproximadamente 80% de casos não-IgM classicamente relatadas. Entretanto, a discreta predominância do sexo feminino diverge da maior frequência masculina habitualmente descrita[5].

Apesar da baixa taxa de progressão neoplásica, avaliações seriadas de pacientes com GMSI sugerem manifestações clínicas em diferentes sistemas renais e neurológicas, sobretudo, o que fundamenta o conceito de GMSC. Os mecanismos fisiopatológicos propostos envolvem tanto o depósito tecidual direto da paraproteína (nervos periféricos, parênquima renal, córnea) quanto fenômenos imunomediados, inclusive autoanticorpos e ativação do complemento[8].

A neuropatia periférica constitui a manifestação neurológica que mais frequentemente se associa às gamopatias monoclonais, classicamente relacionada à paraproteína IgM e mediada por anticorpos anti-MAG, com padrão sensitivo-motor, distal, simétrico e desmielinizante[9-10]. Nesta amostra, contudo, a maior prevalência de manifestações neurológicas ocorreu entre pacientes com IgA e cadeia leve o que diverge do padrão esperado. A elevada prevalência concomitante de diabetes

mellitus, dislipidemia e hipotireoidismo condições também associadas à neuropatia periférica na população geral[11-12] sugere que parte dessa associação possa refletir confundimento clínico, e não relação causal direta com a paraproteína.

Manifestações renais ocorreram em 11,7% da amostra, valor superior ao relatado por Steiner et al. (1,5%)[13]. Essa discrepância provavelmente decorre de diferença metodológica: na ausência de investigação diagnóstica extensa incluindo biópsia renal todos os casos de doença renal crônica sem etiologia definida foram considerados potencialmente associados à gamopatia monoclonal de significado renal (GMSR), entidade descrita desde 2012 e formalizada pela Organização Mundial da Saúde em 2022 como subconjuntos de pacientes com GMSI e dano renal atribuível à paraproteína[14-15]. O predomínio de paraproteína IgG entre os casos renais foi concordante com a literatura[16].

Não foram identificadas manifestações dermatológicas, oftálmicas ou ósseas na amostra, o que pode refletir tanto o caráter retrospectivo do estudo limitado a dados de prontuário, sem exame direto do paciente - quanto à dificuldade de reconhecimento dessas manifestações pelo hematologista e de sua associação à GMSI por especialistas de outras áreas[17].

A taxa de progressão para MM ou doença associada (2,2%) foi baixa e compatível com a estimativa clássica de 1% ao ano de riscos. O reduzido número de eventos impediu análises mais detalhadas quanto à influência do tipo de imunoglobulina ou do valor do pico monoclonal sobre o risco de progressão, fatores já associados a maior risco em outros estudos, assim como GMSR, obesidade e níveis séricos elevados de antígeno de maturação de células B[18-19]. O manejo desses pacientes foi recentemente sistematizado por Rajkumar e Kumar[20], que reforça a recomendação de seguimento periódico como estratégia para detecção precoce de progressão e preservação de órgãos-alvo, sem indicação de rastreio populacional sistemática em indivíduos assintomáticos[21-22].

Como limitações, destacam-se o desenho transversal retrospectivo, a mediana de seguimento de apenas um ano em grande parte por perda de seguimento e a ausência de investigação diagnóstica padronizada (imunofixação sérica e cálculo do escore MGUS não realizados em todos os casos). Há também a carência de diretrizes institucionais específicas para GMSC que reforça a necessidade de protocolos internos padronizados.

CONCLUSÕES

A GMSC engloba manifestações clínicas heterogêneas, de lesões cutâneas discretas a neuropatias potencialmente incapacitantes, com desafios diagnósticos relevantes. Nesta coorte, observou-se predomínio de paraproteína IgG, baixa taxa de progressão para MM e associação estatisticamente significativa entre paraproteína IgA/cadeia leve e manifestações neurológicas divergindo do padrão IgM classicamente descrito. Esses achados reforçam a necessidade de acompanhamento periódico e multidisciplinar, envolvendo hematologistas, neurologistas, nefrologistas, dermatologistas e oftalmologistas, para detecção precoce de alterações clínicas e preservação de órgãos-alvo. A raridade das apresentações e a escassez de estudos populacionais de grande porte ainda limitam a consolidação de protocolos padronizados. Isto reforça a importância de novas pesquisas e da padronização do registro de dados nessa população.

REFERÊNCIAS

1. 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.

2. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Offord JR, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. N Engl J Med. 2006;354(13):1362-69.

3. Murray D, Kumar S, Kyle RA, Dispenzieri A, Dasari S, Larson DR, et al. Detection and prevalence of monoclonal gammopathy of

undetermined significance: a study utilizing mass spectrometry-based monoclonal immunoglobulin rapid accurate mass measurement. Blood Cancer J. 2019;9(12):102.

4. Sigurbergsdóttir AÝ, Rognvaldsson S, Thorsteinsdóttir S, Sverrisdóttir 1, Sigurdardóttir GA, Vioarsson B, et al. Disease associations with monoclonal gammopathy of undetermined significance can only be evaluated using 12 screened cohorts: results from the population-based iStopMM study. Haematologica. 2023;108(12):3392-98.
5. Kyle RA, Larson DR, Therneau TM, Dispenzieri A, Kumar S, Cerhan JR, et al. Long-term follow-up of monoclonal gammopathy of undetermined significance. N Engl J Med. 2018;378(3):241-49.
6. Fermand JP, Bridoux F, Dispenzieri A, Jaccard A, Kyle RA, Leung N, Merlini G. Monoclonal gammopathy of clinical significance: a novel concept with therapeutic implications. Blood. 2018;132(14):1478-85.
7. Lomas OC, Mouhieddine TH, Tahri S, Ghobrial IM. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) not so asymptomatic after all. Cancers. 2020;12(6):1554.
8. Moreno DF, Rpsiñol L, Cibeira Mt, Bladé J, Larrea CF. Treatment of patients with monoclonal gammopathy of clinical significance. Cancers. 2021;13(20):5131.
9. D'SA S, Kersten MJ, Castillo JJ, Dimopoulos M, Kastritis E, Leane E, et al. Investigation and management of IgM and Waldenström-associated peripheral neuropathies: recommendations from the IWWM-8 consensus panel. Br J Haematol. 2017;176(5):728-42.
10. Rögnvaldsson S, Steingrímsson V, Turesson I, Björkholm M, Landgreen O, Kristinsson SY. Peripheral neuropathy and monoclonal gammopathy of undetermined significance: a population-based study including 15,351 cases and 58,619 matched controls. Haematologica. 2020;105(11):2679-2681.
11. Hanewinckel R, Drenthen J, van Oijen M, Hofman A, van Doorn PA, Ikram MA. Prevalence of polyneuropathy in the general middle-aged and elderly population. Neurology. 2016;87(18):1892-98.
12. Carroll AS, Lunn MP. Paraproteinaemic neuropathy: MGUS and beyond. Pract Neurol. 2021;21(6):492-503.
13. Steiner N, Göbel G, Suchecki P, Prokop W, Neuwirt H, Gunsilius E. Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS) increases the risk for progression to multiple myeloma: an observational study of 2935 MGUS patients. Oncotarget. 2017;9(2):2344-56.
14. Leung N, Brindoux F, Hutchison CA, Nasr SH, Cockwell P, Fernand JP, et al. Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant. Blood. 2012;120(22):4292-95.
15. Nasr SH, Said SM, Valeri AM, Sethi S, Fidler ME, Cornell LD, et al. The diagnosis and characteristics of renal heavy-chain and heavy/light-chain amyloidosis and their comparison with renal light-chain amyloidosis. Kidney Int. 2013;83(3):463-70.
16. Bridoux F, Leung N, Hutchison CA, Touchard G, Sethi S, Fernand JP, et al. Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance. Kidney Int. 2015;87(4):698-711.
17. Claveau JS, Wetter DA, Kumar S. Cutaneous manifestations of monoclonal gammopathy. Blood Cancer J. 2022;12(4):58.
18. Visram A, Sool C, Rajkumar SV, Kumar SK, Buharski S, Spektor TM, et al. Serum BCMA levels predict outcomes in MGUS and smoldering myeloma patients. Blood Cancer J. 2021;11(6):120.
19. Kleinstern G, Larson DR, Allmer C, Norman AD, Muntifering G, Sinnwell J, et al. Body mass index associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) progression in Olmsted County, Minnesota. Blood Cancer J. 2022;12(4):67.
20. Rajkumar SV, Kumar S. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. N Engl J Med.

2025;393(13):1315-26.

21. Sigurdardottir EE, Turesson I, Lund SH, Lindqvist EK, Mailankody S, Korde N, 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):168-74.

22. Go RS, Gundrum JD, Neuner JM. Determining the clinical significance of monoclonal gammopathy of undetermined significance: a SEER-Medicare population analysis. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2015;15(3):177-86.