

Jueves, 15 de Junio de 2023

II Jornada de Hematología-Atención Primaria  
“Hematología sin miedo”

Proteína Monoclonal:  
“La gran desconocida”

**Rafael Martos Martínez**

Servicio de Hematología y Hemoterapia  
Hospital Universitario General de Villalba

# ÍNDICE

1. Introducción
  - Un poco de historia
  - ¿Qué es una proteína monoclonal?
2. Clínica
3. Diagnóstico
4. Seguimiento. Criterios de derivación
5. Conclusiones. Resumen

# Egipto



2.600 A.C.  
LAS GRANDES PIRAMIDES

1.250 A.C.  
EL TEMPLO DE LUXOR

110 D.C.  
EL TEMPLO DE FILAE



Período tardío

HISTORIA Y HUMANIDADES

**Evaluación tomográfica multicorte de momias egipcias en Buenos Aires**



**Egyptian mums in Buenos Aires: Mutislice tomographic evaluation**



SOCIEDAD

# Un tac a una momia desvela el caso más antiguo de muerte por un mieloma

R. R

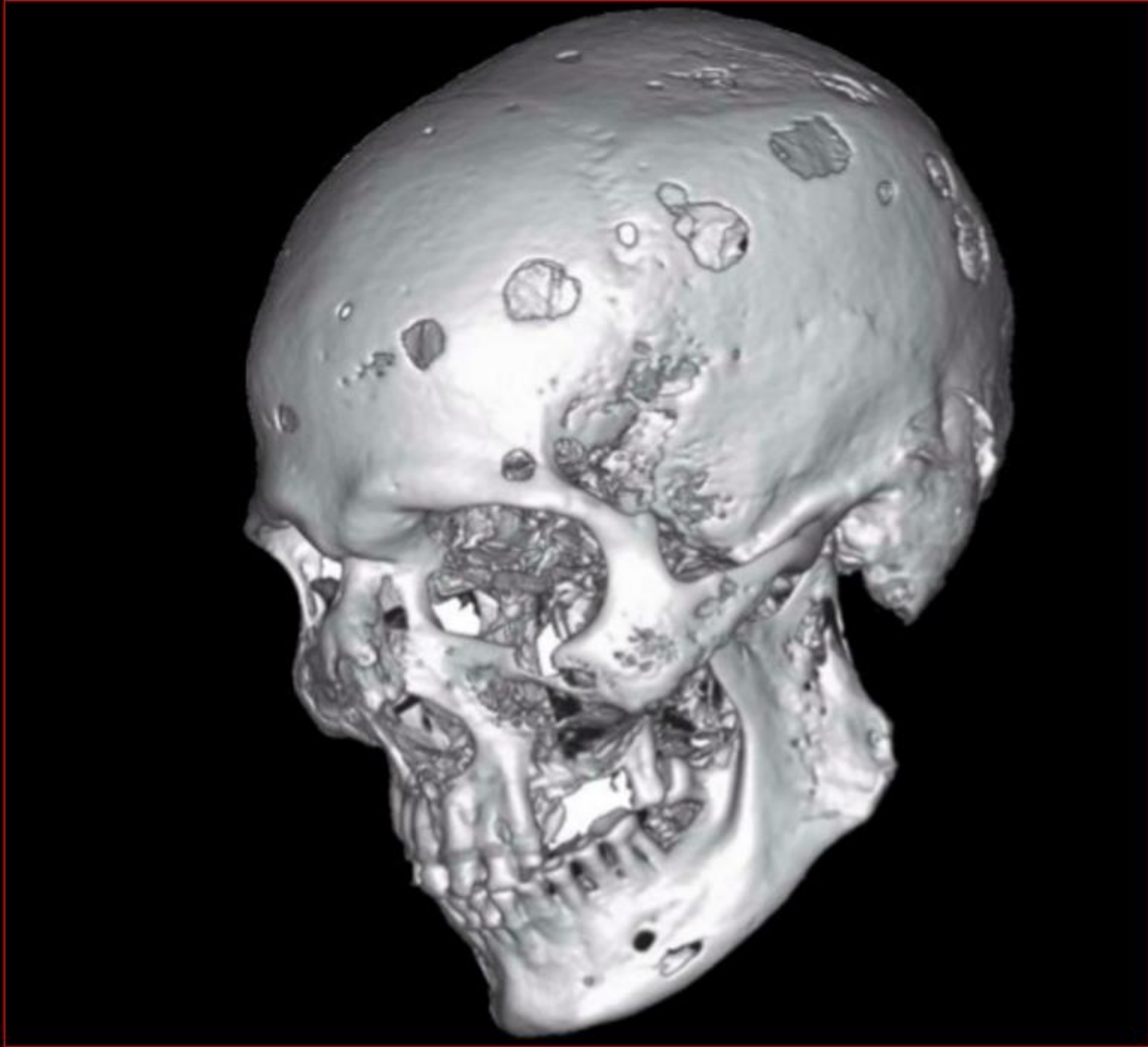
LA VOZ / REDACCIÓN



# Momia Herwodj



Rev Argent Radiol. 2014;78:171-80



Hace 170 años



Primer par de  
casos descritos  
"mollities ossium"

Sarah Newbury, 39 años

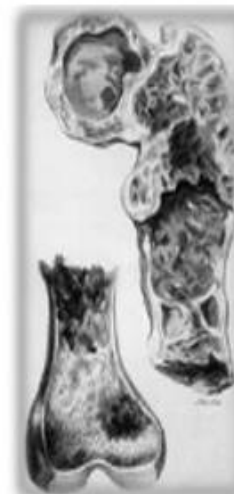
Astenia, adinamia

Dolor óseo (+++lumbar)

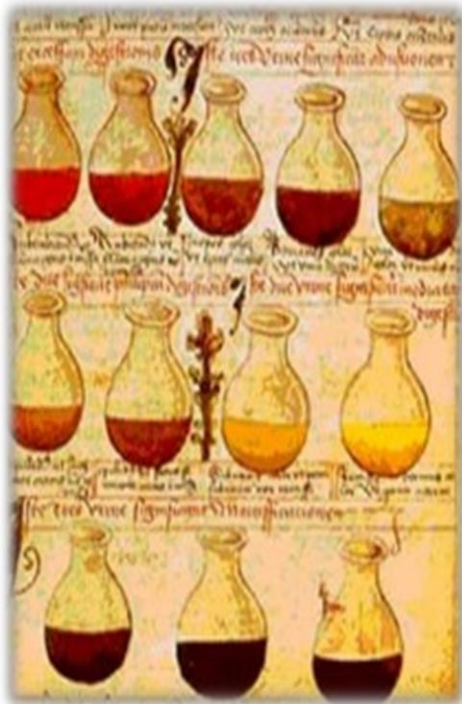
Parestesias

Deformación/Fracturas

Cambios en orina



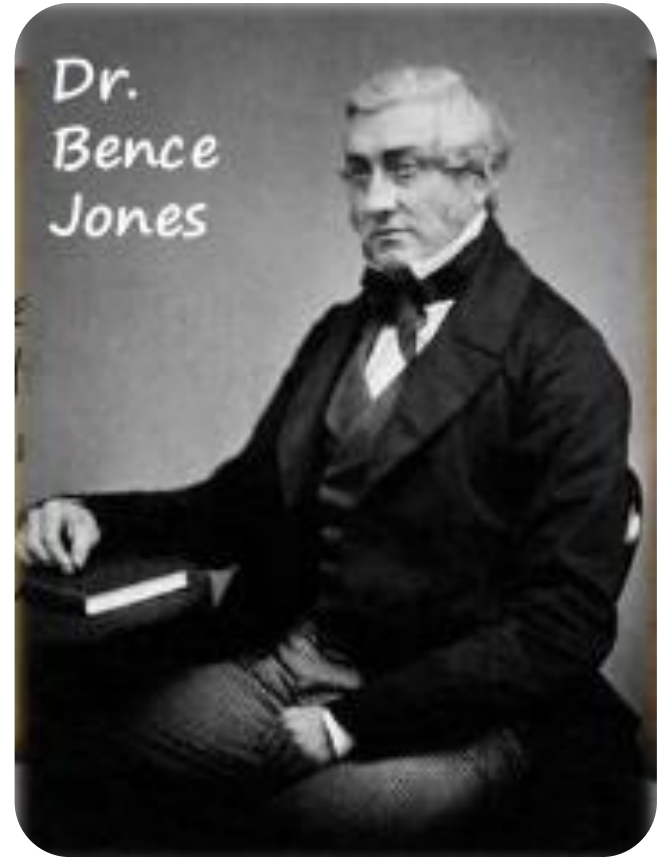
Proceso inflamatorio que había comenzado con una "acción morbosa de los vasos sanguíneos" en el que la "materia terrosa del hueso es absorbida y expulsada por los riñones en la orina"



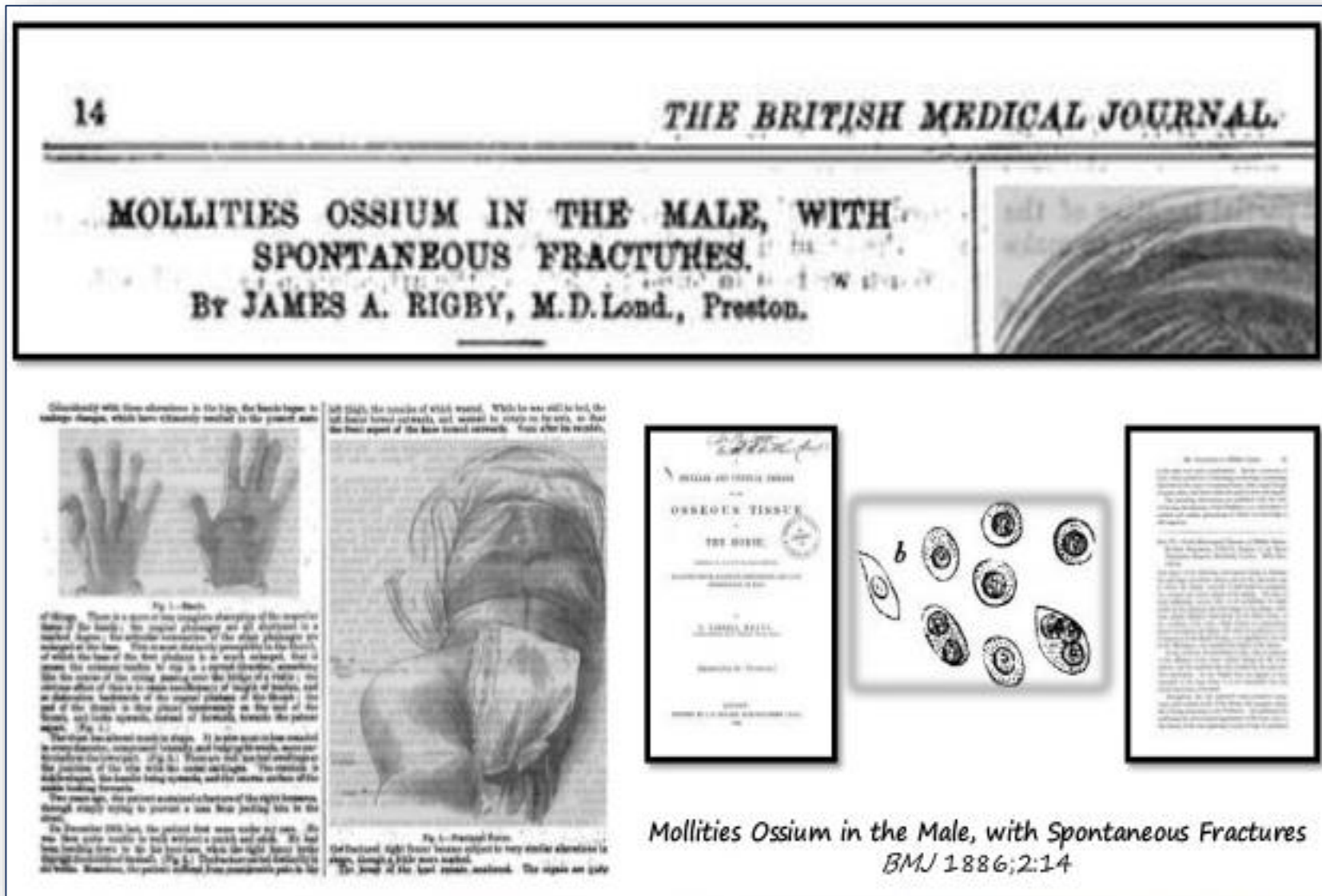
Dr. Jones

Nov 1, 1845

...el tubo contiene orina de peso específico muy alto. Cuando hierve se vuelve ligeramente opaca. En la adición de ácido nítrico, que efervescencia, asume un tono rojizo...  
Qué es?







This article is available to subscribers. [Subscribe now](#). Already have an account? [Sign in](#)

REVIEW ARTICLE MEDICAL PROGRESS FREE PREVIEW

## Multiple Myeloma

Antonio Palumbo, M.D., and Kenneth Anderson, M.D.

Home Our journals ▾ Subject collections About the RCP Contact us

## Clinical Medicine Journal

ClinMed Home Content ▾ Author guidance ▾ About ClinMed ▾

## Haematology: multiple myeloma

ISSUES ▾ FIRST EDITION ABSTRACTS

ASH 50TH ANNIVERSARY REVIEW | MARCH 15, 2008

### Multiple myeloma

Robert A. Kyle, S. Vincent Rajkumar

 Check for updates

*Blood* (2008) 111 (6): 2962-2972.

<https://doi.org/10.1182/blood-2007-10-078022>

## MEDICINA CLINICA

Vol. 129. Núm. 3.  
páginas 104-115 (Junio 2007)

DOI: 10.1157/13107365

### Mieloma múltiple

## Journal of Clinical Oncology®

An American Society of Clinical Oncology Journal

Enter words / phrases / DOI / ISBN / authors / keywords / etc.

Newest Content Issues Special Content Authors Subscribers About AS

[Journal of Clinical Oncology](#) > [List of Issues](#) > [Volume 37, Issue 14](#) >

ASCO SPECIAL ARTICLE

### Treatment of Multiple Myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline

multiple myeloma

Search

Advanced Create alert Create RSS

User Guide

Save

Email

Send to

Sorted by: Best match

Display options ⚙

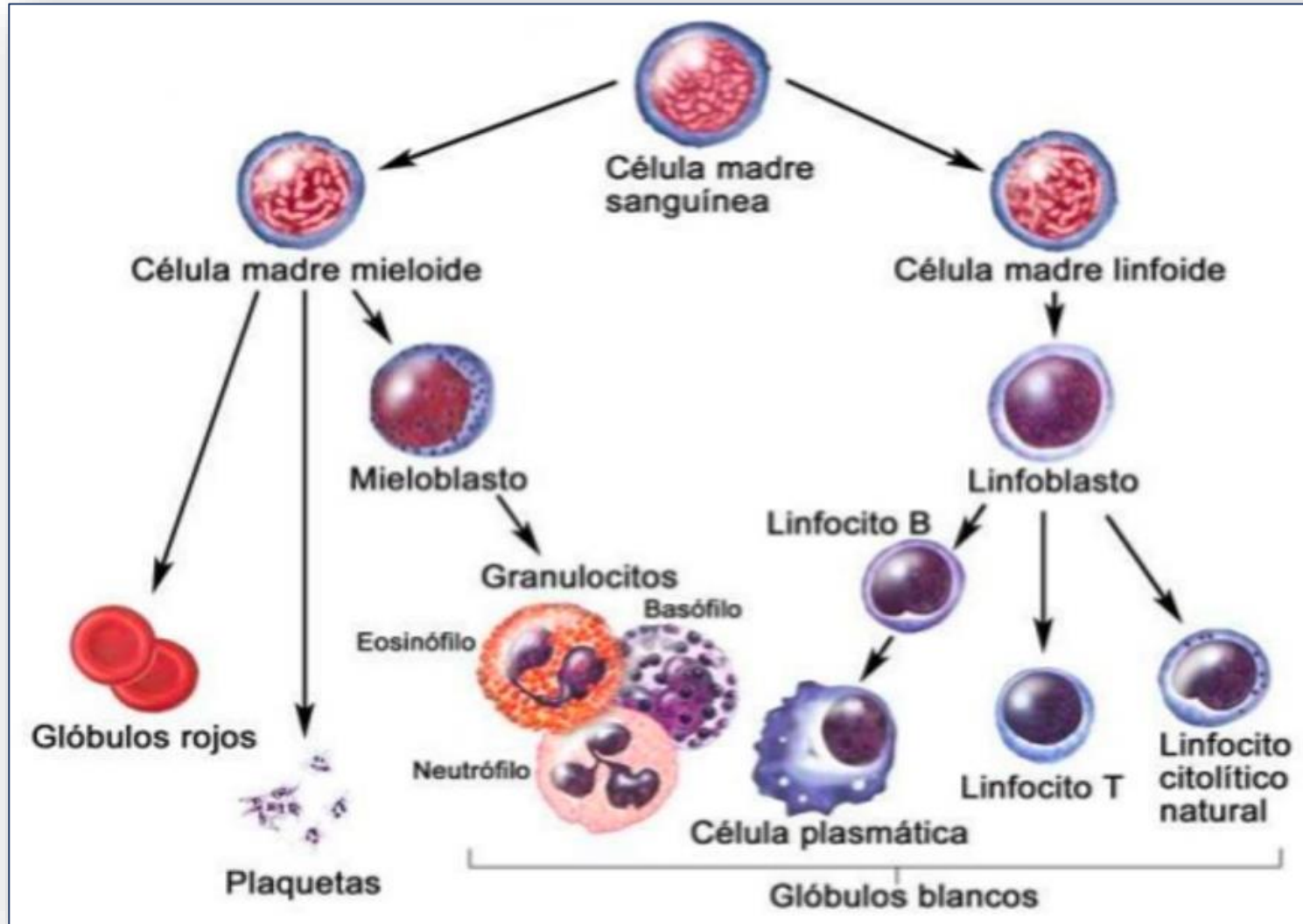
MY NCBI FILTERS 🗑

136,886 results

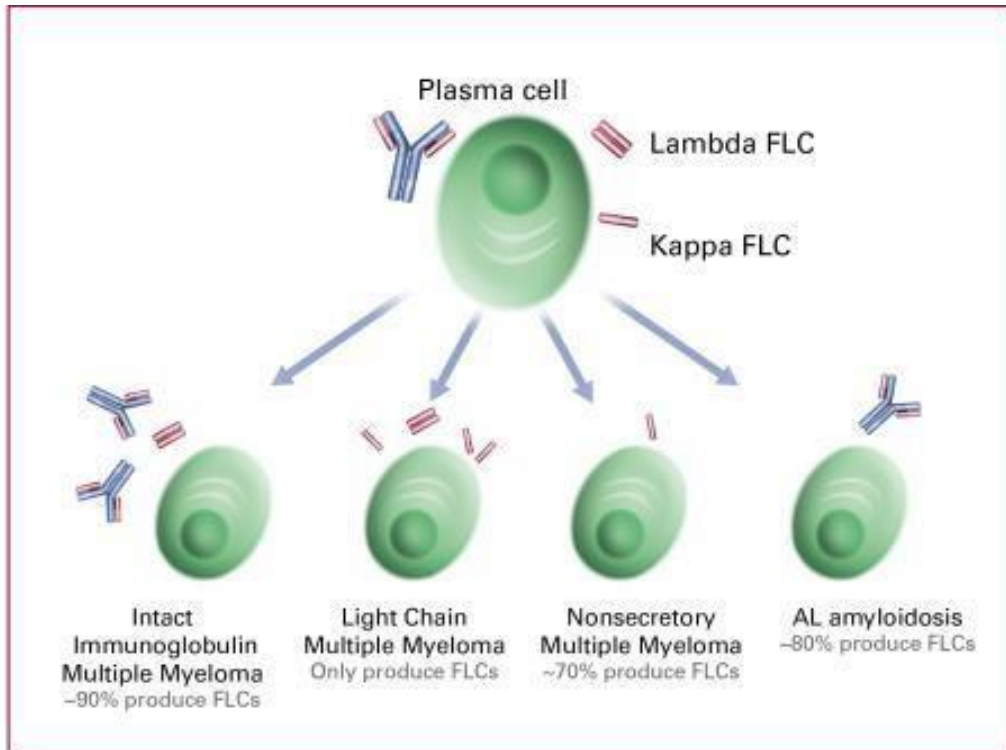
⏪ < Page 1 of 6,159 > ⏩

# ÍNDICE

1. Introducción
  - Un poco de historia
  - ¿Qué es una proteína monoclonal?
2. Clínica
3. Diagnóstico. Seguimiento
4. Criterios de derivación
5. Conclusiones. Resumen

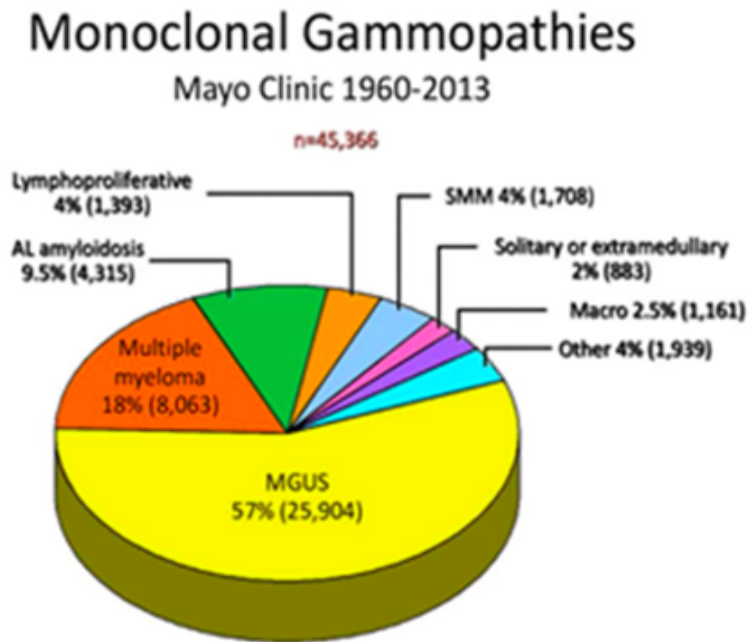


- Grupo heterogéneo de enfermedades que se caracterizan por la **proliferación clonal** de **células plasmáticas**, con capacidad de producir una inmunoglobulina o un fragmento de ella.



Detección en suero o en orina en forma de proteína o **componente monoclonal (CM)**

## Clasificación



- **Gammopatías monoclonales de significado incierto (GMSI)**
- Mieloma múltiple asintomático (MMA, MMQ, SMM)
- Mieloma múltiple sintomático (MM)
- Mieloma no secretor
- Mieloma de cadenas ligeras
- Mieloma osteoesclerótico: POEMS
- Plasmocitoma solitario óseo
- Plasmocitoma extracelular
- Macroglobulinemia de Waldeström
- Amiloidosis primaria
- Leucemia de células plasmáticas
- Enfermedad de cadenas pesadas

# EPIDEMIOLOGÍA

- 60-70% de los casos su detección constituye un hallazgo casual en un control rutinario.
- Su prevalencia aumenta con la edad, se estima afecta al 3 % de la población > 50 años y entre un 5-10% de la población general mayor de 70 años.
- Mediana de edad de los pacientes en el momento del diagnóstico es de 72 años.
- Incidencia por sexos 1:1 (54% hombres: 46% mujeres) .
- Predominio en la raza negra sobre la blanca.

- *Incidencia mundial: 3 a 4 casos por cada 100 000 hab. (86 000 casos/año)*



## Neoplasias del adulto

- 1%

## Neoplasias hematológicas

- 5-20%

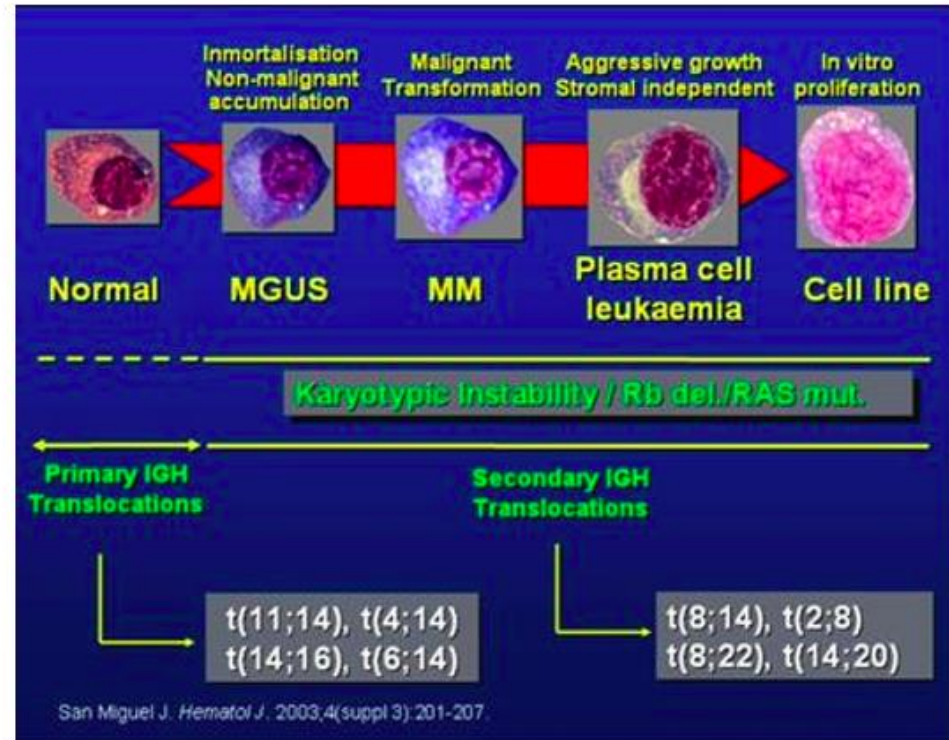
# ETIOLOGÍA

- Desconocida



- Factores Genéticos

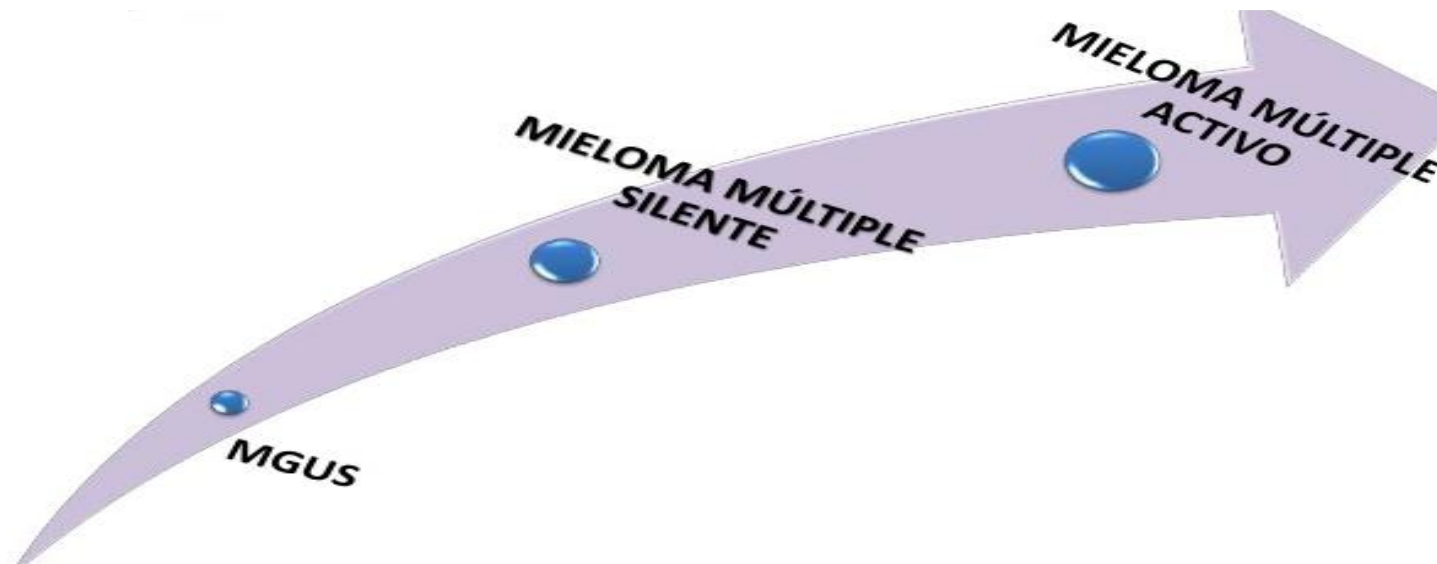
Translocaciones que comprometen el locus de la cadena pesada de la Inmunoglobulina en el cromosoma. 14q32



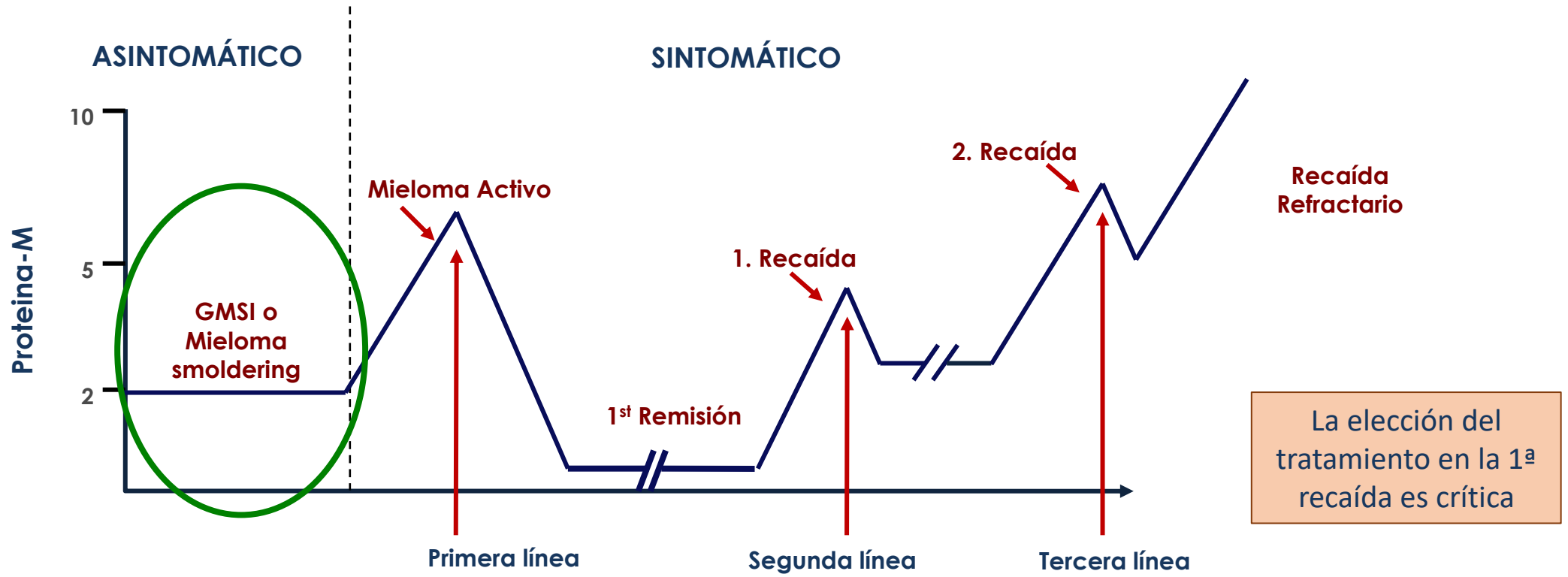


- El concepto de **monoclonalidad** implica producción de un único tipo de cadena pesada y/o ligera dejando de producir Igs competentes y reduciéndose la síntesis de Igs normales, siendo secretadas en suero y/o en orina (Bence-Jones)
  - Tipo de inmunoglobulina identificada: IgG 70% de pacientes, IgA 12% e IgM 15% y 3% gammapatía biclonal
  - Tipo de cadena ligera involucrada: 61% kappa , 39% lambda
  - Eliminación por orina : 20% de los pacientes CLL kappa, 10% CLL lambda y 70% estudio negativo.

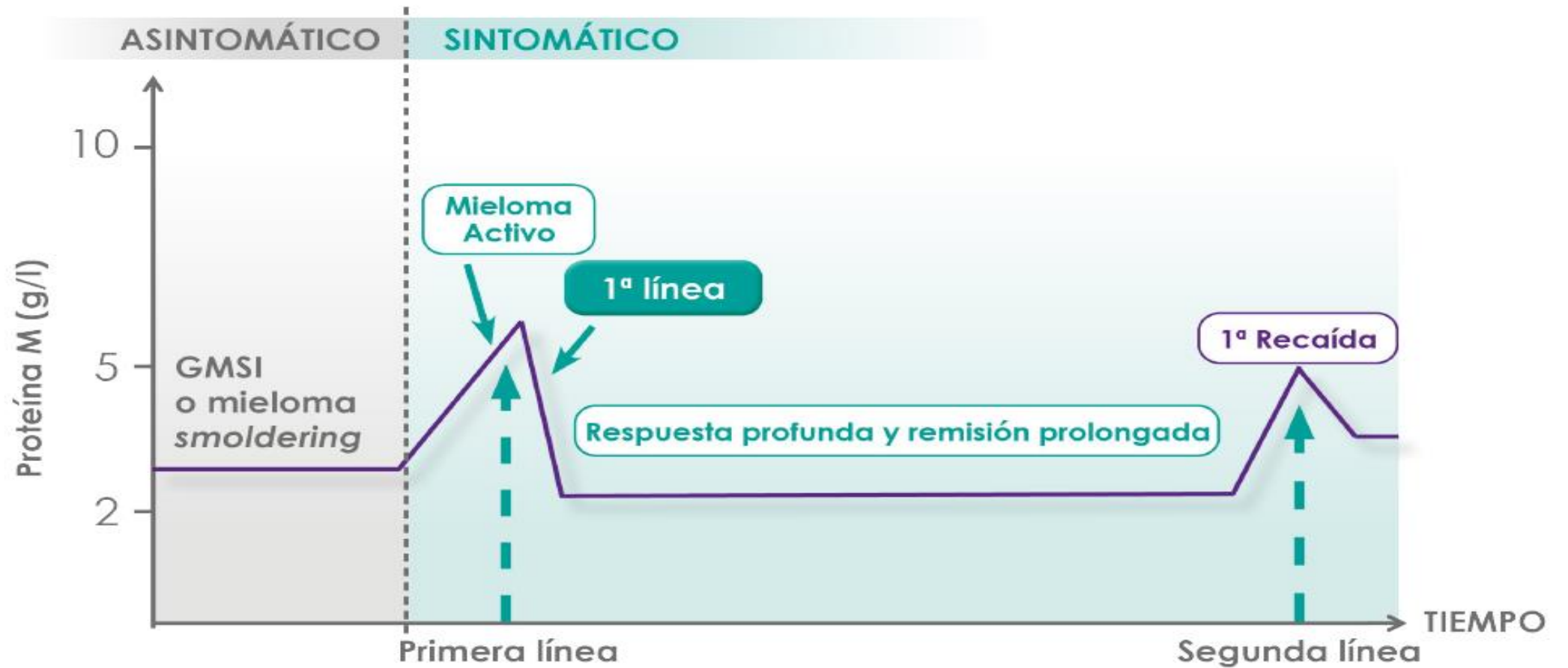
- GMSI presentan un riesgo de progresión a MM de un 1% al año y requieren sólo observación
- **No precisa tratamiento.**
- Requiere seguimiento periódico clínico/analítico que varía según el riesgo.



A día de hoy, no se puede considerar el MM como "curable" y muchos pacientes sufren múltiples recaídas



La importancia de la 1ª recaída



# ÍNDICE

1. Introducción
  - Un poco de historia
  - ¿Qué es una proteína monoclonal?
2. Clínica
3. Diagnóstico
4. Seguimiento. Criterios de derivación
5. Conclusiones. Resumen

- Asintomáticos
- Hallazgo casual de la laboratorio detectado en estudio de una gran variedad de patologías

**C** alcemia  
**R** enal  
**A** nemia  
**B** ones



Incremento de calcio sérico

- $Ca > 11.5 \text{ mg/dl}$

Insuficiencia renal

- $Cr > 2.0 \text{ mg/dl}$

Anemia

- $Hb < 10 \text{ g/dl}$  o  $< 2 \text{ g/dl}$  de basal

Lesión ósea

- Lítica u osteopénica

## Frecuencia síntomas CRAB

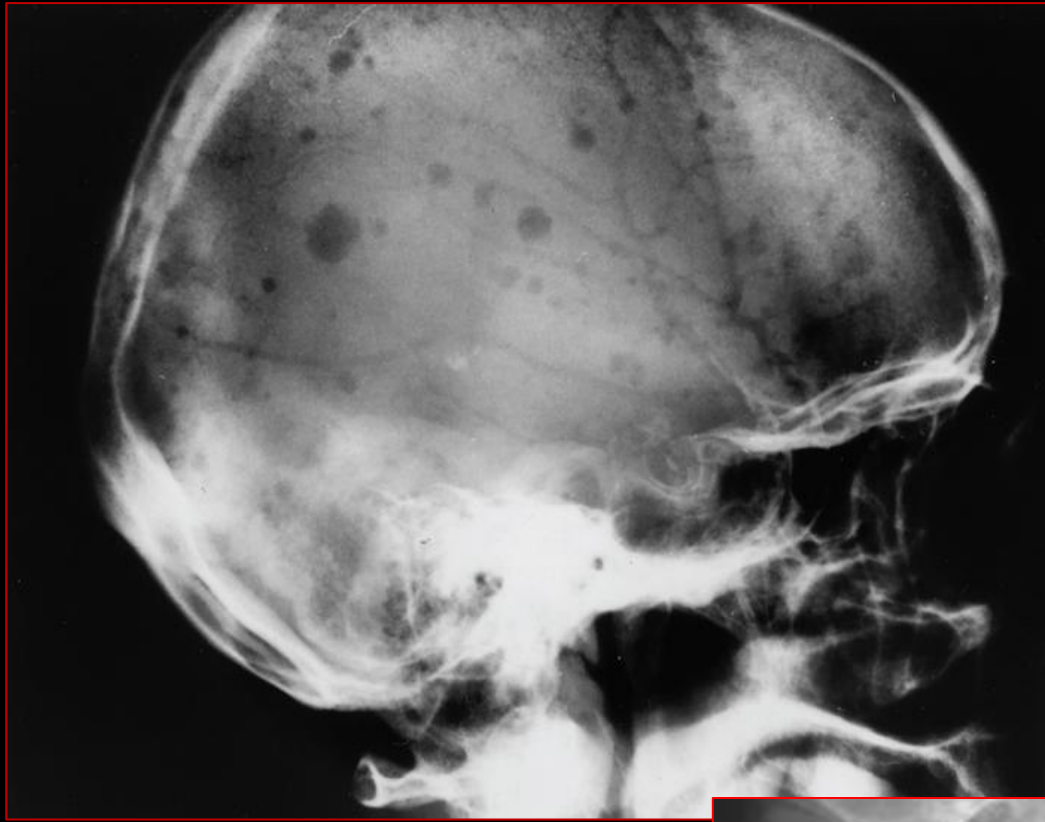
- **Dolor óseo** (hasta 75% pacientes).
  - ✓ Afecta sobre todo a esqueleto axial
  - ✓ En serie ósea radiológica, TAC o RNM cuerpo entero → lesiones líticas
  - ✓ Osteoporosis con aplastamientos vertebrales
  
- **Anemia** (65%): Debilidad, astenia, palpitaciones, disnea...
  
- **Insuficiencia renal** (25-30%): Poliuria, edemas, sed...proteinuria
  
- **Hipercalcemia** (25%): Poliuria, polidipsia, vómitos, estreñimiento...alteración nivel conciencia

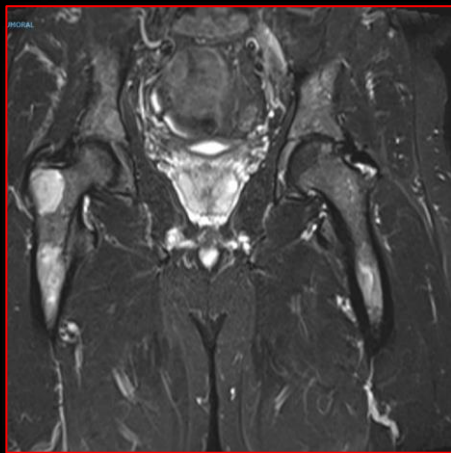
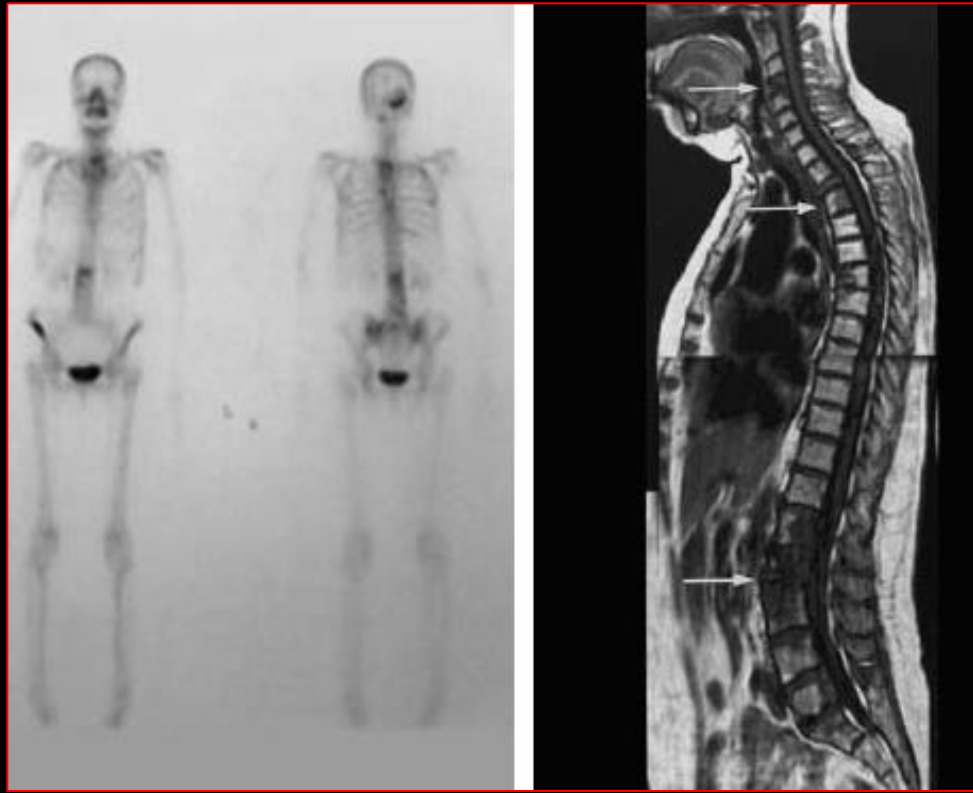
## Lesiones óseas – Dolor óseo

- Lesiones osteolíticas. Causa más frecuente de dolor óseo: 80% de los casos.  
Resto lesiones microscópicas → ¿Utilidad de la resonancia?
- Corresponden con lesiones osteolíticas en sacabocado sin esclerosis periférica.
- Localizadas en huesos con gran cantidad de médula ósea: cráneo, columna, costillas, pelvis, epífisis de huesos largos
- Otras lesiones: osteopenia y osteoporosis grave: Fracturas patológicas (columna vertebral)









## Lesiones óseas – Dolor óseo

- Síntoma más típico y frecuente: 60-80% al diagnóstico.
- Relacionado con el movimiento (mejor o ausente por la noche).
- Localizado en columna vertebral, esternón, costillas o zona proximal de extremidades.
- Causa de lesiones óseas o fracturas patológicas.



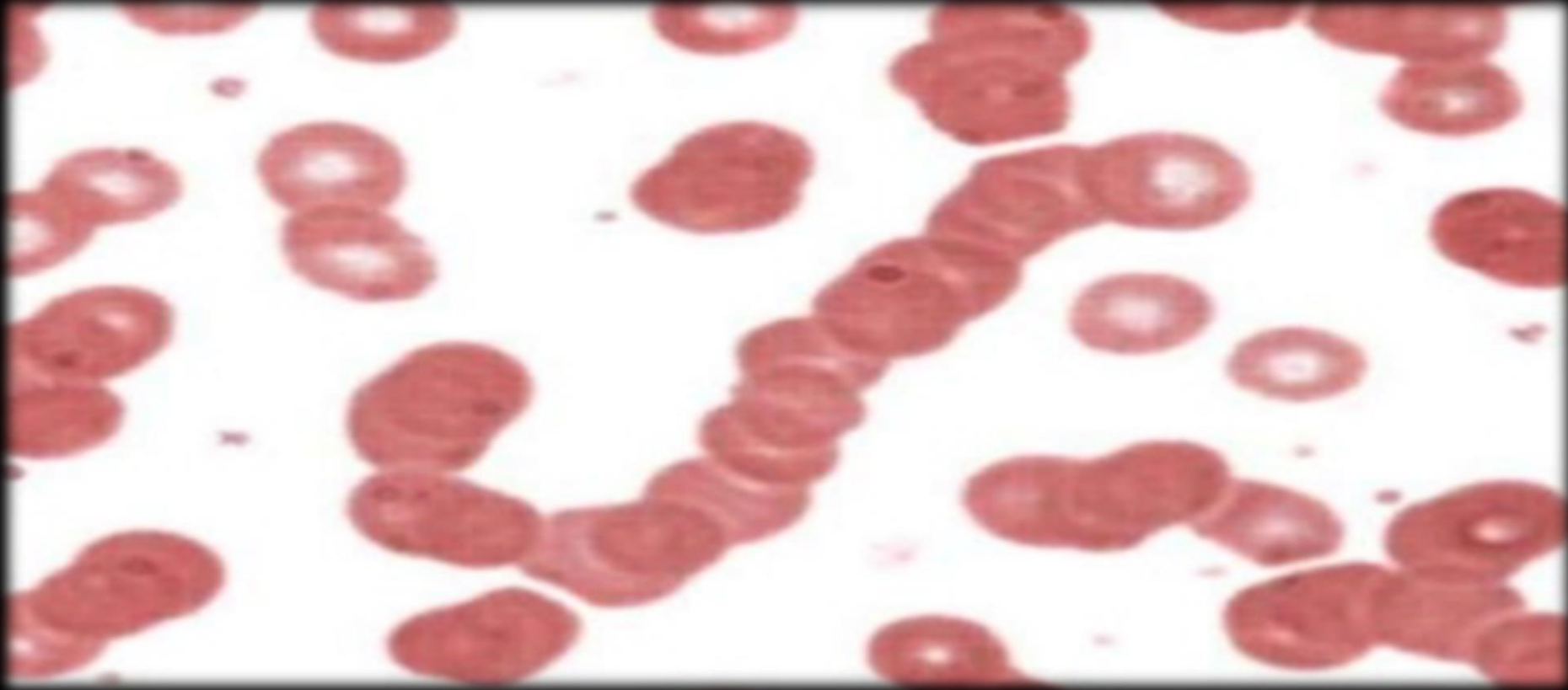
# Anemia



- Grado de Severidad:
  - 25% leve, 50% moderada y 25% grave.
- Causa multifactorial:
  - Disminución EPO por aumento de citocinas proinflamatorias.
  - Invasión de médula ósea
  - Lesión renal asociada
  - Déficit B12 y/o folatos

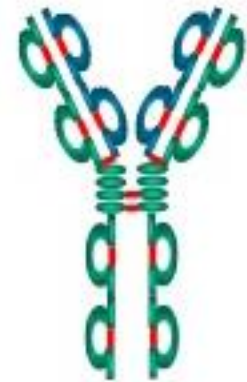
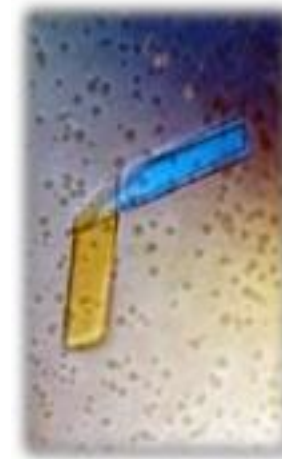
Anemia: Hb 2 g/dl por debajo del límite inferior de la normalidad o <10 g/dl.

## Fenómeno de Rouleaux



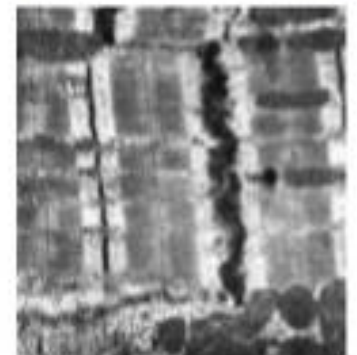
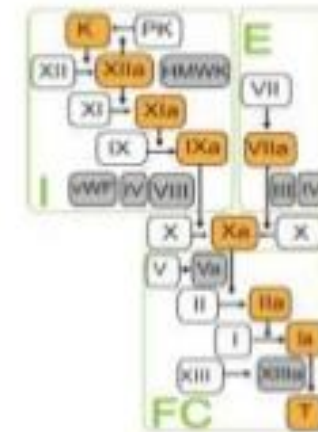
## Daño renal

- Frecuencia: 25-30% pacientes.
- Causa multifactorial:
  - Eliminación de cadenas ligeras de IGs (proteinuria de Bence-Jones) → *riñón del mieloma*.
- Hipercalcemia, hiperuricemia, deshidratación, infecciones de repetición...
- Hiperviscosidad, amiloidosis, infiltración tumoral...



# Hipercalcemia

- Presente en 1/3 de los pacientes.
- 30% adicional la desarrolla durante la evolución de la enfermedad.
- Causas:
  - ✓ Degradación ósea
  - ✓ Unión de la proteína monoclonal con el calcio...(alteraciones coagulación)



## Otros síntomas

---

- **Hiperviscosidad**

- ✓ Raro: 4-8%.
- ✓ Relacionado con la concentración de paraproteína.
- ✓ Más frecuente en IgM

- **Otros:**

- ✓ Amiloidosis: 10-15%
- ✓ Diátesis hemorrágica
- ✓ Hepatomegalia: 20%
- ✓ Esplenomegalia: <10%
- ✓ Plasmocitomas
- ✓ Radiculopatía, compresión medular
- ✓ Fiebre, infecciones...



# ÍNDICE

1. Introducción
  - Un poco de historia
  - ¿Qué es una proteína monoclonal?
2. Clínica
3. Diagnóstico
4. Seguimiento. Criterios de derivación
5. Conclusiones. Resumen

- El diagnóstico de la GMSI es hematológico.
- Seguimiento conjunto AP– HM
- Muy importante diferenciar entre MM y GMSI, ya que estos pacientes no necesitan tratamiento.

#### **GMSI**

Proteína monoclonal en suero < 3 g/dl

Plasmocitosis en médula ósea < 10%

No evidencia de otros procesos linfoproliferativos B

No signos de daño orgánico

#### **MIELOMA MÚLTIPLE**

Proteína monoclonal presente en suero y/o orina

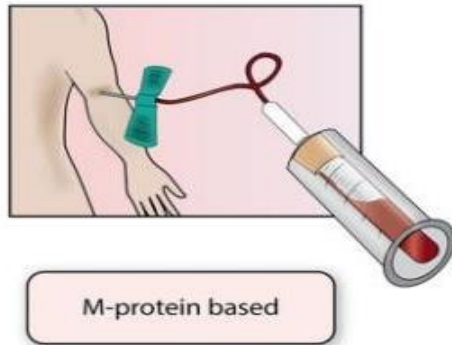
Plasmocitosis clonal en médula ósea o plasmocitoma

Daño orgánico secundario

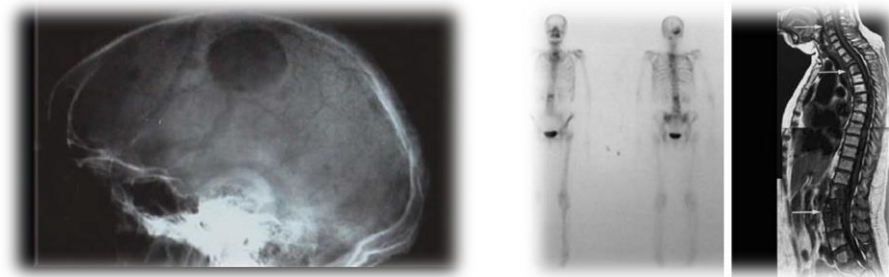
- Diagnóstico basado en:
  - ✓ IG monoclonal en cantidades inferiores a 3 gr/dL
  - ✓ Porcentaje de células plasmáticas en médula ósea inferior al 10%
  - ✓ Ausencia de daño orgánico: ausencia de lesiones óseas, cifra de Hb normal, función renal normal, calcemia normal y ausencia de síntomas) atribuible a la gammapatía.

- La evaluación diagnóstica inicial va a englobar un primer grupo de pruebas diagnósticas de “screening”:
  - Evidencia de síntomas relacionados con la enfermedad → estudio analítico / imagen
  - Proteína monoclonal en suero u orina
  - Estudio de células plasmáticas en médula ósea

- La evaluación diagnóstica inicial va a englobar un primer grupo de pruebas diagnósticas de "screening":
  - Evidencia de síntomas relacionados con la enfermedad → estudio analítico / imagen

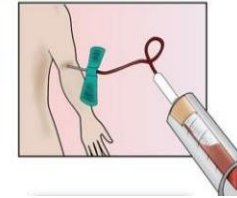


**C** alcemia  
**R** enal  
**A** nemia  
**B** ones

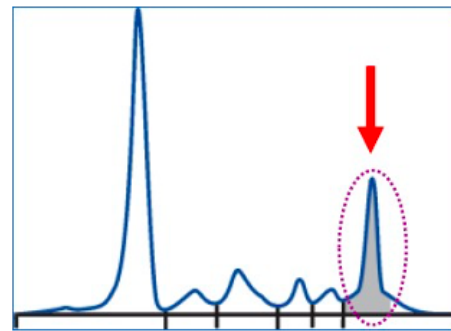
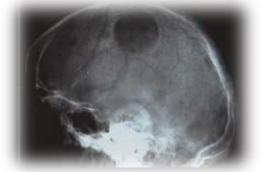


- La evaluación diagnóstica inicial va a englobar un primer grupo de pruebas diagnósticas de "screening":

- Evidencia de síntomas relacionados con la enfermedad
- Proteína monoclonal en suero u orina



**C** alcemia  
**R** enal  
**A** nemia  
**B** ones



### Inmunofijación

Cadenas pesadas: IgG, IgA, IgM, IgD e IgE  
Cadenas ligeras: Kappa y Lambda  
Cadenas ligeras: Kappa y Lambda libres

### Inmunotipado

Cadenas pesadas: IgG, IgA, IgM  
Cadenas ligeras: Kappa y Lambda



- La evaluación diagnóstica inicial va a englobar un primer grupo de pruebas diagnósticas de "screening":

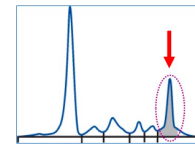
- Evidencia de síntomas relacionados con la enfermedad
- Proteína monoclonal en suero u orina



**C**alcemia  
**R**enal  
**A**nemia  
**B**ones



- Estudio de células plasmáticas en médula ósea

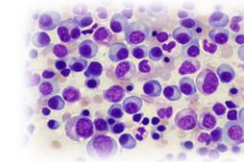
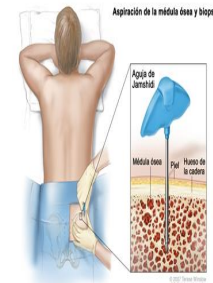


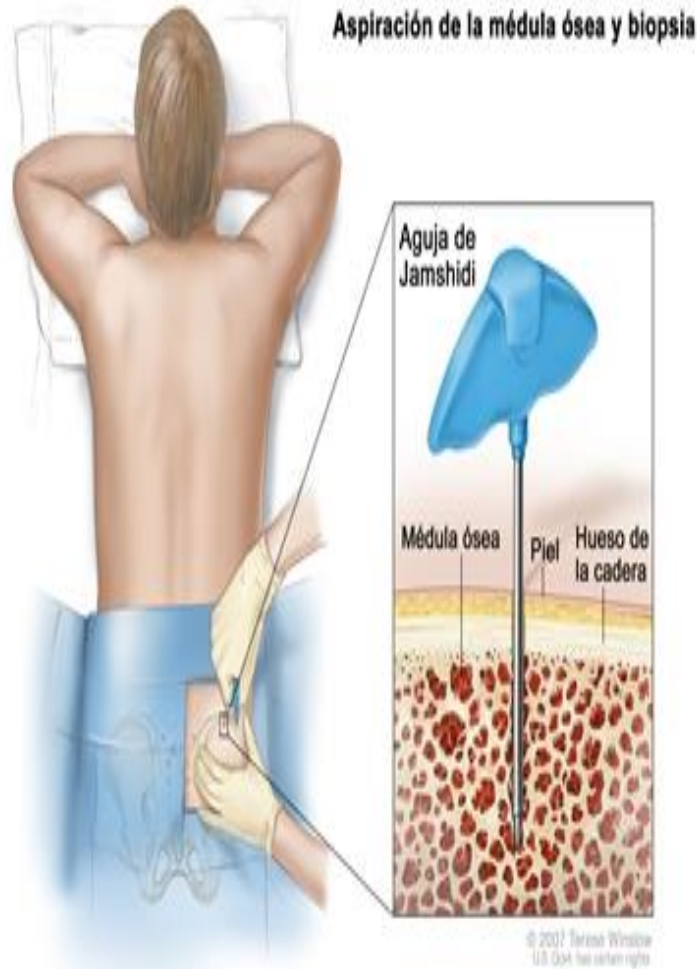
#### Inmunofijación

Cadenas pesadas: IgG, IgA, IgM, IgD e IgE  
Cadenas ligeras: Kappa y Lambda  
Cadenas ligeras: Kappa y Lambda libres

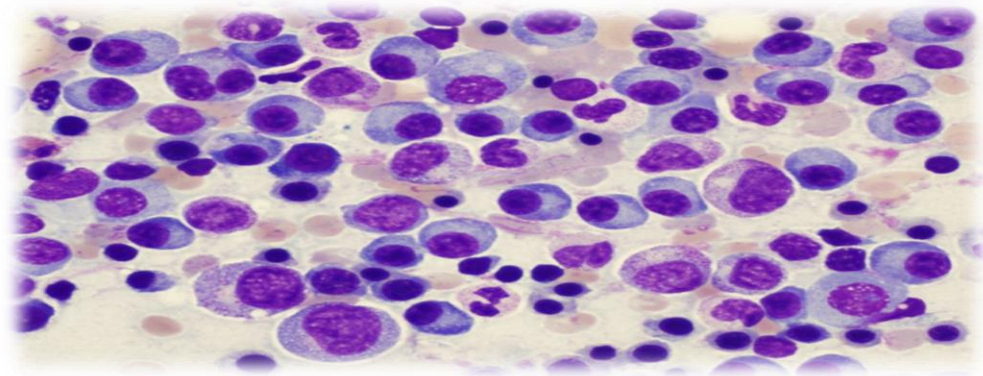
#### Inmunotipado

Cadenas pesadas: IgG, IgA, IgM  
Cadenas ligeras: Kappa y Lambda

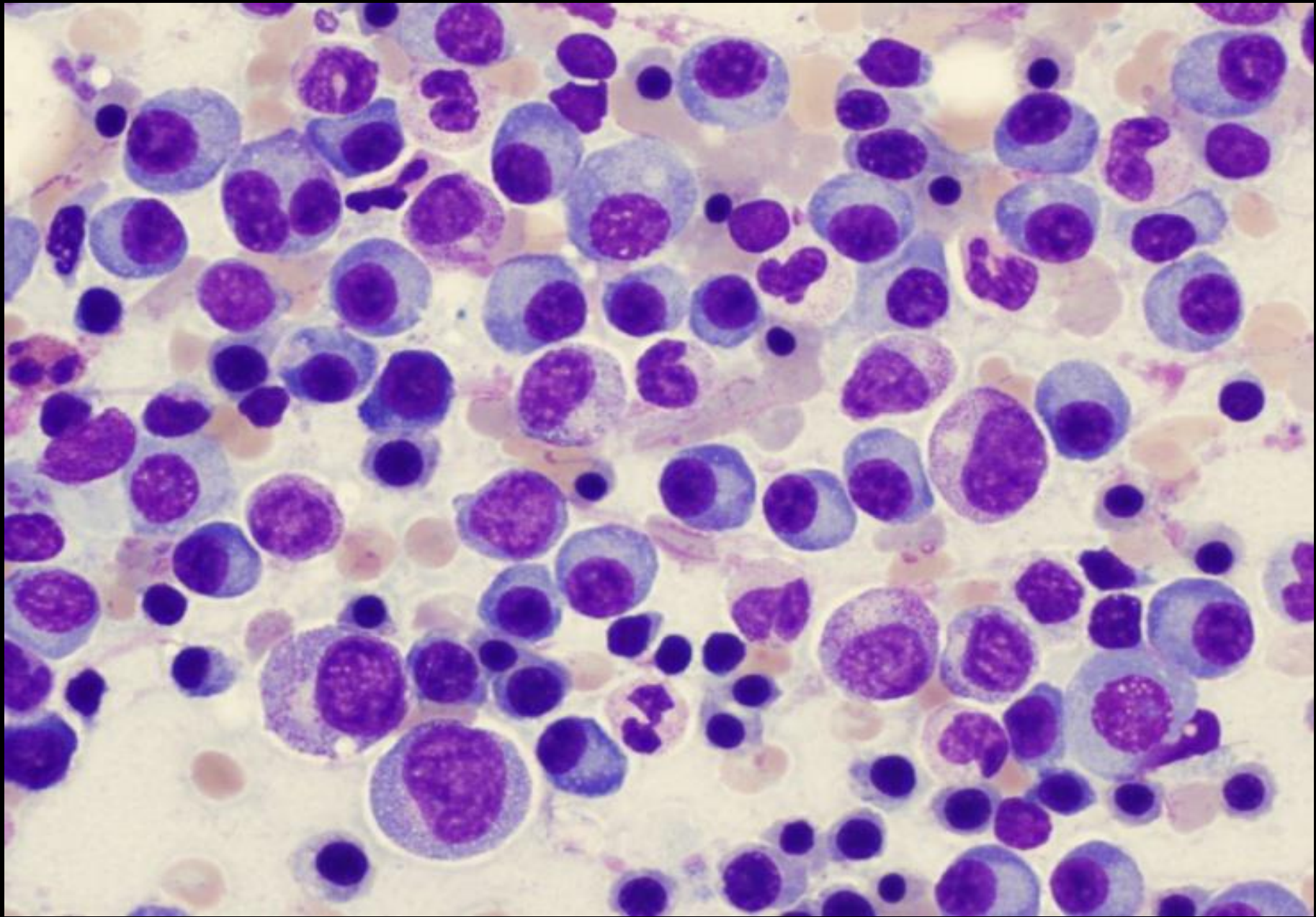


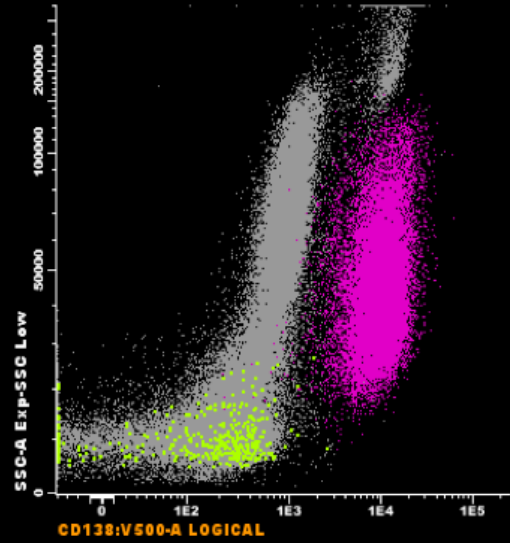


- Aspirado/Biopsia de Médula Ósea
  - Células plasmáticas clonales
  - FISH: del 17p(p53), t(4,14)..

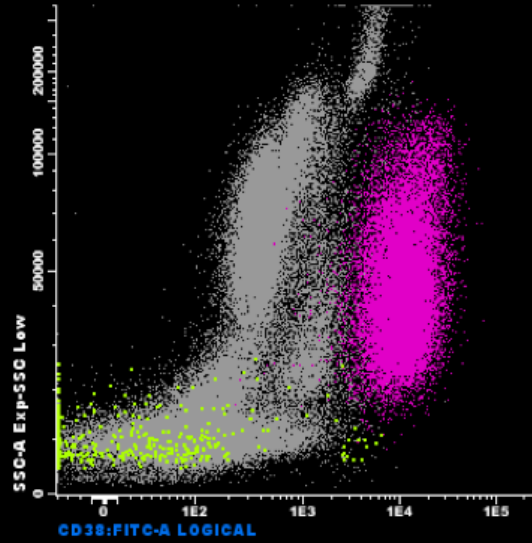




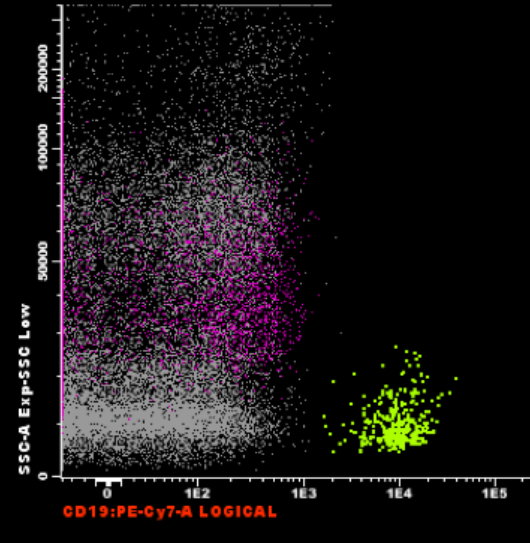




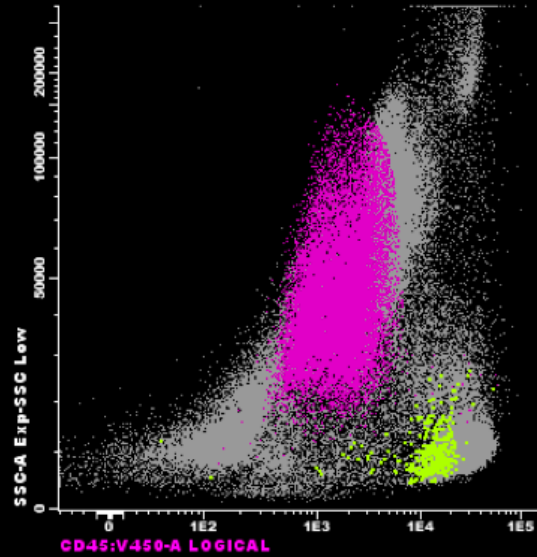
CD138:V500-A LOGICAL



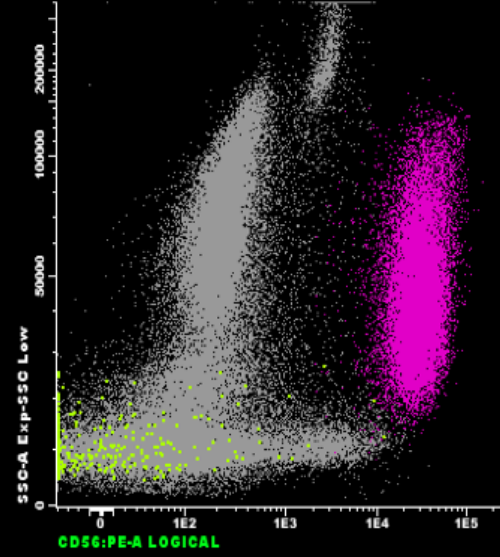
CD38:FITC-A LOGICAL



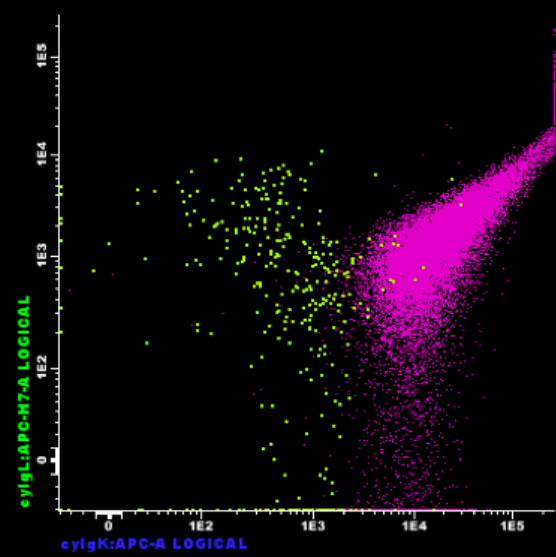
CD19:PE-Cy7-A LOGICAL



CD45:V450-A LOGICAL



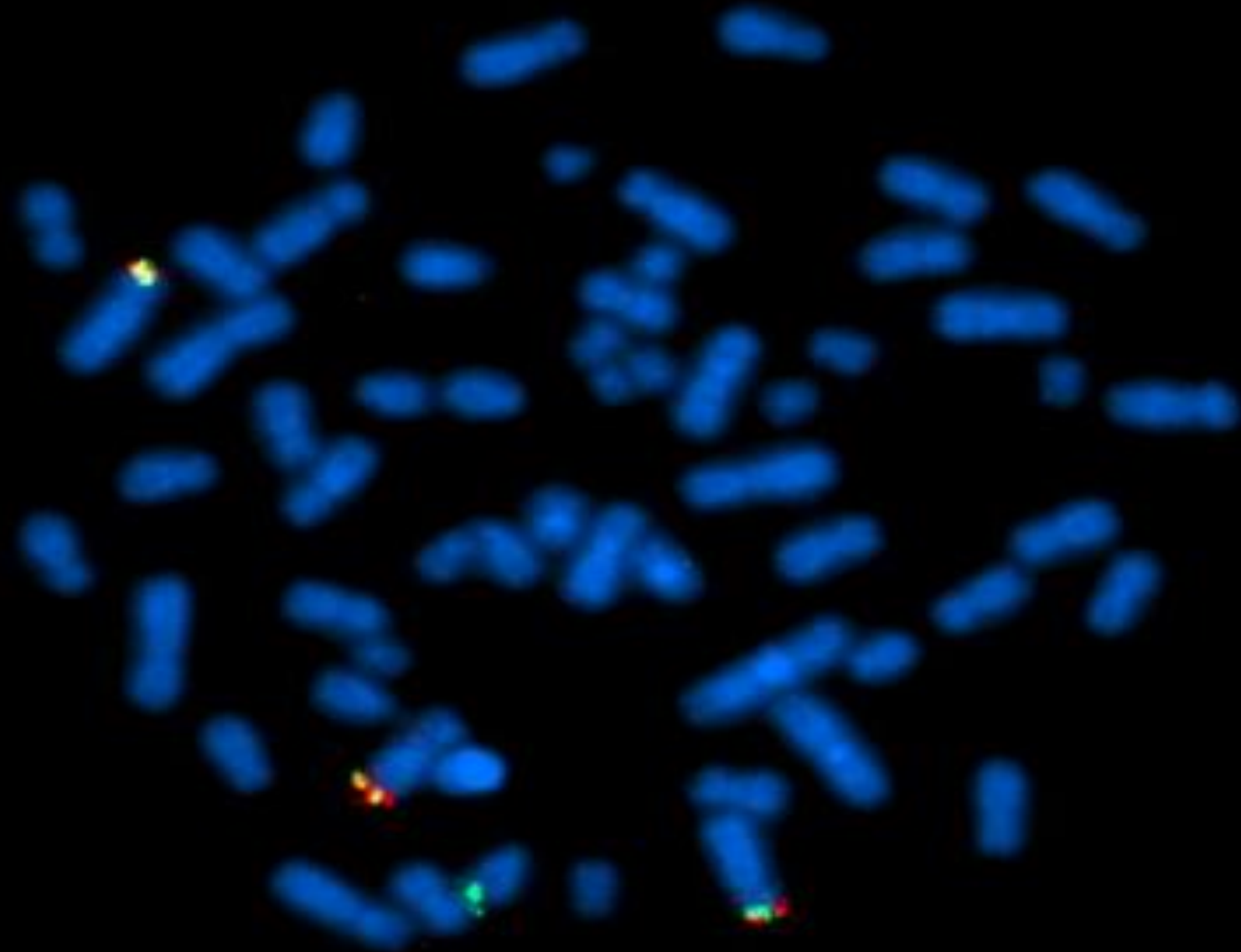
CD56:PE-A LOGICAL



eYl8L:APC-H7-A LOGICAL

eYl8K:APC-A LOGICAL

t (11,14)



# ÍNDICE

1. Introducción
  - Un poco de historia
  - ¿Qué es una proteína monoclonal?
2. Clínica
3. Diagnóstico
4. Seguimiento. Criterios de derivación
5. Conclusiones. Resumen

- El hallazgo de un componente monoclonal en un paciente asintomático deberá confirmarse a los 3-6 meses del diagnóstico → descartar GMSI transitoria o MM.
- Se han descrito factores de riesgo que predicen un mayor o menor riesgo de progresión:
  - **Tipo de componente monoclonal:** GMSI no IgG (IgA o IgM) presentan mayor riesgo de progresión. GMSI tipo IgG sería la de menor riesgo de progresión.
  - **Tamaño del componente monoclonal:** si CM es  $>1,5$  g/dL, existe mayor riesgo de progresión.

## GMSI - Riesgo de progresión

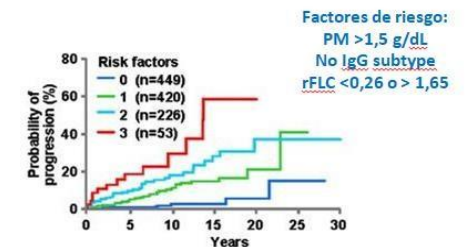
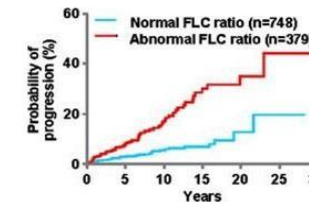
- Según la presencia o ausencia de estos factores de riesgo se establecen 4 grupos de riesgo en GMSI:
  - ✓ **Pacientes de bajo riesgo:** sin factor de riesgo (0 FR): 5% progresan a los 20 años.
  - ✓ **Pacientes de riesgo bajo-intermedio:** presentan 1 factor de riesgo (1 FR): 21% progresan a 20 años.
  - ✓ **Pacientes de riesgo intermedio-alto (2 FR):** 37% a 20 años
  - ✓ **Pacientes de riesgo alto (2 FR + Alteración renal):** 58% a 20 años

### Gammapatía Monoclonal de Significado Incierto

|                | BMPCs | Monoclonal Protein |                        |
|----------------|-------|--------------------|------------------------|
| MGUS (non-IgM) | <10%  | <30g/L             | No CRAB or amyloidosis |

CRAB – HyperCalcemia, Renal Insufficiency, Anaemia, Bone Lesions

↓  
Progresión:  
1% por año



Dispenzieri A, et al. Blood. 2008;111:785-789

- Pacientes con **bajo riesgo** de progresión:
  - Realizar control con analítica general (HG, perfil renal, calcemia) y proteinograma en suero a los 6 meses.
  - Si están estables pueden ser seguidos de **forma anual** o cuando exista algún cambio en la sintomatología sugestivo de evolución de la enfermedad
  - No es necesario realizar biopsia MO ni estudio radiológico

- Pacientes con riesgo **intermedio o alto** de progresión:
  - Realizar analítica general (HG, perfil renal, calcemia) y proteinograma **semestrales de por vida** ya que su aumento progresivo está directamente relacionado con un aumento de la malignidad de la enfermedad.
  - El riesgo de progresión no disminuye con los años.



## Criterios de derivación a Atención Especializada

1. Aumento significativo del componente monoclonal (CM)  $CM > 3 \text{ g/dL}$  o aumento del CM más del 25% o ( $> 0,5 \text{ g/dL}$ ).
2. Clínica sugerente de progresión a mieloma múltiple. Síntomas CRAB.
3. Clínica acompañante (otras): sospecha compresión medular, hiperviscosidad, infecciones de repetición...

# ÍNDICE

1. Introducción
  - Un poco de historia
  - ¿Qué es una proteína monoclonal?
2. Clínica
3. Diagnóstico
4. Seguimiento. Criterios de derivación
5. Conclusiones. Resumen

**Síntomas**

Ausentes

**Riesgo de  
progresión**

Según riesgo. 1%/año de por vida

**Criterios  
diagnósticos**

Requieren los 3 criterios siguientes:

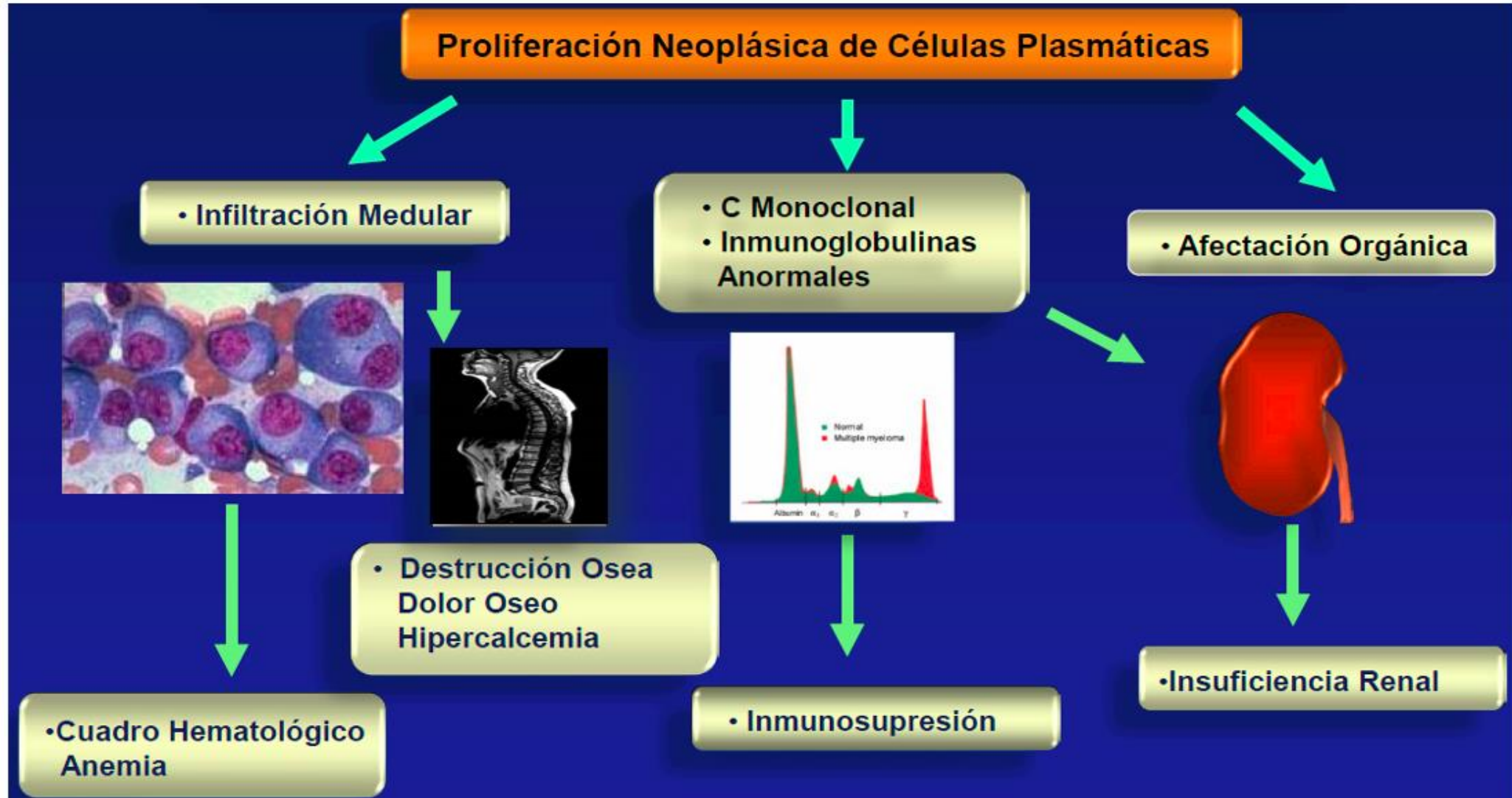
- Proteína monoclonal en suero < 3 g/dL
- Células plasmáticas clonales en médula ósea (MO) <10%
- Sin evidencia de daño orgánico (CRAB)

**Factores de  
progresión**

- Proteína monoclonal en suero > 1,5 g/dL
- Tipo de proteína monoclonal no IgG
- Alteración renal (proteinograma en orina)

**Seguimiento**

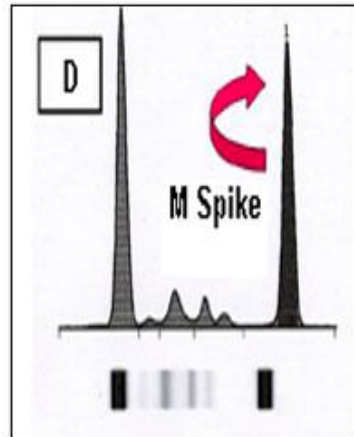
Valorar riesgo: anual vs. semestral



SEGUIMIENTO  
AP-HEMATOLOGÍA

ESTUDIO  
HEMATOLÓGICO  
AMPLIADO

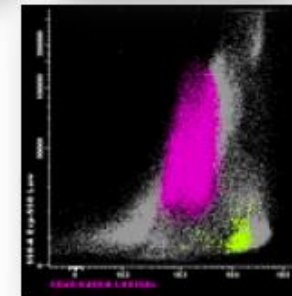
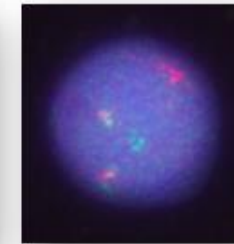
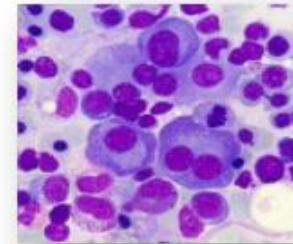
**C**alcemia  
**R**enal  
**A**nemia  
**B**ones



BMO

FISH  
CITOGENETICA

IMAGEN



Jueves, 15 de Junio de 2023

II Jornada de Hematología-Atención Primaria  
“Hematología sin miedo”

# Proteína Monoclonal: “La gran desconocida”

*¡Gracias!*

**Rafael Martos Martínez**

Servicio de Hematología y Hemoterapia  
Hospital Universitario General de Villalba

[rafael.martos@hgvillalba.es](mailto:rafael.martos@hgvillalba.es)