GUÍA CLÍNICA DE ACTUACIÓN EN EL DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES CON GAMMAPATÍA MONOCLONAL

PILAR GIRALDO CASTELLANO

Zaragoza, marzo 2001

Depósito legal: Z-0000-2001

Imprenta Ibargüen, S.C. - Florentino Ballesteros, 17 - 50013 ZARAGOZA

BASES RACIONALES

Las guías de práctica clínica son instrumentos de gran utilidad para disminuir la variabilidad de la práctica entre los médicos, permiten mejorar la asistencia a los pacientes y utilizar más racionalmente los recursos. Están basadas en el consenso profesional y en las revisiones de la literatura científica contrastada, lo que permite unificar el proceso asistencial en el contexto sanitario particular.

Como requisitos de operabilidad deben ser elaboradas por equipos profesionales capaces de buscar, analizar y sintetizar la evidencia y deben transmitir las recomendaciones con claridad.

Una de las entidades que por su mayor incidencia y características clínico analíticas puede ser apropiada como modelo de actuación, y en la que existe una participación asistencial compartida entre equipos médicos de A Primaria y A especializada, es la Gammapatía Monoclonal (GM).

Las GM son un grupo de entidades clínicas caracterizadas por la proliferación de un clon de células plasmáticas que produce una proteína inmunológicamente homogénea (inmunoglobulina) en mayor cantidad, que se conoce con el nombre de componente monoclonal o componente M. En terminología antigua era conocida con el nombre de paraproteína, denominación incorrecta ya que estructuralmente se corresponde con una proteína idéntica a la producida normalmente.

La GM constituye una alteración inmunológica muy frecuente entre la población. El estudio epidemiológico de casos incidentes realizado durante el periodo 1998-2000 en la Comunidad Autónoma de Aragón nos propor-

ciona una tasa de incidencia ajustada por edad de 9 casos por 100.000 habitantes/año, siendo esta tasa 7 veces más elevada cuando consideramos la población mayor de 60 años. Sin embargo en la mayoría de los casos (69%) se trata de una alteración analítica benigna que no requiere tratamiento y que, únicamente, precisa de seguimiento clínico-analítico periódico. Solamente un 25% de ellas evoluciona hacia una hemopatía maligna o desarrolla un tumor aunque el periodo de latencia puede ser muy prolongado.

DEFINICIÓN DE GAMMAPATÍA MONOCLONAL

Es el aumento detectable en el suero de una glicoproteína producida por las células plasmáticas de forma incontrolada. Las células plasmáticas son el elemento celular más evolucionado de la línea linfoide B, proceden de la medula ósea y su función es la fabricación especializada de inmunogloublinas (glicoproteínas con actividad anticuerpo).

Se denomina gammapatía porque la proteína migra en el trazado electroforético en la región gammaglobulínica; y monoclonal porque procede de un clon único o familia de células plasmásticas. Se detecta al realizar un estudio de proteínas en sangre u orina.

CUÁNDO SE SOSPECHA EL DIAGNÓSTICO DE GAMMAPATÍA MONOCLONAL

Generalmente la alarma se produce de forma casual al realizar una analítica rutinaria a un paciente como evaluación de su estado general o por otros motivos.

En otras ocasiones existen una serie de parámetros clínico-analíticos orientadores de una discrasia de células plasmásticas como:

- Aumento de la VSG.
- Dolor persistente en columna.
- Debilidad, astenia.
- Osteoporosis, lesiones líticas óseas.
- Insuficiencia renal.
- Proteinuria en sujetos mayores de 50 años.
- Descenso de inmunoglobulinas.
- Infecciones de repetición.

En estas circunstancias debe recomendarse la consulta con el especialista para descartar o confirmar la presencia de GM.

METODOLOGÍA DE ESTUDIO EN UN PACIENTE CON SOSPECHA DE GM

Ante la sospecha de una gammapatía monoclonal, la secuencia diagnóstica a seguir es la siguiente:

1) Historia clínica detallada, con especial énfasis en síntomas sistémicos, dolores óseos, infecciones de repetición.

2) Exploración física minuciosa con atención especial en la valoración de coloración de piel y mucosas, síntomas o signos neurológicos y presencia de visceromegalias.

En caso de existir algún indicador:

3) Hemograma, bioquímica, elemental de orina.

4) Estudio hematológico.

El estudio hematológico incluye:

Estudio proteico (los procedimientos se detallan en el apéndice 1)

• Análisis de las proteínas séricas. El método más sensible y estandarizado es la electroforesis, sobre gel de agarosa (EF); es un método de screening barato y fácil de realizar. Se fundamenta en la separación de las proteínas del suero sometidas a un campo eléctrico, según su carga eléctrica, tamaño y peso molecular, se distribuyen en cinco regiones: albúmina, $\alpha 1$, $\alpha 2$, β y γ y ocasionalmente en la región $\alpha 2$ globulínica. Este primer estudio permite diferenciar entre GM y gammapatía policlonal, alteración en la que están aumentadas varios tipos de inmunoglobulinas y que a veces puede inducir confusión con una GM.

• Cuantificación de inmunoglobulinas, es el complemento de la EF; el procedimiento está actualmente automatizado.

• Identificación del componente monoclonal; se realiza por electroinmu-nofijación.

• Estudio de la eliminación de proteínas en orina concentrada de 24 horas.

Estudio de la celularidad de medula ósea

El examen citológico del aspirado medular proporciona información de la celularidad global, así como de las características particulares de las series hematopoyéticas, y permite definir la presencia y cuantía de células plasmáticas u otras células extramedulares anormales.

Estudio de imagen esquelético

Es imprescindible realizar una valoración del sistema esquelético para definir la presencia de lesiones osteolíticas, osteoporosis, aplastamientos vertebrales o tumoraciones dependientes del esqueleto. La información que propociona la radiología simple en el mieloma múltiple no es sustituible por otras técnicas de imagen, que también tienen sus indicaciones en algunas circunstancias (gammagrafía, resonancia magnética, densitometría).

El diagnóstico de GM debe ser realizado por el especialista en Hematología, profesional cualificado para determinar si el paciente presenta una GM benigna o maligna.

RECOMENDACIONES PARA EL SEGUIMIENTO DE UN PACIENTE CON GM

Cuando no se cumplen criterios diagnósticos de GM maligna (apéndice 2) y solamente está presente un componente monoclonal de moderada o pequeña cuantía, el

diagnóstico es de gammapatía monoclonal de significado indeterminado (GMSI).

Una vez establecido el diagnóstico de GMSI el paciente debe tener un seguimiento que puede ser efectuado en Atención Primaria de acuerdo a las siguientes indicaciones:

Cuantía del componente monoclonal

Componente monoclonal < 1,5 g/dL

Si el paciente está asintomático, no existe sospecha clinico-analítico de discrasia de células plasmásticas y el componente monoclonal se encuentra estable, se debe realizar un seguimiento con EF repetidas a intervalos anuales.

Puede evitarse en el diagnóstico la realización de aspirado medular, radiología ósea y estudio proteico en orina.

Componente monoclonal entre 1,5-2,5 g/dL

Aunque el paciente esté asintomático es indispensable realizar aspirado medular, radiología ósea y estudio proteico en orina, con cuantificación de cadenas ligeras. El estudio proteico debe repetirse cada 3-6 meses y si permanece estable, realizar un estudio anual o más frecuente si se producen síntomas o complicaciones.

Componente monoclonal > 2,5 g/dL

Si el componente es de variedad IgG o IgA, es muy probable que el diagnóstico corresponda a mieloma múltiple, es indispensable confirmarlo mediante la realización de aspirado medular, radiología ósea y estudio proteico en orina, con cuantificación de cadenas ligeras. Es

necesario realizar determinación de β2 microglobulina y proteína C reactiva. Si el estudio es normal debe repetirse la EF en dos meses; si permanece el componente monoclonal estable repetir a los cuatro meses y después anualmente.

Hay que tener en cuenta que:

• El envejecimiento poblacional de la CAA es un hecho; actualmente la población mayor de 60 años es

• La incidencia de GM por encima de los 60 años es superior a la población de menor edad, con una incidencia global de 65 GM por 100.000 sujetos mayores de 60 años, frente 5 en menores de 60 años.

• La GMSI es una alteración frecuente en la población, sobre todo en personas de edad avanzada. Este colectivo presenta el mayor índice de morbilidad de la población, por lo que A Primaria incide en sus cuidados de salud con asiduidad.

• El seguimiento de la GM puede ser un aspecto más, incluido en las revisiones periódicas que efectúe A Primaria para seguimento de HTA, diabetes, insuficiencia cardiaca, etc., evitando al paciente el desplazamiento al medio hospitalario y prestándole en su entorno habitual la vigilancia que precisa la GM.

PRUEBAS ANALÍTICAS Y DE IMAGEN A REALIZAR EN UNA GM CRONOGRAMA

Componente M < 1,5 g/dL	Al diagnóstico	2 meses	4 meses	1 año	2 años ...
Anamnesis y examen físico	+	+	+	+	+
Hemograma+VSG	+	+	+	+	+
Bioquímica elemental	+	+	+	+	+
Electroforesis+cuantificación	+	+	+	+	+
Estudio MO	¿	–	–	–	–
Radiología ósea	¿	–	–	–	–
E Proteico orina	¿	–	–	¿	¿
β2 microglobulina	+	+	+	+	+
Proteína C reactiva	+	+	+	+	+

Componente M 1,5-2,5 g/dL	Al diagnóstico	2 meses	4 meses	1 año	2 años ...
Anamnesis y examen físico	+	+	+	+	+
Hemograma + VSG	+	+	+	+	+
Bioquímica elemental	+	+	+	+	+
Electroforesis+cuantificación	+	+	+	+	+
Estudio MO	+	–	–	–	–
Radiología ósea	+	–	–	–	–
E Proteico orina	+	+	+	+	+
β2 microglobulina	+	+	+	+	+
Proteína C reactiva	+	+	+	+	+

Componente M > 2,5 g/dL	Al diagnóstico	2 meses	4 meses	1 año	2 años ...
Anamnesis y examen físico	+	+	+	+	+
Hemograma+VSG	+	+	+	+	+
Bioquímica elemental	+	+	+	+	+
Electroforesis+cuantificación	+	+	+	+	+
Estudio MO	+	–	–	¿	–
Radiología ósea	+	–	–	¿	–
E Proteico orina	+	+	+	+	+
β2 microglobulina	+	+	+	+	+
Proteina C reactiva	+	+	+	+	+

CONSIDERACIONES FINALES

En cualquier caso si se observa aumento progresivo del componente monoclonal o presencia de síntomas sistémicos, dolores óseos o cualquier otro indicador de evolutividad se debe remitir de nuevo al paciente al Servicio de Hematología para valoración.

Esta guía de actuación clínica queda supeditada indudablemente a criterio del médico, que ante la evidencia clínica debe plantear las exploraciones y actuaciones que considere necesarias en función de los indicadores clínicos que presente el paciente.

APENDICE 1

INFORMACIÓN QUE PROPORCIONA EL ESTUDIO PROTEICO

Características de las inmunoglobulinas

Cada inmunoglobulina está constituida por dos cadenas polipéptidas largas de la misma clase (cadena pesada) denominadas con una letra mayúscula y que se corresponden con un homónimo en letra griega: IgG: γ; IgA α; IgM: μ; IgD: δ; IgE ε.

Las cadenas polipeptídicas están unidas por puente disulfuro a otras más pequeñas que se denominan ligeras y que pueden ser: kappa: κ o lambda: λ.

A su vez entre las cadenas pesadas se pueden distinguir subvariedades o subclases: Para la IgG: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4. Para IgA hay dos variantes IgA1, IgA2.

La identificación y clasificación de los componentes monoclonales en suero o en orina se realiza por diferentes métodos de *screening* rápidos y sensibles.

Indicaciones de la Electroinmunofijación (EIF)

Para la clasificación de los componentes monoclonales se utiliza la técnica de la inmunofijación (EIF), en la cual tras la realización de un trazado electroforético de 5 alícuotas de suero se aplica a cada trazado un anticuerpo monoespecífico (G, A, M, κ, λ); la precipitación de las proteínas produce un inmunoprecipitado fácilmente identificable tras el lavado y tinción. El componente característico por EIF es una banda en una de las cadenas pesadas y otra de la misma movilidad en alguna de las dos cadenas ligeras, pero no en ambas. Cuando no se observa reactividad es necesario utilizar los antisueros anti D y anti E.

Se debe realizar cuando aparece un componente monoclonal en suero o en orina o existe sospecha clínica de mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström, amiloidosis primaria, plasmocitoma solitario o extramedular. También se ha de realizar

en el seguimiento de los pacientes con mieloma múltiple o macroglobulinemia de Waldenström en los que tras el tratamiento desaparece el componente monoclonal en la EF.

Las gammapatías biclonales se producen cuando hay dos o más componentes monoclonales con diferentes movilidades. Una gammapatía biclonal puede estar constituida por dos cadenas pesadas y la misma clase de cadena ligera o por diferente cadena ligera.

Cuantificación de inmunoglobulinas

El descenso de la concentración de inmunoglobulinas (IgG < 0,6 g/dL) puede aparecer en defectos congénitos de la fabricación de inmunoglobulinas ligados al sexo o formando parte de inmunodeficiencias combinadas. Pero también es un indicador de procesos adquiridos como el mieloma múltiple (10 % corresponden a eliminación monoclonal de cadenas ligeras en orina con descenso de la gammaglobulina sérica), amiloidosis primaria (20 % cursa con síndrome nefrótico), leucemia linfoide crónica, linfoma síndrome nefrótico.

Es la técnica más utilizada para la detección de inmunodeficiencia humoral. Mediante nefelometría se detecta el grado de turbidez producido por la reacción antígeno-anticuerpo en la zona de ultravioletas. El método no se influencia por el tamaño molecular del antígeno, así puede determinar moléculas 7S IgM, polímeros de IgA o agregados de IgG. La inmunodifusión radial no es recomendable para cuantificar inmunoglobulinas debido a los resultados equívocos que produce cuando hay 7S IgM o polímeros de IgA.

Viscosidad sérica

Debe determinarse la viscosidad sérica en aquellos pacientes con GM y signos y síntomas sugestivos de hiperviscosidad: epistaxis, visión borrosa, dilatación de vasos retinianos, hemorragias retinianas, insuficiencia cardiaca congestiva, síntomas neurológicos, vértigo, nistagmus, ataxia, diplopia, parestesias, estupor, somnolencia. En la macroglobulinemia de Waldenström se produce con mayor frecuencia pero puede aparecer también en pacientes con

componente monoclonal IgA o IgG a elevada concentración. Está indicada su determinación cuando el componente monoclonal es > 4,0 g/dL para IgM o > 6 g/dL para IgA o IgG.

La relación entre viscosidad sérica y concentración de IgM no es lineal, a concentraciones de 1-2 g/dL se produce un pequeño incremento de la viscosidad sérica, pero cuando la concentración de IgM es de 4-5 g/dL un incremento de 1-2 g/dL aumenta más la viscosidad.

La relación entre cuantía de la viscosidad sérica y la aparición de síntomas de hiperviscosidad no es lineal. Aunque algunos pacientes tienen síntomas cuando la viscosidad es superior a 4 la mayoría desarrollan síntomas de hiperviscosidad cuando alcanza valores de 6-7. En algunos casos con valores de viscosidad elevados no se producen síntomas. La viscosidad que induce síntomas no se debe específicamente a la concentración de proteínas, sino que está influenciada también por las características moleculares de las mismas, la agregación de las moléculas, la asociación de enfermedades que afectan a la microcirculación, el hematocrito, el estado cardiológico. Por tanto es indispensable realizar una valoración clínica global antes de tomar la decisión de indicar plasmaféresis y siempre considerando más la presencia de signos y síntomas de hiperviscosidad que el valor cuantitativo en sí mismo.

Estudio proteico en orina

Las tiras colorimétricas habitualmente utilizadas para determinar excreción de sustancias en orina son insensibles a la presencia de proteína de Bence Jones, y por tanto son inútiles para su detección.

Otros métodos de detección de proteínas en orina:

Acido sulfosalicílico o reactivo de Exton, detectan albúmina, proteína de Bence Jones, polipéptidos y proteasas. Las reacciones falsamente positivas pueden inducirse por penicilina o sus derivados, metabolitos de la tolbutamida, metabolitos del sulfometoxazol, algunos medios de contraste radiológicos orgánicos.

El método de Biuret, el test del calor son otros procedimientos útiles, pero pueden producir falsos negativos.

El procedimiento más recomendable y seguro para detectar proteinuria de Bence Jones es recoger toda la orina de 24 horas

para determinar la cantidad de proteínas excretada por día. Realizar una EF de la orina concentrada y una EIF en caso de observar componente monoclonal en la EF.

La presencia de cadenas ligeras en la EIF se caracteriza por la presencia de un componente monoclonal kappa o lambda pero no por ambos. Dos bandas en una de las cadenas se interpreta como la presencia de monómeros y dímeros de cadenas ligeras. Sin embargo una banda que reacciona con la cadena pesada y coincide con una cadena ligera indica la presencia de fragmentos de inmunoglobulinas.

En orina mediante EIF pueden detectarse fragmentos de cadenas lambda, que no se deben confundir con cadenas lambda. Si el paciente tiene un síndrome nefrótico la presencia de cadenas ligeras monoclonales sugiere con intensidad la presencia de componente monoclonal y en la EIF no se detectan cadenas ligeras se debe sospechar la posibilidad de una enfermedad de cadenas pesadas.

Es recomendable utilizar en orina un antisuero que reconozca únicamente cadenas ligeras libres, sin embargo este antisuero muchas veces no es específico o no es suficientemente potente. Además los pacientes pueden eliminar fragmentos de inmunoglobulinas que el antisuero anticadenas ligeras libres no reconoce. Es preferible utilizar antisuero monoespecífico y potente capaz de reconocer cadenas ligeras libres y combinadas.

Si el componente monoclonal es de la variedad IgM el diagnóstico más probable es Macroglobulinemia de Waldenström. El aspirado medular y el estudio de imagen con TAC tóraco-abdominal son exploraciones indispensables, para evaluar infiltración visceral, ganglionar o de medula ósea.

En ocasiones, el componente monoclonal aparece en pequeña concentración (componente monoclonal mínimo) sobre un fondo policlonal, ocurre cuando el componente monoclonal forma un complejo con otras proteínas, es el caso de la crioglobulinemia mixta o cuando se forman dímeros y pentámeros de IgM, polímeros de IgA o agregados de IgG. Los casos de mieloma IgD muestran un componente M de muy pequeña cuantía.

Cuando la producción exagerada se limita a las cadenas ligeradas, lo más frecuente es que el componente monoclonal apenas sea visible en el suero, debido a la rápida excreción urinaria y se detec-

te en la orina una elevada concentración de cadenas ligeras en forma de componente monoclonal.

Por el contrario el aumento heterogéneo de la fracción gamma sugiere el carácter policlonal de la producción de inmunoglobulinas, lo cual es característico de inflamación crónica o cuadros reactivos a hepatopatía crónica, conectivopatías, infecciones crónicas.

En caso de sospecha de amiloidosis es indispensable su demostración mediante biopsia tisular. En adultos con componente monoclonal asociado a síndrome nefrótico, insuficiencia cardiaca congestivo, hipotensión ortostática, neuropatía periférica, síndrome del tunel carpiano, malabsorción, la primera opción es descartar amiloidosis primaria.

APENDICE 2

Gammapatías monoclonales malignas

Mieloma múltiple.
Macroglobulinemia de Waldenström.
Enfermedad de cadenas pesadas.
Crioglobulinemia.
Amiloidosis.
Síndromes linfoproliferativos con producción monoclonal de inmunoglobulinas.

Criterios diagnósticos de mieloma múltiple

Al menos dos de los criterios deben estar presentes:
Componente monoclonal en suero > 3 g/L o en orina o ambos.
Infiltración medular por células plasmáticas > 10 %.
Lesiones osteolíticas visibles en radiología simple.

Factores pronósticos desfavorables en el mieloma múltiple

- Hemoglobina baja.
- Hipercalcemia.
- Concentración muy elevada del componente monoclonal.
- Múltiples lesiones líticas.
- Creatinina elevada.
- Beta-2-microglobulina elevada.
- Hipoalbuminemia.
- Escasa respuesta a la quimioterapia.

REFERENCIAS

1. Kyle RA, Katzman JA. Immunochemcal characterization of immunoglobulins. In Rose, NR conway de Macario, Folds JD (eds). Manual of Clinical Laboratory Immunology, 5th edition. American Society for Microbiology. Washington, 1997.
2. Giraldo P. Gammapatía monoclonal de significado incierto. En Los grandes síndromes hematológicos en Medicina Primaria. Giraldo P, Giralt M, Gutiérrez M, Romero S, Rubio-Félix D. FEHHA. Zaragoza, 1997.
3. Franco-García E, Perella M, Giraldo P, Angós JA, Perdiguer L, Puente F, et al. Epidemiological study of monoclonal gammopathies in a northern Spanish area. The Haematology Journal, 2000.