

Protocolo de Guía para la investigación ante el hallazgo de un componente monoclonal y manejo de la gammopatía monoclonal de significado incierto (MGUS)

Servicio: Unidad de Hematología y Hemoterapia

Fecha de entrega: 14 Julio 2010

Destinatario: Facultativos del Hospital Infanta Cristina y médicos de atención primaria del área 10

Reg: PCM PT 060

CONTROL DE MODIFICACIONES		
DESCRIPCION	Nº Versión	Fecha Edición
Creación: Dra Perla Salama Bendayán	1	14-7-2010

Revisado: Gonzalo García de Casasola Fecha: 24-11-2010 Firma	Aprobado: Dirección Médica Fecha Firma
--	--

I- INTRODUCCIÓN

MGUS es un término acuñado por Kyle en 1978 del grupo de la clínica Mayo y se define como la presencia de una proteína monoclonal en el suero u orina sin evidencia de Mieloma Múltiple (MM), amiloidosis AL, enfermedad de Waldeström (MW) u otra enfermedad relacionada.

Las inmunoglobulinas monoclonales (proteína M o paraproteína) pueden ser detectadas en el suero en aproximadamente 1% de la población general.

La proteína M se identifica de manera fortuita en exámenes analíticos generales o durante la investigación de síntomas no relacionados.

Es importante identificar prontamente qué paciente presenta un MM u otro Síndrome linfoproliferativo (SLP) y si la inmunoglobulina monoclonal puede provocar por sí misma un daño tisular como en la Amiloidosis AL. Además es importante identificar los pacientes con alto riesgo de progresión

II- DEFINICIÓN DE COMPONENTE M

El componente M, paraproteína o proteína M es una inmunoglobulina (Ig) monoclonal secretada por un clon anormal expandido de células plasmáticas. Puede ser visualizado por inmunofijación en suero y/u orina. La proteína M puede ser una Ig entera (cadena ligera y pesada) o sólo una cadena ligera libre (FLC: Free light Chain)

III- ¿CUÁNDO SE SOLICITA UN PROTEINOGRAMA?

Se solicita un Proteinograma /inmunofijación cuando se sospecha que existe un trastorno relacionado con una proteína M o porque existen otros tests que indican la posibilidad de que exista una proteína M, como son:

- Aumento de la velocidad de sedimentación globular (VSG) o aumento de la viscosidad sanguínea (no se dispone de este test en nuestro hospital)
- Anemia no explicada , hipercalcemia , insuficiencia renal
- Aumento de proteínas en sangre o de inmunoglobulinas (Ig) sobre todo si una o más Ig está descendida.
- Descenso de una o más Ig (IgG, IgA o IgM)

NOTA: Se observa un aumento de Ig policlonal en enfermedades hepáticas, infecciones, enfermedades reumáticas o procesos autoinmunes que no son indicación de ser estudiadas por el Servicio de Hematología

IV- IDENTIFICACIÓN E INVESTIGACIÓN EN EL LABORATORIO DE LA PROTEINA M

a- Espectro electroforético en suero:

La identificación de la proteína M usualmente se ve por espectro electroforético (EEF) (solicitando en Selene Proteinograma) pero algunas veces no son visibles por EEF sólo y por lo tanto si hay una alta sospecha de enfermedad maligna de célula B hay que realizar un método más sensible como la INMUNOFIJACIÓN en SUERO (IFS)

Las FLC monoclonales en suero generalmente sólo son detectables por IFS. El límite de la sensibilidad de la IFS es 10 veces mayor al nivel normal en suero de de FLC. Por ello las discrasias de células malignas que secretan sólo FLC no son detectables por IFS y debe de pedirse la Inmunofijación en orina (IFO).

Las FLC son detectables sólo en orina cuando su nivel en el filtrado glomerular excede la capacidad tubular renal de reabsorberlos. Por ello hay algunas discrasias de células plasmáticas que segregan sólo FLC que no son detectables ni por examen sérico ni urinario.

La introducción de métodos que miden niveles bajos de FLC en suero (SFLC) ha confirmado que las células plasmáticas normales y neoplásicas secretan FLC además de Ig enteras y que un ratio anormal de SFLC Kappa/Lambda puede usarse como un marcador de la secreción de las FLC monoclonales. Esta ratio es frecuentemente anormal incluso cuando el umbral renal de reabsorción de FLC no ha sido alcanzado y por lo tanto no ha podido detectarse por IFO. Por lo tanto en MM no secretores y algunos casos de MM oligosecretores o amiloidosis AL podrían no ser detectados al menos que se realicen SFLC (técnica no disponible en Selene)

b- Inmunofijación en suero

Solicitaremos IFS en los siguientes casos:

- 1- Banda sospechosa de componente M (Monoclonal) por EEF
- 2- Aumento de Inmunoglobulinas con una imagen en EEF no concordante
- 3- Una o más Ig con un nivel inferior al límite inferior
- 4- Presencia de Bence Jones en orina sin componente M en suero
- 5- Alta sospecha clínica de patología con componente M asociado

La IFS se realiza con antisueros contra cadena G, A M y cadena ligera Kappa y Lambda. Si la imagen muestra una cadena monoclonal sin cadena pesada asociada se debe de hacer inmunofijación con antisueros anti Ig D y anti Ig E

c- Espectro electroforético en orina (EEF-O)

Se utiliza para detectar proteína Bence Jones. El criterio de sensibilidad es si es visible una banda de albúmina en todas las orinas. No se ve esta banda si la orina está muy diluida en cuyo caso se requiere una nueva muestra fresca o concentrar ésta.

d- Inmunofijación en orina (IFO)

Si en el EEF-O se observa una banda además de la albúmina se solicitará la IFO incluso si se reconoce un patrón (ejemplo proteinuria glomerular)

e- Cuantificación de cadenas ligeras en orina de 24horas

V- EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia del componente M depende del número de EEF que se solicitan en atención primaria y en consulta de los especialistas, y de la sensibilidad de la técnica usada. Se calcula una prevalencia del 1%.

Tras el hallazgo de un componente M y los estudios posteriores: 72% corresponden a MGUS, 2% a MW, 19% a MM 16% a otros Síndromes linfoproliferativos y 1% a una amiloidosis.

Las MGUS son infrecuentes en menores de 50 años. Su prevalencia aumenta con la edad.

VI- CLASIFICACIÓN DE GAMAMPATÍAS MONOCLONALES

Las gammopatías monoclonales incluyen:

- 1- Gammopatía monoclonal de significado incierto (MGUS)
- 2- Mieloma Múltiple
- 3- Plasmocitoma solitario
- 4- Amiloidosis AL
- 5- Macroglobulinemia de Waldeström
- 6- Linfoma No Hodgkin -B de bajo grado y otros síndromes linfoproliferativos B
- 7- Otras enfermedades relacionadas con proteína M (ver tabla 1)

Table 1. M-protein-related disorders.

Diseases caused by M-protein aggregation

Light chain-cast nephropathy
AL amyloidosis
Light chain-deposition disease
Crystal-storing histiocytosis: adult Fanconi syndrome
Cryoglobulinemia type I

Diseases caused by M-protein antibody activity

Mixed cryoglobulinemia type II
Monoclonal cold agglutinins
Polyneuropathies

VII-OTRAS CONSIDERACIONES

1- Criterios diagnósticos de MGUS:

- Componente M <3 g/dl

- Infiltración de médula ósea < 10% de células plasmáticas e infiltración baja en la biopsia
- No afectación orgánica/sintomatología relacionada con mieloma múltiple
- No evidencia de otro SLP-B o enfermedad cadena ligera o amiloidosis

2- Riesgo de progresión de MGUS a MM:

El riesgo acumulado de progresión a MM u otro SLP es de 10% a los 10 años. El riesgo general de progresión es de 1% / año.

3- Factores de riesgo de progresión:

Clásicamente se incluyen:

- Cantidad de componente M: A mayor cantidad de componente M mayor posibilidad de progresión. Con Componente M de 0.5g/dl la progresión es de 14% mientras que con componente M de 2,5g/dl es del 49%
- Tipo de componente M: Si se trata de un no IgG , más posibilidad de progresión. Incluso se especifica que si es IgA la posibilidad es mayor.
- Número de células plasmáticas en médula ósea: Una infiltración mayor del 5% tiene más posibilidad de progresión

Recientemente con la aparición de las SFLC se propone un modelo de probabilidad de transformación basado en 3 parámetros:

- Cantidad de Componente monoclonal (mayor de 1,5g/dl)
- Tipo de Ig implicada (no IgG)
- Cociente Kappa/lambda (anormal)

El riesgo de progresión a los 20 años si se tienen los tres parámetros es del 58%, con 2 parámetros 37%, 1 parámetro 21% y ningún factor del 5%

VIII- RECOMENDACIÓN PARA INVESTIGACIÓN DE COMPONENTE M Y MANEJO DE PACIENTES CON MGUS

A- Pruebas realizadas en consulta pre- hematología

La detección del componente M suele realizarse en atención primaria o por otros especialistas además de los hematólogos. Antes de remitir al paciente al hematólogo se debe de realizar los siguientes estudios:

- 1- Identificación del tipo de componente M: El componente monoclonal IgG, A y más raramente IgD e IgE orientan más a MGUS /MM. Mientras que la proteína monoclonal tipo IgM se asocia más a MW o SLP
- 2- Realizar una historia detallada y examen físico: En la tabla 2 se indican los signos y síntomas que orientan a MM, SLP o amiloidosis AL. LA presencia de un componente M junto con algún de los signos/síntomas incluidos son indicación de remitir al especialista (hematólogo)

- 3- Cuantificación de componente M: Un componente M bajo en general orienta a MGUS mientras que un componente M alto orienta a MM. Tener en cuenta que la Amiloidosis AL se asocia a niveles bajos de proteína M y existen MM con niveles bajos de proteína M
- 4- Otros estudios:
- Niveles de Ig en suero
 - Excreción de proteínas en orina de 24 horas y EEF en orina
 - Hemograma
 - Creatinina Sérica
 - LDH sérica
 - Urea + electrolitos
 - Calcio sérico
 - Proteínas en suero y albúmina

B- Guía para remitir al paciente al hematólogo

Casos indiscutibles:

- **Caso 1:** Paciente con componente M y sintomatología sugestiva de Mieloma múltiple, SLP o amiloidosis (ver tabla 2)
- **Caso 2:** Paciente con componente M asintomático pero con resultados analíticos anormales incidentales e inexplicables: anemia, insuficiencia renal, hipercalcemia, lesiones líticas u osteoporosis en rayos X
- **Caso 3:** Pacientes con componente M y
 - Proteinuria Bence Jones >500 mg/L
 - IgD ó IgE (proteína M) aumentadas
 - Proteína M IgG>1,5g/dl
 - Proteína M IgA>1 g/dl
 - Proteína M IgM>1 g/dl

Situaciones borderline:

- **Caso 1:** Proteína M <1 g/dl + insuficiencia renal de causa no clara: es importante investigar la causa del fallo renal antes de realizar un estudio de médula ósea y serie ósea al menos que se tenga una muy alta sospecha de MM por presencia de dolor óseo o hipercalcemia. Descartar amiloidosis sobre todo en pacientes con Síndrome nefrótico y gran proteinuria.
- **Caso 2:** Proteína M baja + enfermedad renal + anemia: es el caso por ejemplo de un apaciente con artritis reumatoide que presenta dolor musculoesquelético y osteoporosis asociada. En estos pacientes el estudio óseo debe de hacerse con resonancia magnética nuclear y a veces con estudio de médula ósea
- **Caso 3:** Proteína M baja + osteopenia /afectación vertebral aislada. En estos pacientes el estudio óseo debe de hacerse con resonancia magnética nuclear y a veces con estudio de médula ósea

Tabla 2: Síntomas y signos y resultados de tests comúnmente asociados a mieloma linfoma y amiloidosis AL

Mieloma	Linfoma	Amiloidosis AL
Hipercalcemia	Adenopatía	Macroglosia
Insuficiencia renal	Hepatoesplenomegalia	Insuficiencia cardíaca inexplicable
Anemia	Hiperviscosidad (especialmente si proteína M IgM)	Neuropatía periférica
Dolor óseo/lesiones óseas	Pancitopenia	Síndrome del túnel del Carpo
Hiperviscosidad	Síntomas B: sudoración nocturna, pérdida de peso, fiebre	Síndrome nefrótico

C- Información al paciente:

El paciente debe de saber que la MGUS es una enfermedad benigna en muchos casos sin impacto en su salud futura pero que en una minoría de los casos existe una progresión a mieloma u otra enfermedad que puede requerir tratamiento

D- Estudio realizado por el hematólogo:

El hematólogo evaluará los estudios realizados por el médico de atención primaria u otro especialista.

El objetivo es la detección de pacientes con Mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldeström, otros SLP, amiloidosis AL y MGUS con riesgo de progresión a enfermedad maligna.

Caso 1: Si el paciente presenta componente M ≥ 1 g/dl y sospecha de MW, solicitará entre otras las siguientes pruebas:

- EEF suero y orina on cuantificación de componente M y cuantificación de IG
- Hemograma, creatinina, calcio, albúmina y LDH
- Aspirado y biopsia de médula ósea (estudio citológico, histológico, citometría de flujo, citogenética y biología molecular)
- TAC cervico-toraco-abdomino-pélvico
- Si sospecha de hiperviscosidad : viscosidad sanguínea (no incluido en Selene)

Caso 2: Si según los criterios de la IWMG se sospecha mieloma múltiple, se solicitará entre otras pruebas:

- Hemograma , creatinina, calcio corregido con albúmina, proteínas totales, albúmina
- EEF en suero con cuantificación de componente M y nivele de Ig
- EEF-Orina con proteínas en orina y excreción de cadena ligera libre (Bence-Jones)
- Cadena ligera libre en suero (FLC) (no incluido en Selene) si se sospecha mieloma no secretor o amiloidosis AL

- Examen de médula ósea, biopsia médula ósea con inmunofenotipo para confirmar clonalidad (además de estudio citogenético, FISH y biología molecular)
- Serie ósea+/- RMN

Caso 3: Si el paciente presenta un nivel bajo de componente M sin sospecha fuerte de enfermedad (MM, MW, Amiloidosis...) el hematólogo confirmará que es un paciente de bajo riesgo de progresión y se remitirá de nuevo al médico de atención primaria para su seguimiento

E- Monitorización del paciente con MGUS por el MAP :

Se debe de monitorizar al paciente con MGUS para identificar la transformación a enfermedad maligna (MM, MW) en estadio precoz es decir cuando no hay lesiones óseas irreversibles, fallo renal o sintomatología y en un estadio en el cual el paciente se puede beneficiar de un tratamiento.

Se identifican 4 patrones de progresión:

- 1- Proteína M estable que aumenta gradualmente o súbitamente
- 2- Proteína M que aumenta gradualmente desde el diagnóstico
- 3- Proteína M que aumenta súbitamente desde el diagnóstico
- 4- Proteína estable pero con aparición de anemia, lesiones líticas, insuficiencia renal, aumento de células plasmáticas en médula ósea o aumento de proteína M en orina

Es importante anotar en la historia clínica del paciente en las consultas de seguimiento la aparición de nuevos síntomas sobre todo si se produce nuevo dolor óseo, disminución de peso, fatiga u otra sintomatología que puede indicar progresión a mieloma amiloidosis o SLP.

Caso 1: Paciente diagnosticado de MGUS asintomático sin Riesgo alto de progresión (sobre todo si componente M <0,5g/dl) y esperanza de vida menor a 5 años: No precisa control por especialista. El Médico de atención primaria realizará control coincidiendo con otros controles no hematológicos del paciente (no precisa seguimiento)

Caso 2: Paciente diagnosticado de MGUS con esperanza de vida >5 años sin riesgo alto de progresión pero con componente M alto (pero menor de 1,5g/dl para IgG y menor de 1g/dl para IgA e IgM) , o IgA ó IgM monitorizar cada 3-4 meses durante el 1º año y posteriormente cada 6-12 meses hasta aparición de sintomatología. Se debe monitorizar al paciente con:

- Niveles de Ig
- Cuantificación de componente M (especificarlo en la petición)
- Hemograma
- Creatinina
- Proteínas, albúmina
- Calcio corregido

- Electrolitos y urea

F- Criterios para remitir al hematólogo un paciente con MGUS durante el seguimiento por MAP:

Si durante el seguimiento del paciente éste presentase:

- Un aumento del componente M del 25% (con un aumento mínimo absoluto de 0,5g/dl) en 3 meses
- Sintomatología compatible con progresión a MM u otro SLP
- Anemia inexplicable, otras citopenias o insuficiencia renal, o hipercalcemia

Debe ser remitido al hematólogo para reevaluación y seguimiento/tratamiento si lo precisa

G- Monitorización de MGUS de alto riesgo de progresión por hematólogo

Se trata de un paciente asintomático sin datos de sospecha de MM, MW u otro SLP pero con Componente M IgG >1,5g/dl o IgM/IgA > 1g/dl, componente M Ig D ó Ig E o con proteinuria de Bence-Jones (por el mayor riesgo de insuficiencia renal) o con ratio SFLC anormal (>1,1 ó <0,24) se deberá monitorizar cada 3-4 meses con:

- Niveles de Ig
- Cuantificación de componente M (especificarlo en la petición)
- Hemograma
- Creatinina
- Proteínas, albúmina
- Calcio corregido
- Electrolitos y urea