



14 min.



El mieloma múltiple (MM) es una enfermedad maligna de células plasmáticas. Las células plasmáticas se encuentran en la médula ósea y son un componente importante del sistema inmunitario. Existen criterios internacionales para diagnosticar el MM. Entre ellos podemos destacar la presencia de proteínas monoclonales en suero y/u orina. La identificación de estas proteínas producida por la gran mayoría de los pacientes con mieloma suele ser un punto clave para el diagnóstico. En el siguiente trabajo nos presentan una actualización sobre el diagnóstico del MM, esto gracias a las nuevas herramientas disponibles durante los últimos años que ha producido un cambio de paradigma en la búsqueda de estas proteínas, la sensibilidad con la que se pueden detectar y el tiempo de diagnóstico que permite una detección precoz, favoreciendo el inicio temprano de la terapia adecuada, proporcionando mejores resultados que permitan una mejor calidad de vida del paciente.



Florencia Delgado, PhD\*

\* Directora Científica, Latinoamérica. The Binding Site, Inc.

Correspondencia: Florencia Delgado, PhD. The Binding Site Inc, 6730 Mesa Ridge road, San Diego, CA 92121. USA.

E-mail: florencia.delgado@bindingsite.com.ar

Tel: 54(9)1130933626



### Introducción

El mieloma múltiple (MM) es una enfermedad maligna de células plasmáticas de la médula ósea que se caracterizaba, según criterios internacionales (1) vigentes hasta el año 2014, por la presencia de 10% o más células plasmáticas clonales en la médula ósea o una biopsia que demuestre plasmocitoma óseo o extramedular, presencia de proteína monoclonal en suero y/u orina (excepto en pacientes con MM no secretor verdadero) y evidencia de daño de órgano (CRAB) que pueda ser atribuido al desorden de células plasmáticas, específicamente hipercalemia, insuficiencia renal, anemia y/o lesiones óseas (bone, de hueso en inglés) que incluyan: lesiones líticas, osteopenia severa o fracturas patológicas (2). La identificación de la proteína monoclonal producida por la gran mayoría de los pacientes con mieloma suele ser un punto clave para el diagnóstico y gracias a las nuevas herramientas disponibles durante los últimos años se ha producido un cambio de paradigma en la búsqueda de estas proteínas, la sensibilidad con la que se pueden detectar y el tiempo de diagnóstico que permite una detección precoz, favoreciendo el inicio temprano de la terapia adecuada, proporcionando mejores resultados que permitan una mejor calidad de vida del paciente.

### Diagnóstico diferencial y clasificación del mieloma

Ante la sospecha de una gammapatía monoclonal resulta imprescindible distinguir el tipo de patología, para el caso particular del mieloma es importante clasificar al paciente

según presente una gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI o MGUS, por sus siglas en inglés), un mieloma múltiple asintomático (MMA) o un mieloma múltiple activo (MM). Es muy importante establecer el diagnóstico correcto y distinguir estos estadios debido a que para los pre-malignos (MGUS y MMA) no se sugiere inicio de tratamiento mientras que para el MM activo (aun en ausencia de daño orgánico) si está recomendado (3).

Recientes lineamientos internacionales (IMWG) establecieron hacia finales de 2014 los nuevos parámetros para la definición de mieloma, estas características denominadas “Eventos Definitivos de Mieloma” (EDM) incluyen:

Presencia de más de un 60% de células plasmáticas clonales en médula ósea,  
Niveles anormalmente elevados de cadenas livianas libres en suero (CLLs) (definidos como el cociente entre la cadena liviana tumoral / la cadena liviana no tumoral cuando éste es mayor o igual a 100) y  
Presencia de más de una lesión focal en estudios de imágenes por resonancia magnética.

Dichas directrices establecen que para el diagnóstico de mieloma que requiere tratamiento hace falta mostrar:

Presencia de más de 10% de células plasmáticas clonales en médula ósea o una biopsia que demuestre plasmocitoma, MÁS uno de los siguientes criterios:

- Prueba de daño orgánico atribuible a mieloma (Criterios CRAB) Q
- Presencia de al menos 1 Evento Defini-

torio de Mieloma (según lo definido arriba).

Estos nuevos criterios diagnósticos permiten así identificar pacientes con un alto riesgo de desarrollo de sintomatología y ofrecerles tratamiento previo a la existencia de ese daño orgánico, lo que ha demostrado beneficios importantes en la supervivencia global (4).

### Laboratorio de proteínas en el diagnóstico de MM

El papel que cumple el laboratorio de proteínas se centra fundamentalmente en identificar el componente monoclonal y cuantificarlo con precisión, tareas que resultarán claves en el acompañamiento clínico que se deberá realizar del paciente.

Los pacientes con MM pueden ser subdivididos en tipos secretores y no secretores basado en la presencia o ausencia de una proteína monoclonal detectable. La mayoría de los pacientes (80%) secreta una inmunoglobulina intacta como proteína monoclonal. Los MM de cadenas livianas (MMCL) y los no secretores (MMNS) representan un 20% y un <2% respectivamente de todos los pacientes con mieloma.

Los métodos de laboratorio para el tamizaje de mieloma múltiple ha incluido, históricamente, la electroforesis de proteínas en suero (EPS) y la electroforesis de proteínas en orina (EPO). Las proteínas monoclonales migran como bandas discretas sobre el gel de



Nombre	Definición
<b>MGUS No IgM</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Presencia de proteína monoclonal (no IgM) &lt;3g/dL</li> <li>No presenta síntomas CRAB u otros indicadores de mieloma activo</li> </ul>
<b>MGUS IgM</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Infiltración plasmocitaria en médula ósea (MO) &lt;10%</li> <li>Presencia de proteína monoclonal IgM &lt;3g/dL</li> <li>Infiltración plasmocitaria en MO &lt;10%</li> <li>Ausencia de anemia, síntomas constitucionales, hiperviscosidad, linfadenopatías, hepatoesplenomegalia u otro daño de órgano blanco atribuibles a síndrome linfoproliferativo subyacente</li> </ul>
<b>MGUS CLL</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Relación anormal de las cadenas livianas libres (CLL) κ/λ</li> <li>Aumento de la concentración de la cadena liviana libre involucrada (monoclonal)</li> <li>Ausencia de banda monoclonal por inmunofijación</li> <li>Se deben cumplir 2 criterios:</li> </ul>
<b>Mieloma múltiple asintomático (MMA)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Componente monoclonal (IgA o IgG) &gt; 3g/dL o componente monoclonal urinario &gt;500 mg/24hs y/o infiltración plasmocitaria en MO entre 10 y 60%</li> <li>Ausencia de eventos definitorios de mieloma</li> </ul>
<b>Mieloma múltiple</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Infiltración plasmocitaria en MO &gt;10% o biopsia que pruebe plasmocitoma óseo o extramedular y, uno o más eventos definitorios de mieloma:           <ol style="list-style-type: none"> <li>Daño orgánico atribuible a discrasia de células plasmáticas: hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia, lesiones óseas (criterios CRAB)</li> <li>Biomarcadores de malignidad: infiltración plasmocitaria en MO ≥60%, relación entre CLL involucrada y no involucrada ≥100, &gt; 1 lesión focal en RMN</li> </ol> </li> </ul>

Tabla 1. Definiciones de MGUS y MM según IMf International Myeloma Foundation / Sociedad Argentina de Hematología.



## Analizador Multiparamétrico Totalmente automatizado

### Enfermedades Infecciosas

Adenovirus IgG	Legionella Pneumophila 1-4 IgG
Adenovirus IgA	Measles IgG
Chlamydia Pneumoniae IgG	Measles IgM
Chlamydia Pneumoniae IgM	Mycoplasma Pneumoniae IgA
Chlamydia Pneumoniae IgA	Mycoplasma Pneumoniae IgG
Cytomegalovirus IgG	Mycoplasma Pneumoniae IgM
Cytomegalovirus IgG Avidity	Mumps IgG
Cytomegalovirus IgM	Mumps IgM
Epatitis-Barr VCA IgG	Respiratory Syncytial Virus IgG
Epatitis-Barr VCA IgM	Respiratory Syncytial Virus IgG
Epatitis-Barr EBNA IgG	Rubella IgG
Epatitis-Barr Early Antigen IgG	Rubella IgG Avidity
Epatitis-Barr Early Antigen IgM	Rubella IgM
Helicobacter Pylori IgG	Syphilis Screen Recombi
Helicobacter Pylori IgA	Treponema IgG
HSV 1 Screen	Treponema IgM
HSV 2 Screen	Tascan Virus IgG (Sandfly Fever Virus)
Herpes Simplex 1+2 ICM	Tascan Virus IgM (Sandfly Fever Virus)
Herpes Simplex 1+2 IgG	Tascan IgG
Influenza A IgG	Tascan IgG Avidity
Influenza A IgG	Tascan IgM
Influenza B IgG	Tascan IgA
Influenza B IgG	Tascan IgG
Legionella Pneumophila IgM	Varicella IgG
Legionella Pneumophila 1 IgG	Varicella IgM

### Autoinmunidad

AINA-9	Glactin-B
ENA-9-S	Deaminated Gladin
ANA Screen	Preptide-G
SM	Deaminated Gladin
SS-A	Preptide -A
SS-B	tTg-A
Scl-70	tTg-G
Cemp-B	ASCA-A
Jo-1	ASCA-G
dsDNA-G	PR3
dsDNA-M	MPO
CCP	GBM
RF-G	a-TG
RF-M	a-TPO
Cardiolipin-IgG	TG
Cardiolipin-IgM	LKM-1
Beta 2-Glycoprotein-G	AMA-M2
Beta2-Glycoprotein-M	Insein
Glactin-A	

- Dispositivo individual de un solo uso que contiene todos los reactivos necesarios para realizar el ensayo.
- Capacidad multiparamétrica: Procesa hasta 30 diferentes pruebas por corrida.
- La velocidad permite obtener resultados simultáneos de diferentes paneles.
- El primer resultado se obtiene antes de 90 minutos.
- Volumen de muestra: La muestra se dispensa manualmente. ELISA: Mínimo de muestra 60 uL. Fijación de complemento: Mínimo de muestra 120 uL.

### Fijación del Complemento

Bordetella Pertussis	Chlamydia
Borrelia	Echo Virus P Mix
Bruceella	Influenza A Virus
Campylobacter Jejuni	Influenza B Virus
Legionella Pneumophila	Mycoplasma Pneumoniae
Leptospira Mix	Parainfluenza Mix
Listeria Monocytogenes	Q-Fever
Shigella Flexner	Roxvirus
Yersinia Enterocolitica	Respiratory Syncytial Virus
Echo Virus H Mix	Coxsackie Virus A Mix
Poliovirus Mix	Coxsackie Virus B Mix
Adenovirus	Achinococcus



Próximamente disponibles: Borrelia IgG - IgM, Vitamina D, Chlamydia Trachomatis IgG - IgA, Parvovirus IgG - IgM, Panel Vacunación (Tetanos - Difteria - polio IgG), EBV VCA Recombinantes.



electroforesis, apareciendo como un pico en el trazado densitométrico, lo que proporciona un valor semi-cuantitativo para la cantidad de proteína monoclonal presente en el suero del paciente. Luego de la identificación de una proteína monoclonal por EPS, se requiere una inmunofijación en suero (IFE) para confirmar la clonalidad y tipificar la misma. Con una sensibilidad analítica de entre 500 y 2000 mg/L, la mayor limitación de la EPS es la falta de capacidad de detección de proteínas monoclonales producidas en bajos niveles, particularmente las cadenas livianas libres. La IFE es aproximadamente unas 10 veces más sensible y logra captar proteínas monoclonales adicionales que no son detectadas por EPS aunque solo en forma cualitativa. Sin embargo, los sueros de pacientes con enfermedad oligosecretora, como MM de cadena liviana (MMCL), Amiloidosis AL y enfermedad de depósito de cadena liviana (EDCL) en general no contienen cadenas livianas libres monoclonales en un nivel suficientemente elevado como para ser detectado por EPS o IFE. Durante los últimos 150 años las CLL monoclonales en la orina (proteínas de Bence Jones) han sido un importante marcador diagnóstico para MM. La EPO y la IFE en orina (IFEo) son más sensibles que sus contrapartes en suero para la detección de CLL monoclonales y las CLL pueden ser detectadas en la orina hasta un nivel de aproximadamente 20mg/L. A pesar de la sensibilidad adicional que ofrecen los métodos de detección urinarios, esas técnicas están asociadas a complicaciones técnicas y prácticas que hace que su rendimiento sea mucho menor. Una de las más importantes se relaciona a la tasa de filtración glomerular del riñón y la gran capacidad de reabsorción de proteínas a nivel del túbulo contorneado proximal. Estas características harán que gran cantidad de CLL filtrada sea rápidamente reabsorbida y, teniendo en cuenta el umbral de saturación renal, solo altos niveles de producción proteína monoclonal sobrepasarán este punto de corte llevando a la aparición de cantidades de CLL patológicas detectables en la muestra de orina del paciente. Por lo tanto, niveles bajos de CLL monoclonales en el suero pueden no ser detectados en la orina y la proteinuria de Bence Jones no representa un correlato directo de la tasa de producción monoclonal subyacente. La segunda consideración de importancia en la rutina de la práctica diaria está asociada al retraso en la obtención de un resultado de proteína de

Bence Jones. La detección temprana de CLL monoclonales facilita el diagnóstico precoz y el inicio a tiempo de una terapia para mejorar los resultados clínicos en el paciente. Como resumen de las pruebas iniciales del laboratorio de proteínas recomendadas podemos destacar:

Electroforesis de proteínas en suero  
Inmunofijación en suero  
Nivel y relación de cadenas livianas libres en suero (kappa/Lambda) (5)

Este esquema de evaluación “solo suero” está avalado por el International Myeloma Working Group desde el año 2009. Cabe destacar que para los pacientes con sospecha de amiloidosis AL cuyas pruebas séricas den negativo, se recomienda la evaluación de la orina de 24 hs mediante inmunofijación urinaria para la posible detección de su proteína monoclonal (5).

#### **Análisis del inmunoensayo de cadenas livianas libres monoclonales en suero**

En 2001, la disponibilidad del inmunoensayo automatizado para CLL en suero permitió la cuantificación de CLL monoclonales con alta sensibilidad en el suero de los pacientes. La prueba de CLL en suero proporciona una valoración independiente de los niveles de cadena liviana  $\kappa$  (kappa) y cadena liviana  $\lambda$  (lambda) libres y permite el cálculo de la relación entre ambas  $\kappa/\lambda$ , un marcador sensible que define clonalidad. En pacientes con discrasias de células plasmáticas, el exceso de producción de solo un tipo de cadena liviana, frecuentemente con supresión de médula ósea de la cadena liviana alterna, suele proporcionar valores de relación  $\kappa/\lambda$  anormales. El ensayo de CLL no debe ser confundido con el ensayo de cadenas livianas totales (CLT), el cual detecta todas las formas de cadena liviana  $\kappa$  y  $\lambda$  (CLL más aquellas que forman parte de las inmunoglobulinas intactas). Los ensayos de CLT no son sensibles para la detección de cadenas livianas libres en suero y no están recomendados para su uso por ningún organismo internacional ni nacional.

Para el análisis de cadenas livianas libres en suero tanto los niveles de  $\kappa$  como los de  $\lambda$  deben ser cuantificados y la relación  $\kappa/\lambda$  calculada. Los resultados son considerados anormales cuando se encuentran por fuera de

los rangos normales publicados (CLL  $\kappa$ : 3.3 a 19.4 mg/L; CLL  $\lambda$ : 5.7 a 26.3 mg/L; relación  $\kappa/\lambda$ : 0.26 a 1.65 (6)). Si los niveles de CLL  $\kappa$ , CLL  $\lambda$  y la relación  $\kappa/\lambda$  se encuentran dentro de rangos normales y esto se acompaña de una prueba de electroforesis de proteínas en suero normal, es muy poco probable que ese paciente presente una gammapatía monoclonal. Por el contrario, relaciones  $\kappa/\lambda$  anormales junto a incrementos en CLL  $\kappa$  o CLL  $\lambda$  avalan el diagnóstico de una gammapatía monoclonal y requieren investigación adicional (3,5). Un punto importante a considerar son los resultados que bordean los límites normales, estos requerirán un análisis cuidadoso, estas situaciones pueden ocurrir por ejemplo en pacientes con aumento policlonal en CLL, como pacientes con compromiso renal y en pacientes con hipergammaglobulinemia policlonal, causada por infecciones o desórdenes inflamatorios. Esto resalta la importancia de considerar parámetros adicionales clínicos y de laboratorio cuando se interpretan resultados de CLL.

Basado en datos publicados disponibles, el Grupo Internacional de Trabajo sobre Mieloma (International Myeloma Working Group, IMWG) concluyó que en el contexto del tamizaje para mieloma múltiple y otros desórdenes relacionados, el ensayo de cadenas livianas libres en suero combinado con la electroforesis de proteínas en suero y la inmunofijación, proporcionan alta sensibilidad y hacen prescindibles los estudios en orina de 24 horas para estas patologías con la excepción de la Amiloidosis AL donde se sigue recomendando el análisis urinario (5). En una de sus últimas actualizaciones, el IMWG recomienda el análisis de CLL en suero como parte del algoritmo básico para la investigación de cualquier nuevo paciente diagnosticado con una discrasia de células plasmáticas (7). Esta información presenta valor pronóstico para el paciente, y su análisis con este fin también está avalado por los lineamientos internacionales (5).

#### **Sensibilidad diagnóstica de CLL en suero para gammapatías monoclonales.**

La frecuencia de relación  $\kappa/\lambda$  anormal que puede ser esperada en pacientes con MM incluyendo MM de cadena liviana, MM no secretor, MM de inmunoglobulina intacta y amiloidosis AL, se muestran en la figura 1.



# LA ELECCIÓN DE HOY QUE LO ACOMPAÑARÁ EN EL FUTURO

*La más amplia gama de Analizadores de Electrolitos*

Nuestros equipos, con diseño y producción en Argentina, son comercializados en todo el mundo.

- Fácil de operar
- Libre de mantenimiento
- Bajo costo por determinación
- Se adapta a las necesidades de su laboratorio

Na+

K+

Cl-

Ca<sup>++</sup>

Li+



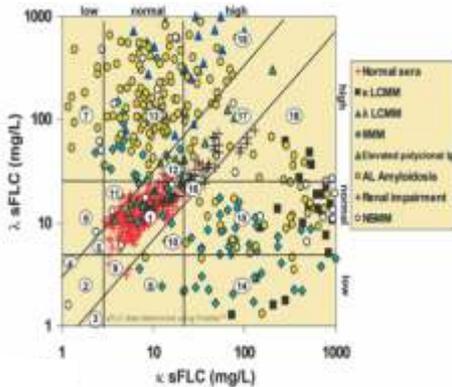
Industria Argentina  
[www.diestroweb.com](http://www.diestroweb.com)  
[info@jswweb.com.ar](mailto:info@jswweb.com.ar)

Comuníquese  
con nosotros:  
+ 54 11 4709 7707

**Diestro**  
MEDICAL DEVICE TECHNOLOGY



Figura 1. CLL en distintas situaciones clínicas.



Sugerencias de interpretación disponibles. Fuente Wikilite.

### Mieloma múltiple de cadena liviana

Este tipo de mieloma corresponde al 20% de todos los casos de MM. Su diagnóstico clínico es confirmado por la presencia de CLLs monoclonales en el suero u orina, en ausencia de inmunoglobulinas intactas monoclonales, junto a una evaluación de médula ósea que demuestre la presencia de células plasmáticas clonales y la presencia de uno o más eventos definitorios de mieloma (daño orgánico o biomarcadores para mieloma, como ya se ha comentado). El tamizaje con EPS aislada falla en detectar más del 40% de estos casos de MMCLy, considerando las limitaciones para la detección de CLL en la orina, el análisis de CLL en suero constituye una parte crucial en el algoritmo de diagnóstico para estos pacientes.

### Mieloma múltiple no secretor

Con una ocurrencia de entre 1-5% de todos los pacientes con MM, el MMNS se caracteriza por la ausencia de proteínas monoclonales en suero y en orina utilizando IFE. Sin embargo, algunos pacientes con MMNS producen inmunoglobulinas monoclonales que, a pesar de ser indetectables en el suero, pueden ser detectadas mediante inmunohistoquímica en células plasmáticas de médula ósea, y se considera que sólo el 10-15% de todos los MMNS son verdaderos “no secretores”, en los cuales, las células plasmáticas de médula ósea no contienen inmunoglobulinas detectables. La sensibilidad del inmunoensayo para CLL en

suero ha mostrado ser de particular beneficio para la detección de CLL en pacientes previamente denominados “no secretores” según la electroforesis. En diversos estudios se ha comprobado que para alrededor del 70% de los “no secretores” por EPS se logra cuantificar la proteína monoclonal producida mediante la evaluación de las CLL en suero y la obtención de una relación  $\kappa/\lambda$  anormal (8). Las mediciones de CLL en los pacientes MMNS trae aparejado sustanciales beneficios, evita el retraso en el diagnóstico y disminuye la cantidad y frecuencia de biopsias de médula ósea y por estos motivos se encuentra avalada por el IMWG.

### Mieloma múltiple de inmunoglobulina intacta

Los MMII corresponden al 80% de todos los casos de mieloma. Este tipo de presentación se caracteriza por la secreción de una inmunoglobulina intacta monoclonal. Tanto la EPS como la IFE cumplen un papel esencial en el diagnóstico de estos pacientes. Sin embargo, cerca del 95% de los pacientes con MMII también producen CLL monoclonales. En estos pacientes, la utilidad del ensayo para la detección de CLL en suero recae en el monitoreo de la enfermedad y en la información sobre el pronóstico del paciente. La corta vida media de las cadenas livianas libres en suero las convierten en marcadores muy útiles de enfermedad clonal y el monitoreo de niveles de CLL monoclonales puede proporcionar una evaluación más precisa de la tasa de respuesta al tratamiento que la otorgada por las inmunoglobulinas intactas, cuya vida media es considerablemente más prolongada. Es importante destacar que el diagnóstico serológico de la recaída en los pacientes con MMII no puede ser confiado tan solo a la evaluación de la inmunoglobulina intacta monoclonal. La evolución clonal en MM está siendo considerada cada vez con mayor relevancia y está asociada a cambios en el patrón de expresión de las proteínas monoclonales que el paciente produce. Por ejemplo, pacientes con MMII al diagnóstico pueden recaer con CLL monoclonales en forma exclusiva, un fenómeno denominado escape de cadena liviana. Debido a la alta concentración de CLL estos pacientes son propensos a desarrollar complicaciones renales, y una evaluación regular con CLL en el monitoreo del paciente puede proporcionar

una indicación temprana del impedimento renal y cualquier riesgo de falla renal a tiempo (9).

### Consideraciones finales

El laboratorio de proteínas es un punto de apoyo fundamental para el diagnóstico de MM y otras GMs. Las técnicas de mayor sensibilidad y que aporten información clínica de utilidad están disponibles y deben ser utilizadas para mejorar el manejo del paciente y su calidad de vida asociada.



### Referencias bibliográficas

1. Durie BG, Kyle RA, Belch A, et al. Myeloma management guidelines: a consensus report from the Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation. *Hematol J* 2003;4:379-98.
2. Costa d. Manual de Manejo de Mieloma Múltiple. Guías de la Sociedad Venezolana de Hematología 2013.
3. Rajkumar SV. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncology* 2014;15:e538-e48.
4. Mateos MV, Hernandez MT, Giraldo P, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for high-risk smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med* 2013;369:438-47.
5. Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, et al. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia* 2009;23:215-24.
6. Katzmann JA, Clark RJ, Abraham RS, et al. Serum reference intervals and diagnostic ranges for free kappa and free lambda immunoglobulin light chains: relative sensitivity for detection of monoclonal light chains. *Clin Chem* 2002;48:1437-44.
7. Dimopoulos M, Kyle R, Fermand J-P, et al. Consensus recommendations for standard investigative workup: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 3 *Blood* 2011;117:4701-5.
8. Drayson M, Tang LX, Drew R, Mead GP, Carr-Smith H, Bradwell AR. Serum free light-chain measurements for identifying and monitoring patients with nonsecretory multiple myeloma. *Blood* 2001;97:2900-2.
9. Zamarin D, Giralto S, Landau H, et al. Patterns of relapse and progression in multiple myeloma patients after auto-SCT: implications for patients' monitoring after transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2012;48:419-24.